

Marian Grabowski

STERDWAŁNOŚĆ MODELU HODOWLI
PRZEPŁYWOWEJ MIKROORGANIZMÓW Z BEZWŁADNOŚCIĄ
I ANTAGONISTYCZNYCH UKŁADÓW TYPU VOLTERRI
W POBLIŻU NIETRYWIALNEGO PUNKTU RÓWNOWAGI

1. WSTĘP

Modelując matematycznie procesy biologiczne usiłujemy otrzymać układy równań różniczkowych, które opisywałyby przebieg zjawisk w miarę upływu czasu. Równania te powinny odzwierciedlać wszystkie właściwości układu, chociaż zwykle zadawaliśmy się najbardziej istotnymi właściwościami danego procesu. Rozwiązania równań powinny dawać takie przebiegi czasowe opisywanych wielkości, jakie obserwujemy w rzeczywistości. Podobnie rzecz ma się ze stanami równowagi, asymptotycznym zachowaniem się układu, zależnością rozwiązań od parametrów występujących w równaniach itp.

Taki opis układu ogranicza się jednak do właściwości „wewnętrznych” tego układu. W takim modelowaniu proces biologiczny pozostawiony jest „samemu sobie”. Dokładnie mówiąc, w takich wypadkach nie stawiamy pytań o zachowanie się układu poddanego zewnętrznemu sterowaniu. Pytanie to nie wydaje się być błahie dla zagadnień biologicznych. Sam fakt prowadzenia badań eksperymentalnych jest ingerencją w układ biologiczny. Często też usiłuje się świadomie sterować układami biologicznymi, np. poprzez zmienianie liczebności populacji w układach ekologicznych. Z drugiej strony istnieją takie zmienne w układach biologicznych, których nie możemy zmieniać bezpośrednio, bo prowadziłoby to do zniszczenia badanej struktury. Istnieją więc układy, w których możemy tak zmieniać wielkości poszczególnych zmiennych dynamicznych, wprowadzając zaburzenie zewnętrzne, aby w skończonych odcinkach czasowych osiągnąć dowolną, z góry wybraną wielkość tych zmiennych. Mogą więc istnieć wielkości dynamiczne sterowane pośrednio bądź bezpośrednio, w powyżej określonym sensie.

Powstaje problem, czy matematyczne modele układów biologicznych mają tę właściwość (dla eksperymentatora prawie oczywistą). Spełnianie takiego kryterium jest dodatkowym sprawdzianem słuszności postulowanego modelu matematycznego, gdyż oddaje ono jedną z najbardziej charakterystycznych właściwości układu rzeczywistego.

Celem niniejszej pracy jest przetestowanie sterowalności dwóch matematycznych modeli układów biologicznych przy pewnych dodatkowych ograniczeniach. Sterowalność układu będzie badana jedynie w pobliżu jego nietrywialnego stanu równowagi. Wiąże się to z faktem, że matematycznie problem sterowalności można dobrze postawić dla układów liniowych równań różniczkowych.

W rozdziale 2 pracy dyskutowane jest pojęcie sterowalności układów liniowych równań różniczkowych. W następnym rozdziale opisujemy używane przez nas przybliżenie i uzasadniamy je. Wreszcie w rozdziałach 4 i 5 badamy sterowalność zlinearyzowanych wokół nietrywialnego stanu równowagi równań typu Volterra-Verhulste'a i równań opisujących model hodowli przepływowej mikroorganizmów przy założeniu Jeruzalskiego o ich bezwładności biologicznej. Na końcu pracy przeprowadzona jest dyskusja uzyskanych wyników.

2. STEROWALNOŚĆ STACJONARNYCH UKŁADÓW LINIOWYCH

W modelowaniu układów biologicznych usiłujemy zwykle znaleźć równania różniczkowe, które opisywałyby zmianę w czasie interesujących nas wielkości. Zbiór tych wielkości będziemy nazywać stanem układu. Znajomość stanu w określonej chwili czasu daje maximum wiedzy o układzie. Dynamikę układu opisuje zespół równań, którego rozwiązania opisują ewolucję stanu w czasie. Chcemy jednak uzyskać taki opis dynamiki układu, który uwzględniałby fakt kierowania układem w czasie przez czynniki zewnętrzne. Sterowanie układem dynamicznym przez czynnik zewnętrzny opisywane jest pewną funkcją zależną od czasu zwaną właśnie sterowaniem. Funkcję tę wraz z odpowiednimi współczynnikami dopisujemy do układu równań odpowiadających danemu modelowi. Problem kierowania układem dynamicznym sprowadza się do przeprowadzenia go ze stanu w chwili t_0 do stanu końcowego w chwili późniejszej dla dowolnego sterowania i skończonego czasu.

