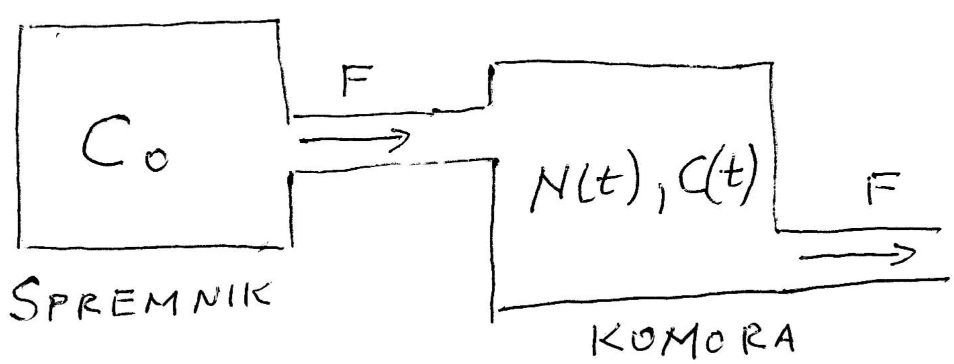
Dinamika kemostata

Kemostat se sastoji od komore u kojoj je, u svakom trenutka, dobro izmiješana otopina neke kulture (bakterije) i hranjivih tvari stalnog ukupnog obujma. To se postiže tako da iz spremnika jednoliko dotječe otopina hranjive tvari u komoru, a na izlazu otječu kultura i otpadne tvari (sl. 1.).



Sl. 1.

Uvedimo uobičajene oznake (uz dogovor da vrijeme mjerimo u sekundama, masu gramima, obujam u kubnim metrima).
t, vrijeme (mjereno u sekundama, s),
V, stalni ukupni obujam otopine u komori (mjeren u m^3),
$N(t)$, koncentracija bakterija u trenutku t u komori (masa po jedinici obujma, g/m^3), dakle u trenutku t ima $N(t)V$ jedinica mase kulture u komori,

$C(t)$, koncentracija hranjivih tvari u trenutku t u komori (u g/m^3), dakle u trenutku t ima $C(t)V$ jedinica mase hranjive tvari u komori,
C_0, stalna koncentracija hranjivih tvari u spremniku (u g/m^3), dakle u svakom trenutku t ima C_0V jedinica mase hranjive tvari u spremniku,
F, stalni tok iz spremnika u komoru i iz komore vani (mjeren u m^3/s).
To što je tok na ulazu stalan i iznosi F, prema definiciji znači da u jedinici vremena iz spremnika u komoru utječe F jedinica obujma otopine. Kako je koncentracija hranjivih tvari u spremniku stalna i iznosi C_0, u jedinici vremena u komoru utječe C_0F jedinica mase hranjivih tvari. Zato, tijekom vremena Δt, u komoru utječe $C_0F\Delta t$ jedinica mase hranjivih tvari.
Slično, iz spremnika istječe F jedinica obujma otopine u jedinici vremena, dakle $F\Delta t$ jedinica obujma otopine u vremenu Δt.
Razmotrimo mali interval vremena od t do $t+\Delta t$ duljine Δt. U tom malom intervalu koncentracija kulture u komori stalno je približno $N(t)$, a koncentracija hranjivih tvari približno $C(t)$. Zato u malom intervalu Δt iz komore istječe približno $N(t)F\Delta t$ jedinica mase kulture i približno $C(t)F\Delta t$ jedinica mase hranjivih tvari.
Da bismo postavili sustav diferencijalnih jednadžba koje opisuju kemostat, uvodimo dvije predpostavke.
(K1) Količina hranjivih tvari u komori potrošenih za stvaranje nove kulture (novih bakterija) u malom vremenskom intervalu duljine Δt, približno je proporcionalna količini novonastale kulture i duljini intervala; označimo stalni koeficijent proporcionalnosti kao α.
(K2) Količina novonastale kulture u komori u malom vremenskom intervalu duljine Δt od trenutka t do trenutka $t+\Delta t$, približno je proporcionalna duljini vremenskog intervala Δt i količini $N(t)V$ kulture u komori u trenutku t; koeficijent proporcionalnosti (vitalni koeficijent) ovisi o koncentraciji hranjivih tvari i pišemo ga kao $K(C(t))$. Dakle, rečena količina novonastale kulture približno je jednaka $K(C(t))N(t)V\Delta t$.
Dok je uvjet (K1) prirodan i razumljiv, uvjet (K2) je problematičan, naročito pitanje promjenjivog koeficijenta $K(C(t))$. To ćemo pitanje ostaviti za poslije.
Kombinirajući gornja razmatranja, zaključujemo da za prirast količine kulture NV u malom vremenskom intervalu od t do $t+\Delta t$ vrijedi:

