

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ИНСТИТУТ  
ЭЛЕКТРОНИКИ И МАТЕМАТИКИ  
(Технический университет)

Кафедра управления и информатики в технических системах

**ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА**

к дипломному проекту

**на тему «Численный анализ периодических процессов в хемостате».**

*Студент* *Егин Андрей Петрович*

*Руководитель проекта* *Колосов Геннадий Евгеньевич*

Допущен к защите \_\_\_\_\_ 2002 г.

Консультанты проекта:

Специальная часть \_\_\_\_\_ Колосов Г. Е.

Конструкторско-технологическая часть \_\_\_\_\_ Лапшинов Б. А.

Экономическая часть \_\_\_\_\_ Мешков Н. А.

Н. Контроль \_\_\_\_\_ Казанский И. Н.

Охрана труда \_\_\_\_\_ Завальнюк А. Ф.

*Зав. кафедрой* \_\_\_\_\_

**Москва 2002**

# Аннотация

Объектом исследования в данной работе является управляемый хемостат с двумя популяциями, описываемый моделью Михаэлиса-Ментена (Michaelis-Menten).

Целью работы является численный анализ переходных процессов и периодических режимов при гармоническом изменении входной концентрации питательного субстрата.

Работа состоит из введения, специальной части, конструкторско-технологической части, охраны труда, экономической части, заключения, библиографии, приложений.

Во введении описана актуальность данного исследования, основные научные направления работы. В специальной части проекта описаны основные базовые математические модели популяционной динамики, принцип действия хемостата, основные математические результаты для модели хемостата, описываемого моделью Михаэлиса-Ментена, реализация численного анализа периодических процессов.

При численном моделировании уравнений Михаэлиса-Ментена и построении решений этих уравнений использовалось программное обеспечение MATLAB 6 компании MathWorks. Написана универсальная функция для численного решения системы Михаэлиса-Ментена при задаваемых параметрах хемостата и начальных условий. Получены графики переходных процессов в хемостате при различных начальных условиях и параметрах управляющего воздействия.

В результате анализа установлено, что использование периодических режимов позволяет управлять процессами выживания и вымирания различных популяций; в частности, удается получить самую большую концентрацию для популяции, вымирающей при постоянной концентрации питающего субстрата.

В конструкторско-технологической части проекта описаны некоторые технологические процессы, протекающие в биореакторах, и технология изготовления эпитаксиально-планарного транзистора со скрытым  $n^+$  слоем.

В части «Охрана труда» рассмотрены опасные и вредные факторы, возникающие при эксплуатации ЭВМ, и методы защиты от них.

В экономической части проекта проведено технико-экономическое обоснование выбора темы проекта, рассчитана сметная стоимость проекта и оценена экономическая эффективность проекта.

В приложениях представлены графики решений и текст m-файла, описывающий функцию моделирования хемостата Михаэлиса-Ментена.

Результаты работы могут быть внедрены в организациях и на предприятиях, занимающихся лабораторными исследованиями и техническим производством микроорганизмов в хемостатах.

**Области применения:** медицинская и пищевая промышленность, экология, микробиологическая промышленность.

# Содержание

Введение.....	6
Раздел 1. Специальная часть проекта.....	9
1.1. Математические модели популяционной динамики.....	9
1.2. Хемостаты и биореакторы.....	19
1.3. Математические модели проточной культуры микроорганизмов.....	24
1.4. Основные результаты для модели хемостата Мехаллиса-Ментена.....	28
1.5. Задача численного анализа периодических процессов в хемостате.....	34
1.5.1. Постановка задачи.....	34
1.5.2. Реализация численных методов.....	36
1.5.3. Результаты численного моделирования.....	46
Раздел 2. Конструктивно-технологическая часть.....	47
2.1. Описание технологических процессов в биореакторе.....	47
2.2. Технология изготовления эпитаксиально-планарного транзистора.....	61
Раздел 3. Охрана труда.....	65
3.1. Вредные и опасные факторы, возникающие при работе с ЭВМ и меры защиты от них.....	65
Раздел 4. Экономическая часть.....	75
4.1. Техничко-экономическое обоснование выбора темы.....	75
4.2. Сметная стоимость проекта.....	76
4.3. Оценка экономической эффективности проекта.....	78
Заключение.....	79
Приложения.....	81
Библиография.....	98

## Введение

Такие отрасли народного хозяйства, как экология, биотехнология, медицинская, пищевая и микробиологическая промышленность являются весьма важными для настоящего и будущего человечества. В этих отраслях широко используется объект, исследуемый в данной работе.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению различных методов управления процессами эволюции различных биологических сообществ. Интерес к задачам такого рода связан с появлением новых практически важных задач, связанных с проблемами экологии, защиты окружающей среды, разработкой новых лекарственных препаратов, а также с развитием технологий искусственного биосинтеза популяций микроорганизмов.