Weźmy dowolny układ opisywany za pomocą układu liniowych zwyczajnych równań różniczkowych:

$$\frac{d\hat{x}}{dt} = A\hat{x} + S\hat{u}, \quad (1)$$

gdzie $\hat{x}$ jest n -wymiarowym wektorem stanu, a $\hat{u}$ m -wymiarowym sterowaniem. S i A są macierzami o wymiarach $n \times m$ i $n \times n$. Nie wdając się w subtelne szczegóły matematyczne należy zauważyć, że niekonieczne jest założenie ciągłości równań (1), ale również sterowania nieciągłe są dopuszczalne. Ma to duże znaczenie w konkretnych modelach, gdzie nie zawsze sterowanie może być ciągłe.

Mówimy, że układ (1) jest sterowalny, jeśli dla wszystkich dwóch stanów $\hat{x}_0, \hat{x}_1$ istnieje sterowanie $\hat{u}$ takie, że odpowiadające temu sterowaniu rozwiązanie $\hat{x}(t)$ spełnia następujące warunki początkowe i końcowe:

$$\hat{x}(t_0) = \hat{x}_0, \quad \hat{x}(T) = \hat{x}_1.$$

Takie sformułowanie sterowalności równań liniowych podał Kalman [6]. Od niego pochodzi również proste kryterium służące do badania sterowalności.

Układ (1) jest sterowalny wtedy i tylko wtedy, gdy macierz

$$[S, AS, A^2S, \dots, A^{n-1}S] \quad (2)$$

o n wierszach i mn kolumnach ma rząd n . Rzędem macierzy nazywamy jak wiadomo stopień największej nieosobliwej macierzy kwadratowej powstałej przez skreślenie wierszy i kolumn w macierzy pierwotnej. Warto tu jeszcze zauważyć, że jeśli układ (1) jest sterowalny na pewnym odcinku $[0, T_0]$, to jest sterowalny na każdym odcinku $[0, T]$, gdzie $T > T_0$.

3. LINEARYZACJA RÓWNAŃ RÓŻNICZKOWYCH W POKLIŻU PUNKTU RÓWNOWAGI

Jak widać z poprzedniego rozdziału, kryterium sterowalności zostało podane dla liniowych równań różniczkowych. Niestety, większość równań opisujących określone układy biologiczne jest nieliniowa. Wobec tego możliwość zbadania sterowalności takich układów istnieje tylko w pobliżu punktu równowagi układu, gdzie z dobrym przybliże-

niem można zastąpić nieliniowy układ układem równań zlinearyzowanych. Procedura linearyzacji równań różniczkowych wygląda następująco. Niech

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= F_1(x_1, \dots, x_n), \\ \frac{dx_n}{dt} &= F_n(x_1, \dots, x_n)\end{aligned}\tag{3}$$

będzie układem równań opisujących określony proces biologiczny, gdzie $F_i(x_1, \dots, x_n)$ są w ogólnym przypadku funkcjami nieliniowymi. Funkcje te dodatkowo zależą od czasu w jawny sposób, gdy istnieją zmienne warunki zewnętrzne. Niech $\underline{x}_1 = \text{const}, \dots, \underline{x}_n = \text{const}$ będzie stanem równowagi układu. Znikają wówczas lewe strony równań (3). Wprowadzamy teraz niewielkie odchylenia od położenia równowagi: $x_i = \underline{x}_i + \xi_i$, $i = 1, \dots, n$ i wstawimy x_i do równań (3). Prawe strony tych równań rozkłada się na szereg Taylora i korzysta się z założenia o małości ξ_i . Dzięki temu można ograniczyć się do pierwszych wyrazów rozwinięcia:

$$F_i(x_1, \dots, x_n) = F_i(\underline{x}_1, \dots, \underline{x}_n) + \sum_{j=1}^n \alpha_{ij} \xi_j,$$

gdzie:

$$\alpha_{ij} = \left. \frac{\partial F_i(x_1, \dots, x_n)}{\partial x_j} \right|_{\underline{x}_1, \dots, \underline{x}_n}$$