$$N(t+\Delta t)V - N(t)V \approx K(C(t))N(t)V\Delta t - N(t)F\Delta t$$

(pozitivni dio dolazi od novonastale kulture u komori, a negativni od dijela kulture koji je istekao iz komore). Slično, za prirast količine hranjivih tvari

CV u malom vremenskom intervalu od t do $t + \Delta t$ vrijedi:

$$C(t + \Delta t)V - C(t)V \approx -\alpha K(C(t))N(t)V\Delta t + C_0 F\Delta t - C(t)F\Delta t$$

(prvi pribrojnik je gubitak koji je otišao na stvaranje nove kulture, a računa se iz (K1) i (K2); drugi pribrojnik dolazi od stalnog pritoka iz spremnika, a treći od istjecanja iz komore). Dijeljenjem s $V\Delta t$ dobijemo

$$\frac{\Delta N(t)}{\Delta t} \approx K(C(t))N(t) - (F/V)N(t)$$

$$\frac{\Delta C(t)}{\Delta t} \approx -\alpha K(C(t))N(t) + (F/V)C_0 - (F/V)C(t),$$

(primijenili smo da je $N(t + \Delta t) - N(t) = \Delta N(t)$ i slično za $C(t)$). Odavde zaključujemo da je za dinamiku kemostata razumno postaviti sljedeći sustav diferencijalnih jednadžba:

$$\frac{dN}{dt} = K(C)N - DN, \qquad \frac{dC}{dt} = -\alpha K(C)N - DC + DC_0 \tag{1}$$

(tu smo, kako je i uobičajeno, ispustili varijablu t, osim u izrazu dt, a konstantu F/V zapisali kao D; to je koeficijent razrjeđenja - dio obujma otopine u komori zamijenjen novom, iz spremnika, u jedinici vremena). Vidi se da D i $K(C)$ imaju dimenziju 1/vrijeme, dok je α bezdimenzijska konstanta.

Koeficijent $K(C)$.

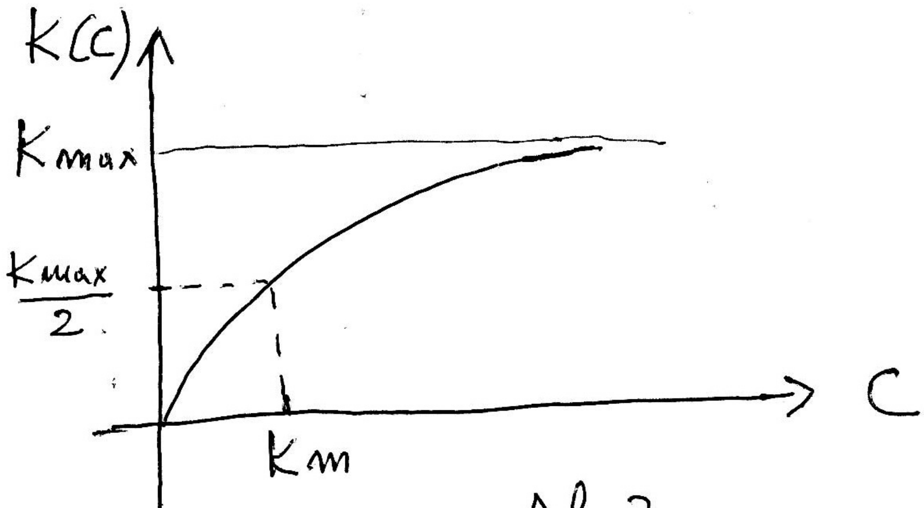
Da bi sustav (1) bio određen treba eksplicitno zapisati koeficijent $K(C)$. Intuitivno je jasno da se $K(C)$ povećava s povećavanjem koncentracije hranjiva C, ali da ima neku granicu K_{maks} preko koje ne može ići. Tu se često koristi tzv. Monod-ova kinetika rasta (koja je eksperimentalno potvrđena kod rasta bakterija u nekim okolnostima), prema kojoj je

$$K(C) = \frac{K_{maks}C}{K_m + C}.$$

Vidi se da je $K(C)$ rastuća funkcija i da je

$$\lim_{C\to\infty} K(C) = \lim_{C\to\infty} \frac{K_{maks}}{\frac{K_m}{C} + 1} = K_{maks}.$$

Time su dva gornja intuitivna uvjeta ispunjena (sl. 2.).