Korzystając z tego, że $\underline{x}_1, \dots, \underline{x}_n$ jest punktem równowagi otrzymujemy zlinearyzowany układ równań różniczkowych o stałych współczynnikach:

$$\begin{aligned}\frac{d\xi_1}{dt} &= a_{n1} \xi_1 + \dots + a_{1n} \xi_n, \\ \frac{d\xi_n}{dt} &= a_{nn} \xi_1 + \dots + a_{nn} \xi_n.\end{aligned}\tag{4}$$

Ten układ równań opisuje zachowanie się układu w pobliżu stanu równowagi. Układ (4) można łatwo rozwiązać i przedyskutować rozwiązanie układu jako funkcję czasu i współczynników α_{ij} . Podczas takiej analizy może okazać się, że stan układu oddala się z biegiem czasu od punktu równowagi. Dla dostatecznie dużych chwil czasowych

stan układu jest bardzo daleko od punktu równowagi, a jego zachowania się nie można opisać równaniami (4). Modelami, które mogą być opisywane przez (4) w pobliżu punktu równowagi są modele, gdzie występują oscylacje wokół położenia równowagi. Do takich tylko układów biologicznych ograniczymy się w dalszym ciągu pracy.

4. STEROWALNOŚĆ ZLINEARYZOWANYCH RÓWNAŃ TYPU VOLTERRY-VERHULSTE'A

Zbadamy sterowalność modelu matematycznego, którym usiłuje się w ekologii opisać współistnienie dwóch antagonistycznych gatunków zwierząt. Będziemy rozważać model, w którym oprócz wzajemnej konkurencji gatunków będzie istniała jeszcze konkurencja wśród „ofiar”. Niech $x(t)$ i $y(t)$ będą liczebnościami odpowiednio „ofiar” i „drapieżców”. Równania modelu są wówczas następujące [7]:

$$\frac{dx}{dt} = \alpha x - \beta xy - f x^2, \quad (5)$$

$$\frac{dy}{dt} = k\beta xy - my.$$

Współczynnik α i m są współczynnikami naturalnego przyrostu „ofiar” i naturalnej śmiertelności „drapieżców”. Stała k opisuje fakt, że k -ta część „zjedzonej” ofiary zostaje zużyta na reprodukcję, a $V(x) = \beta x$ jest wielkością ofiar zużywanych przez jednego drapieżcę na jednostkę czasu. Człon $f x^2$ opisuje antagonistyczne oddziaływanie wśród ofiar, które może powstać np. z powodu ograniczonej ilości pożywienia. Kładąc $f = 0$ otrzymujemy klasyczne równania Volterry. Układ (5) ma jedyny nietrywialny stan równowagi

$$\underline{x} = \frac{m}{k\beta}, \quad \underline{y} = \frac{\alpha k\beta - mf}{k\beta^2}.$$

Linearyzując układ (5) wokół położenia równowagi otrzymujemy

$$p = x - \underline{x} \quad q = y - \underline{y}$$

$$\dot{p} = -\frac{mf}{k\beta} p - \frac{m}{k} q,$$

$$\dot{q} = \frac{\alpha k\beta - fm}{\beta} p. \quad (6)$$

Załóżmy teraz, że ten, jak łatwo sprawdzić, oscylujący układ poddamy oddziaływaniu zewnętrznemu. Ogólnie możemy przyjąć, że jakiś czynnik zewnętrzny zmienia liczebność „ofiar” i „drapieżców”. Równanie (6) przyjmie wówczas postać:

$$\frac{dp}{dt} = -\frac{mj^*}{k\beta} p - \frac{m}{k} q + \alpha u(t), \quad (7)$$

$$\frac{dq}{dt} = \frac{\alpha k\beta - j^* m}{\beta} p + bu(t),$$

gdzie $u(t)$ jest sterowaniem, a α i b stałymi współczynnikami. Dla takiego układu możemy zastosować kryterium (2), gdzie:

$$S = \begin{pmatrix} a \\ b \end{pmatrix}, \quad A = \begin{pmatrix} -\frac{mj^*}{k\beta} & -\frac{m}{k} \\ \frac{\alpha k\beta - j^* m}{\beta} & 0 \end{pmatrix}$$