Sl. 2

Značenje konstante K_m vidi se iz jednakosti $K(K_m) = \frac{K_{maks}}{2}$. To znači da je K_m ona vrijednost koncentracije hranjivih tvari C pri kojoj vitalni koeficijent $K(C)$ ima polovicu maksimalne vrijednosti do koje može doći. Ova formula za $K(C)$ može se izvesti iz Michaelis-Menteničine kinetike (uz neke pretpostavke), međutim, ta je kinetika prikladna za enzimne reakcije, a ovdje je riječ o bakterijskom rastu. Koristeći Monod-ov koeficijent sustav (1) postaje

$$\frac{dN}{dt} = \frac{K_{maks}C}{K_m + C}N - DN, \qquad \frac{dC}{dt} = -\alpha\frac{K_{maks}C}{K_m + C}N - DC + DC_0. \tag{2}$$

U ovom sustavu ima 5 parametara: C_0, D, α, K_m i K_{maks}. Parametri C_0 i D izravno proizlaze iz svojstava kemostata i ne ovise o svojstvima kulture ili hranjive tvari, dok se preostala tri određuju eksperimentalno (oni ovise i o kemostatu i o kulturi i o hranjivoj tvari). Vrijedi

$$\frac{1}{K(C)} = \frac{K_m + C}{K_{maks}C} = \frac{K_m}{K_{maks}}\frac{1}{C} + \frac{1}{K_{maks}}.$$

Dakle, $\frac{1}{C}$ i $\frac{1}{K(C)}$ su linearno povezane;

$$(\frac{1}{K(C)}) = \frac{K_m}{K_{maks}}(\frac{1}{C}) + \frac{1}{K_{maks}}.$$

Zato, ako za niz C_i vrijednosti koncentracije C eksperimentalno odredimo pripadajuće vrijednosti koeficijenata $K(C_i)$, onda korištenjem linearne regresije možemo procijeniti $\frac{1}{K_{maks}}$ i $\frac{K_m}{K_{maks}}$, a odavde K_{maks} i K_m.

Gledajući matematički, sustav (2) bi se mogao razmatrati za sve vrijednosti varijabla N, C i sve vrijednosti parametara (i pozitivne i negativne). Kako nas zanima dinamika u stvarnom kemostatu, vrijednosti varijabla i parametara su veći ili jednaki nuli. Slučajevi kad je vrijednost neke od varijabla ili parametara jednaka nuli zovu se rubnim slučajevima. Izuzetak je jedino varijabla t, zbog relativnosti odabira trenutka kad je $t = 0$. Načelno nas zanima predviđanje dinamike kemostata od nekog trenutka $t = t_0$, tj. za $t \geq t_0$, ali jednako tako može nas zanimati rekonstrukcija te dinamike prije tog trenutka, tj. za $t < t_0$.

Primjer 1. Raspravimo sustav (2) ako je $D = 0$. Tada je $F = 0$, jer je $D = F/V$. To znači da nema utjecanja iz spremnika niti istjecanja iz komore. Zato rubni slučaj $D = 0$ ne opisuje kemostat, već običnu, klasičnu komoru. U njoj je, u nekom početnom trenutku, pomiješana neka početna količina kulture i hranjivih tvari i u miru dolazi do razvoja kulture. Dakle, klasična se komora može interpretirati kao rubni slučaj kemostata, što je razumljivo. Zapišimo pripadajući dinamički sustav:

$$\frac{dN}{dt} = \frac{K_{maks}C}{K_m + C}N, \qquad \frac{dC}{dt} = -\alpha\frac{K_{maks}C}{K_m + C}N.$$

Taj se sustav može eksplicitno riješiti. Vrijedi $\alpha\frac{dN}{dt} + \frac{dC}{dt} = 0$ pa je $\alpha N(t) + C(t) = k$ za sve t, gdje je k pozitivna konstanta ($k = \alpha N(0) + C(0)$). Izostavljajući t, dobijemo $C = k - \alpha N$, i uvrštavajući u prvu jednadžbu sustava, dobijemo $\frac{dN}{dt} = \frac{K_{maks}(k-\alpha N)}{K_m+k-\alpha N}N$.

Primjer 2. Neka je $C_0 = 0$ u (2). Tada, uz uvjet $D > 0$, iz spremnika istječe voda koja ispire zatečenu hranjivu tvar i kulturu (koja se razvija dok ima hranjive tvari). Očekuje se scenarij u kojemu će vremenom voda isprati i hranjivu tvar i kulturu iz komore. Sustav je:

$$\frac{dN}{dt} = \frac{K_{maks}C}{K_m + C}N - DN, \qquad \frac{dC}{dt} = -\alpha\frac{K_{maks}C}{K_m + C}N - DC.$$

Primjer 3. Ako je $\alpha = 0$, onda nastaje jedna prilično nerealistična situacija: kultura se razvija u komori, ali za to ne troši hranjivu tvar, dočim joj nazočnost te hranjive tvari pomaže pri razvoju (što je ima više, vitalni koeficijent kulture je veći; analogno katalizatoru u kemijskoj reakciji). Sustav je:

$$\frac{dN}{dt} = \frac{K_{maks}C}{K_m + C}N - DN, \qquad \frac{dC}{dt} = -DC + DC_0.$$

Primjer 4. Ako je $K_{maks} = 0$, onda je vitalni koeficijent kulture nula, ona se ne razvija, tekućina je postupno ispire. To potvrđuje i sustav

$$\frac{dN}{dt} = -DN, \qquad \frac{dC}{dt} = -DC + DC_0.$$

Primjer 5. Ako je $K_m = 0$, sustav postaje

$$\frac{dN}{dt} = K_{maks}N - DN, \qquad \frac{dC}{dt} = -\alpha K_{maks}N - DC + DC_0.$$

I ovo je nerealistično. Vitalni koeficijent kulture stalan je i jednak K_{maks} bez obzira na prisutnost hranjive tvari. Kultura eksponencijalno raste ako $K_{maks} > D$, eksponencijalno pada ako je $K_{maks} < D$, a stalna je ako je $K_{maks} = D$. U isto vrijeme, kultura troši hranjivu tvar za svoj razvoj.

Fazni portret.

Intuitivno, ako u fiksiranom kemostatu, pri fiksiranom odabiru vrste kulture i vrste hranjivih sastojaka, u početku ima bar malo kulture, tj. ako je $N(0) > 0$, očekujemo barem dva scenarija (opisa života sustava):
(i) da se kultura počne razvijati, ali da će tijekom vremena doći do ravnoteže, i to do iste ravnoteže izmedju N i C bez obzira na početnu pozitivnu vrijednost od N.
(ii) da će ispiranje nadmašiti razvoj; time će kultura izumrijeti, makar neće nestati hranjive tvari.
Vidjet ćemo da će to pokazati i fazni portret sustava (2). Prije izrade faznog portreta napravit ćemo neka pojednostavljenja matematičke naravi (iako bi se sve moglo provesti i izravno, sa sustavom (2)). Kako smo rubne slučajeve obradili u primjerima, pretpostavimo da su svi parametri sustava strogo pozitivni. Podijelimo prvu jednadžbu s $\frac{D^2K_m}{\alpha K_{maks}}$, a drugu s DK_m i uvedimo zamjene

$$\tau = Dt, \ x = \frac{\alpha K_{maks}}{DK_m}N, \ y = \frac{C}{K_m}, \ \alpha_1 = \frac{K_{maks}}{D}, \ \alpha_2 = \frac{C_0}{K_m}. \tag{3}$$

Dobit ćemo

$$\frac{dx}{d\tau} = \alpha_1\frac{y}{y+1}x - x, \qquad \frac{dy}{d\tau} = -\frac{y}{y+1}x - y + \alpha_2. \tag{4}$$