Zbadajmy rząd macierzy $[S, AS]$, bo $n = 2$

$$[S, AS] = \begin{pmatrix} a & -\frac{mj^*}{k\beta} a - \frac{m}{k} b \\ b & \frac{\alpha k\beta - j^* m}{\beta} a \end{pmatrix}$$

Układ byłby niesterowalny, gdyby wyznacznik tej macierzy był równy zero. Widać, że kładąc któryś ze współczynników a lub b równy zero w dalszym ciągu otrzymamy układ sterowalny. Również nie może być $\frac{\alpha k\beta - j^* m}{\beta} = 0$, gdyż stan stacjonarny układu byłby trywialny. Układ nie byłby sterowalny, gdyby

$$a^2 \left(\frac{\alpha k\beta - j^* m}{\beta} \right) + ab \left(\frac{mj^*}{k\beta} \right) + b^2 \frac{m}{k} = 0. \quad (8)$$

Stałe α i b muszą być rzeczywiste. Z drugiej strony, aby zlinearyzowany układ (6) był oscylujący dla ustalonego α lub b , w (8) Δ musi być mniejsze od zera. Widać stąd, że wówczas α lub b byłyby nie-rzeczywiste. Przeprowadzona analiza wskazuje, że układ (7) jest sterowalny bez żadnych ograniczeń.

5. STEROWALNOŚĆ ZLINEARYZOWANEGO MODELU HODOWLI PRZEPŁYWOWEJ Z BEZWŁADNOŚCIĄ BIOLOGICZNĄ

Następnym modelem, sterowalność którego zbadamy, będzie model opisujący hodowlę jednorodnej populacji mikroorganizmów w warunkach przepływowych [1]. Okazuje się, że w takim układzie niekiedy występują oscylacje. Można będzie więc stosować powyżej opisane przybliżenie. Model, którym będziemy się zajmować, został sformułowany w pracach Jeruzalskiego [1-3]. Założył on, że za oscylacje hodowli odpowiedzialna jest tzw. biologiczna bezwładność. Oznacza to, że po zmianie stężenia substratu tempo wzrostu komórek ulega zmianie nie od razu, lecz dopiero po pewnym czasie. Wiąże się to prawdopodobnie z tym, że najbardziej bezwładnym ogniwem w wewnętrznym aparacie komórkowym odpowiedzialnym za procesy wzrostu są rybosomy. Doświadczalnie stwierdzono, że w przypadku zwiększenia ilości pożywienia następuje intensywny proces syntezy nowych rybosomów. Za [2] przyjmujemy, że układ równań dla takiego modelu ma następującą postać:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \frac{xyr}{\delta + y} - Dx = F_1(x, y, r), \\ \frac{dy}{dt} &= -\frac{xyr}{\delta + y} + D(y_0 - y) = F_2(x, y, r), \\ \frac{dr}{dt} &= \frac{1}{\tau} \left(\frac{\delta + y}{1 + y} - r \right) = F_3(x, y, r),\end{aligned}\tag{9}$$

w zmiennych bezwymiarowych. Zmienne te oznaczają: x - wielkość proporcjonalna do biomasy, y - do substratu, r - do ilości rybosomów na jednostkę ilości biomasy, D - prędkość przepływu, τ, δ - stałe charakteryzujące model. Dokładniejsze wyjaśnienie modelu znaleźć można w [1]. Jednym ze stanów stacjonarnych układu (9) jest stan:

$$\bar{y} = \frac{D}{1 - D}, \quad \bar{x} = y_0 - \bar{y}, \quad \bar{r} = \delta + D(1 - \delta).\tag{10}$$

Szczegółową analizę tego stanu przeprowadzono w pracy [2], z której wynika, że w pewnym ograniczonym obszarze zmiennych τ, D i δ mogą występować oscylacje gasnące. Istnieje więc sens badania sterowalności zlinearyzowanych równań (9).