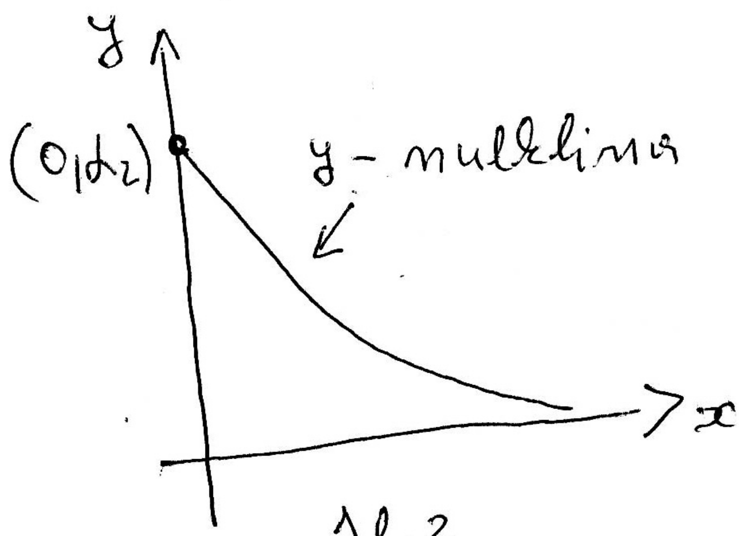
Za razliku od sustava (1) i (2), u sustavu (4) sve su veličine (varijable i parametri) bezdimenzijske. Zato je taj sustav pogodniji za matematičko razmatranje. Nadalje, u njemu su samo dva parametra (strogo pozitivna): α_1 i α_2. Fazni portret sustava (4) u osnovi se ne razlikuje od onoga od sustava (2). Zato ćemo nastaviti s razmatranjem faznog portreta sustava (4) ovisno o raznim vrijednostima parametara α_1, α_2. Sve što dobijemo za sustav (4), pomoću zamjena (3), lako se prevede na sustav (2). Napomenimo da iz zamjena (3) i činjenice da su veličine N, C pozitivne, proizlazi i da su veličine x, y pozitivne (u razmatranje ćemo uključiti i rubne slučajeve, tj.

slučajeve kad je $x = 0$ ili $y = 0$).

Nulkline (nenagibnice).

Nulklina za veličinu x (ili x-nulklina) je krivulja u $x - y$ ravnini koja se sastoji od uređenih parova (x, y) za koje je $\frac{dx}{d\tau} = 0$. Naziv dolazi od toga što je tu nagib grafa od x kao funkcije od τ (dakle u $\tau - x$ ravnini), jednak nuli. Drugim riječima, za vrijednosti (x, y) na x-nulklini, brzina promjene veličine x jednaka je nuli. Zato tu krivulju nazivamo i x-nenagibnica. Rješenje jednadžbe $\frac{dx}{d\tau} = 0$ je $x(\alpha_1 y - y - 1) = 0$, tj. $x = 0$ ili $y = \frac{1}{\alpha_1 - 1}$. Dakle, nenagibnica veličine x je unija pravaca $x = 0$ i $y = \frac{1}{\alpha_1 - 1}$ (ovo drugo uz uvjet $\alpha_1 > 1$, jer y ne može biti negativan). Ako je $\alpha_1 \leq 1$ onda x nema nenagibnicu, već x stalno pada s obzirom na τ (to se vidi iz toga što je tada $\frac{dx}{d\tau} < 0$, za sve τ).

Uvjet $\frac{dy}{d\tau} = 0$ vodi do $x = \frac{(\alpha_2 - y)(y+1)}{y} = -y - 1 + \alpha_2 + \frac{\alpha_2}{y}$, pa je na y-nenagibnici $\frac{dx}{dy} = -1 - \frac{\alpha_2}{y^2} < 0$ za sve y. Zato je x padajuća funkcija od y, dakle y je padajuća funkcija od x. Nadalje $\frac{d^2x}{dy^2} = \frac{2\alpha_2}{y^3} > 0$ za sve y, pa je x konveksna funkcija od y. Zaključujemo da je y konveksna funkcija od x. Sad se vidi da y-nenagibnica uvijek postoji i da je njen graf padajući i konveksan u $x - y$ koordinatnom sustavu; on počinje u točki $(0, \alpha_2)$ i pada prema x-osi koji mu je horizontalna asimptota (sl. 3.).



Sl. 3

Za opis života sustava važno je odrediti dijelove $x - y$ ravnine u kojima x, y rastu s obzirom na τ (u ovom, konkretnom slučaju, to je potrebno

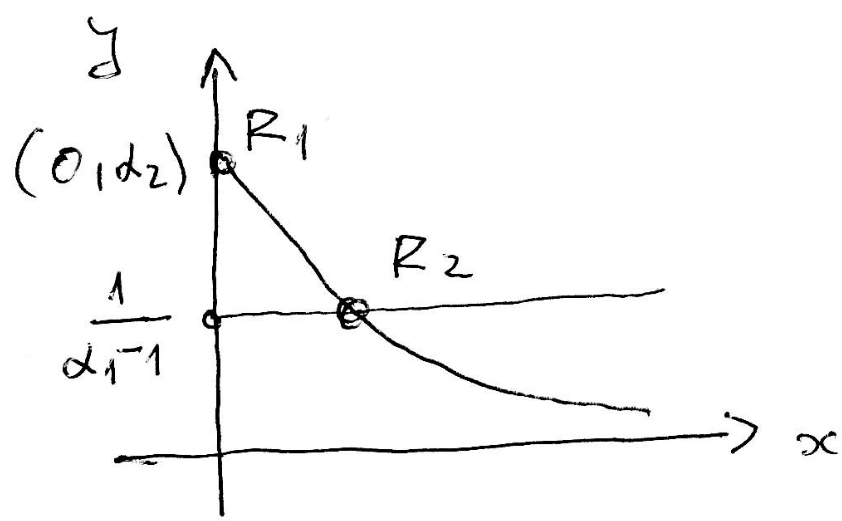
odrediti samo u prvom kvadrantu, tj. za $x > 0$ i $y > 0$).
Jednadžba $\frac{dx}{d\tau} > 0$ ekvivalentna je (za $x > 0$) nejednadžbi $\alpha_1 \frac{y}{y+1} > 1$, a jer je $y > 0$ to je ekvivalentno s $(\alpha_1 - 1)y > 1$. Ako je $\alpha_1 > 1$ posljednja je nejednadžba ekvivalentna s $y > \frac{1}{\alpha_1 - 1}$, dočim za $\alpha_1 \leq 1$ nikad nije ispunjena.
Nejednadžba $\frac{dy}{d\tau} > 0$, za $y > 0$, ekvivalentna je s $x < -y - 1 + \alpha_2 + \frac{\alpha_2}{y}$.
Ravnotežne (fiksne) točke.
Ravnotežne točke su u presjeku nenagibnica. Ako je $x = 0$, onda je $y = \alpha_2$, pa je $R_1(0, \alpha_2)$ fiksna točka. Netrivijalna fiksna točka je za $y = \frac{1}{\alpha_1 - 1}$. Ako to uvrstimo u jednadžbu y-nenagibnice, dobijemo $x = \alpha_1(\alpha_2 - \frac{1}{\alpha_1 - 1})$. Tako dobijemo fiksnu točku

$$R_2(\alpha_1(\alpha_2 - \frac{1}{\alpha_1 - 1}), \frac{1}{\alpha_1 - 1}).$$

Da bi ta točka zaista postojala treba biti

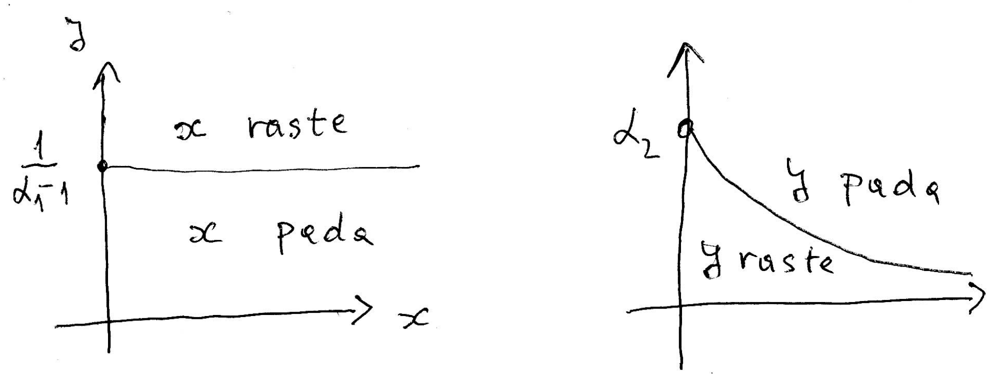
$$\alpha_1 > 1, \text{ i } \alpha_2 > \frac{1}{\alpha_1 - 1}, \tag{5}$$

što se može zapisati jedinstvenim uvjetom $\alpha_1 > 1 + \frac{1}{\alpha_2}$. (sl. 4.)