Zapiszmy ogólnie zlinearyzowany układ (9) z jedną tylko siłą sterującą:

$$\frac{dv}{dt} = Av + Su, \quad S = \begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \\ 0 \end{pmatrix}, \quad (11)$$

gdzie $A_{ij} = \frac{\partial F_j}{\partial x_i}$ i $v = (x, y, r)$. Zakładamy, że nie sterujemy bezpośrednio ilością rybosomów w mikroorganizmach, co jest doświadczalnie uzasadnione. Matematycznym wyrazem tego jest zero w ostatnim wierszu macierzy S . Analiza zachowania się układu (9) w pobliżu punktu równowagi (10) prowadzi do rozwiązania równania charakterystycznego $\det|\lambda I - A| = 0$. Dostajemy równanie trzeciego stopnia. Aby układ oscylował w czasie konieczne jest, by wyróżnik tego równania był większy od zera. Wówczas, jak wynika z analizy wzorów Cardano [4], mamy jeden pierwiastek rzeczywisty, dwa zespolone sprzężone. Zatem macierz A ma trzy różne pierwiastki. Jak wynika ze szczegółowej analizy układów z jedną siłą sterującą [5] układ (11) jest sterowalny.

6. DYSKUSJA UZYSKANYCH WYNIKÓW

Jak widać z przeprowadzonych rozważań oba badane modele są sterowalne w sensie Kalmana w pobliżu stenu równowagi, wokół którego układ wykonuje oscylacje gasnące bądź niegasnące. Dodatkowym argumentem, który potwierdza słuszność stosowanego modelu układu biologicznego jest sterowalność tego układu. Szczególnie dobitnie widać to na pierwszym przykładzie (równanie typu Volterra). Jest rzeczą oczywistą, że ingerując w środowisko ekologiczne typu „ofiara-drapieżca” możemy zawsze uzyskać dowolną ilość organizmów w danej populacji. Oznacza to, że układ rzeczywisty jest sterowalny przez czynnik zewnętrzny, w tym wypadku przez człowieka. Widać, że właściwość tę ma również model matematyczny. W drugim badanym przykładzie uzyskujemy również matematyczne potwierdzenie doświadczalnie stosowanego pośredniego sterowania. Sterując tylko ilością i substratem, możemy dzięki sterowalności modelu, uzyskać dowolną wartość rybosomów, oczywiście w możliwych w układzie granicach.

Sterowalność jest więc dodatkowym kryterium adekwatności modelu matematycznego i rzeczywistego układu biologicznego.

LITERATURA

- [1] C z e r n a w s k i D. S., R o m a n o w s k i N. W., S t i e p a n o w a N. W., Modelowanie matematyczne w biofizyce, PWN, Warszawa 1979, tłum. pol.
- [2] J e r u z a l i m s k i N. D., Izwestia AN SSSR, Ser. Biol., 3, 339 (1967).
- [3] J e r u z a l i m s k i N. D., S t i e p a n o w a N. W., C z e r n a w s k i D. S., Biofizyka, 13, 313 (1968).
- [4] M o s t o w s k i A., S t a r k M., Elementy algebry wyższej, PWN, Warszawa 1968.
- [5] R o j t e n b e r g J. N., Teoria sterowania, PWN, Warszawa 1978.
- [6] R o l e w i c z S., Analiza funkcjonalna i teoria sterowania, PWN, Warszawa 1974.
- [7] S w i r e ż e w Ju. M., L o g o f e t D. O., Ustojcziwost biologiczieskich społeczności, Nauka, Moskwa 1978.

Marian Grabowski

CONTROLABILITY OF A MODEL OF MICROORGANISMAL FLOW CULTURE
WITH INERTNESS AND ANTAGONISTIC SYSTEM
OF VOLTERRA TYPE NEAR A NONTRIVIAL EQUILIBRIUM POINT

S u m m a r y

Controlability of two mathematical models is examined: a linearized Volterra-Verhulst equation system describing coexistence of two antagonistic animal species and a system describing a homogeneous culture of microorganisms under flow conditions. Controlability of the both models is shown.

dr MARIAN GRABOWSKI
Instytut Fizyki
Uniwersytetu M. Kopernika
ul. Grudziądzka 5
87-100 Toruń