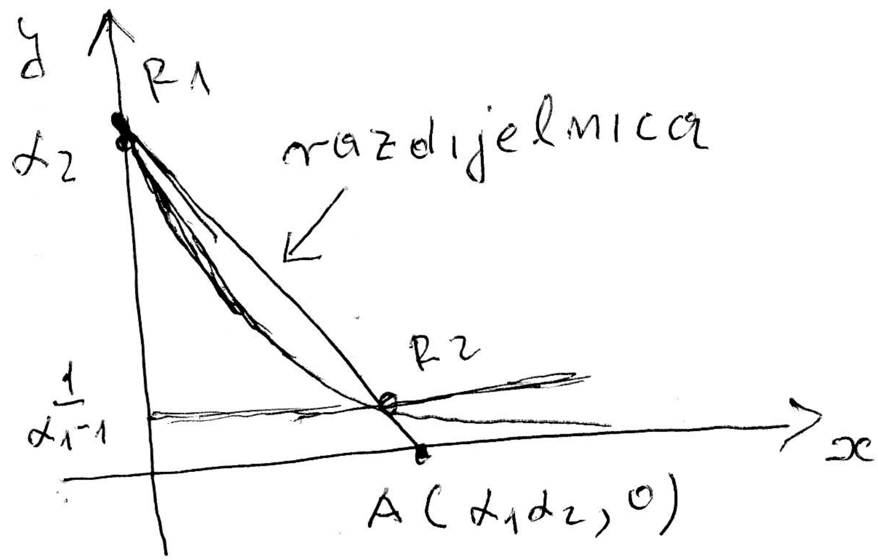
Sl. 4

Prema (3), prvi uvjet u (5) je $K_{maks} > D$, što je intuitivno jasno: maksimalni vitalni (reproduktivni) koeficijent treba biti veći od koeficijenta razrjeđenja komore.
Drugi je manje intuitivan; on ugrubo govori da će do netrivijalne ravnoteže doći tek ako je i koncentracija hranjiva C_0 u spremniku dovoljno visoka.
Fazni potret ako je $\alpha_1 > 1$, i $\alpha_2 > \frac{1}{\alpha_1 - 1}$**.** U ovom slučaju y-nenagibnica $x = -y - 1 + \alpha_2 + \frac{\alpha_2}{y}$ siječe dio x-nenagibnice zadane s $y = \frac{1}{\alpha_1 - 1}$ u ravnotežnoj točki R_2, a dio zadan s $x = 0$ u ravnotežnoj točki R_1. Prema prethodnom razmatranju, za točku sustava $(x(\tau), y(\tau)))$, tj. za stanje sustava za neki τ, vrijedi (sl. 5.):



sl. 5

(i) x raste s obzirom na τ ako je točka iznad pravca $y = \frac{1}{\alpha_1 - 1}$ (pada ako je točka ispod tog pravca),
(ii) y raste s obzirom na τ ako je točka ispod krivulje $x = -y - 1 + \alpha_2 + \frac{\alpha_2}{y}$ (pada ako je točka iznad te krivulje).
Odavde naslućujemo (a to se može i kompjutorski primjerima poduprijeti) da, ako pođemo od bilo kojega početnog stanja $(x(0), y(0))$ iz prvog kvadranta, tj. ako je $x(0) > 0$ i $y(0) > 0$, pripadna orbita će se približavati prema ravnotežnoj točki R_2. Općenito je ovakve tvrdnje teško egzaktno dokazati, ali za ovaj dinamički sustav sve se može pokazati jednostavnim metodama. Naime, ovdje postoji krivulja koja dijeli prvi kvadrant na dva dijela, a ima svojstvo da ni jedna orbita ne može s jedne strane te krivulje prijeći na drugu, ali joj se svaka orbita približava po volji blizu. Zato takvu krivulju zovemo **razdijelnica** (sl. 6.).



Sl. 6.

Ona ne mora postojati za svaki dinamički sustav. U ovom slučaju razdijelnica je ravna crta, koja prolazi ravnotežnim točkama R_1, R_2 i točkom $A(\alpha_1\alpha_2, 0)$ na x-osi, tj. dužina $\overline{R_1A}$. Jednadžba joj je

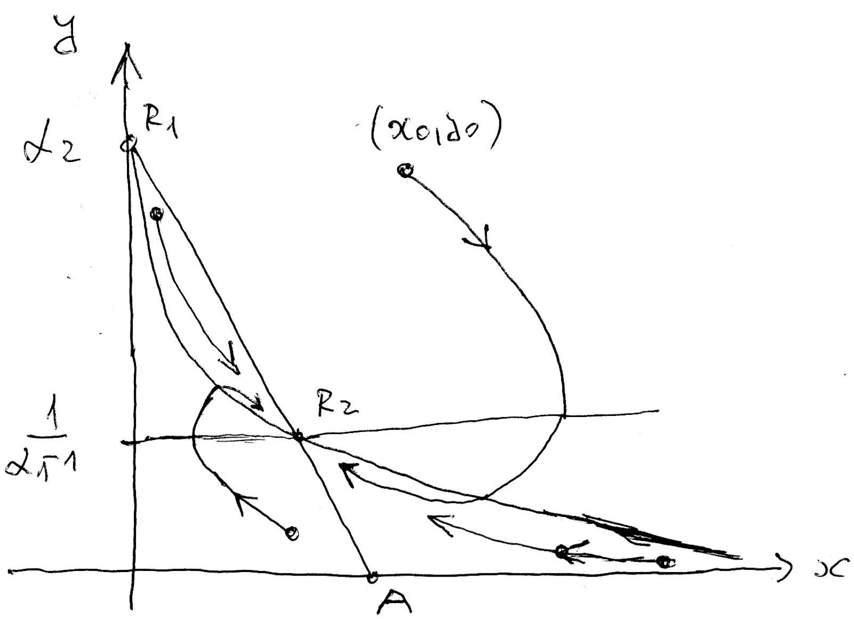
$$x + \alpha_1 y - \alpha_1\alpha_2 = 0.$$

Da bismo dokazali da je to razdijelnica, uzmimo po volji jednu orbitu i definirajmo funkciju $z(\tau)$ kao

$$z(\tau) := x(\tau) + \alpha_1 y(\tau) - \alpha_1\alpha_2,$$

gdje su $(x(\tau), y(\tau)))$ točke te orbite (pa zadovoljavaju (4)). Vidi se da je točka $(x(\tau), y(\tau)))$ na spojnici $\overline{R_1A}$ ako i samo ako je $z(\tau) = 0$. Još više, što je $z(\tau)$ manje po apsolutnoj vrijednosti, to je točka $(x(\tau), y(\tau))$ bliže razdijelnici. Vrijedi, $\frac{dz}{d\tau} = \frac{dx}{d\tau} + \alpha_1\frac{dy}{d\tau} = -x(\tau) + \alpha_1 y(\tau) + \alpha_1\alpha_2 = -z$. Rješenje diferencijalne jednadžbe $\frac{dz}{d\tau} = -z$ je $z(\tau) = z(0)e^{-\tau}$. Odavde zaključujemo:
Ako je neka točka $(x(\tau_0), y(\tau_0))$ orbite na spojnici $\overline{R_1A}$, onda je $z(0)e^{-\tau_0} = 0$, pa je $z(0) = 0$. Zato je $z(\tau) = 0$ za sve τ pa je cijela orbita sadržana u spojnici $\overline{R_1A}$. Lako se vidi da se spojnica $\overline{R_1A}$ sastoji od dviju orbita: otvorenih dužina $\overline{R_1R_2}$ (ta orbita ide od R_1 do R_2 kako τ raste), $\overline{AR_2}$

(ta orbita ide od A do R_2 kako τ raste). Vidimo da se točke tih dviju orbita približavaju ravnotežnoj točki R_2 kad $\tau \to \infty$. Nadalje, kako je $z(\tau) = z(0)e^{-\tau}$, za točke po volji odabrane orbite, vidimo da $z(t) \to 0$ kad $\tau \to \infty$, a to znači da se točke sve više približavaju razdjelnici. Naravno, kad se točke neke orbite približe razdjelnici, one moraju ići prema R_2 kako smo i tvrdili (sl. 7.).



sl. 7