Развитие цивилизации сопровождается ростом промышленного производства, увеличением добычи полезных ископаемых, что часто приводит к отрицательным последствиям, связанным, прежде всего, с нарушением естественного природного баланса, загрязнением окружающей среды, ухудшением условий существования животного и растительного мира не только в пределах каких-то отдельных промышленно развитых регионов, но и на глобальном уровне (например, известная проблема сохранения озонового слоя Земли). В связи с этим, проблемы рационального использования природных ресурсов и защиты среды обитания приобретают первостепенное значение.

Возникает необходимость в разработке новых технологий, позволяющих экономить энергетические и материальные ресурсы. Наряду с разработкой энерго- и ресурсосберегающих технологий, всё более важную роль играют различные методы активного искусственного воздействия на окружающую среду, позволяющие эффективным образом влиять на условия развития отдельных видов (популяций) различных биологических сообществ. В связи с этим, большое значение приобретает разработка методов управления численностями популяций. Учитывая при этом общую тенденцию развития экономичных технологий, наибольший интерес приобретает разработка методов оптимального управления отдельными популяциями и биологическими сообществами. Следует отметить, что хотя в последнее время появилось довольно большое число публикаций, посвященных задачам управления (в том числе и оптимального) численностями популяций, описываемых детерминированными моделями эволюционного типа, тем не менее, широкий круг практически важных задач анализа и управления биологическими сообществами, поведение которых описывается

детерминированными и нелинейными стохастическими дифференциальными уравнениями, до настоящего времени остается мало изученным.

Особо важную роль проблемы управления численностями популяций приобрели в результате развития методов искусственного промышленного биосинтеза, основанных на использовании микробных сообществ.

Выращивание полезной биомассы микроорганизмов (бактерий) производится в специальных приборах, называемых хемостатами. Целью управления хемостатом обычно является обеспечение режима работы, соответствующего максимальной производительности и максимальному выходу полезной биомассы микроорганизмов. Не менее важным являются также задачи анализа динамики популяций в хемостате при различных способах управления входным потоком питательного субстрата. Таким образом, решение конкретных задач управления численностями популяций имеет большое значение при разработке ресурсосберегающих технологий в промышленной микробиологии, а также при разработке оптимальных стратегий использования природных ресурсов в хозяйственных целях.

Большой круг задач, возникающих в экологии, биологии, медицине, промышленной микробиологии и т.д., решается с помощью математического моделирования динамики популяций.

Для всех популяций характерны такие процессы, как рождение и гибель особей, их расселение, хищничество, конкуренция, паразитизм, распространение заболеваний и ряд других факторов. Все эти процессы характеризуются следующими общими математическими свойствами: нелинейными зависимостями, эффектами запаздывания, большим числом переменных со сложными взаимодействиями, наличием стохастических величин.

Характерной особенностью экологических систем является то, что их поведение зависит от большого числа взаимосвязанных факторов, учет которых в полном объеме представляется затруднительным. В связи с этим, при исследовании конкретных задач проводятся различные упрощения. Для описания упрощенных моделей используются различные типы уравнений: обыкновенные дифференциальные уравнения, интегро-дифференциальные и дифференциальные уравнения в частных производных, уравнения с запаздыванием, стохастические и т.д.; все они выводятся единообразным методом, для чего используется закон сохранения численности популяции (биологического вида).

В работе исследуется модель хемостата с двумя популяциями микроорганизмов, описываемая системой уравнений Михаэлиса-Ментена. Численное моделирование периодических процессов в хемостате при гармонической функции управления

производилось с помощью программы MatLab 6. Решение системы строилось встроенной функцией ode45 использующей алгоритм Рунге-Кутты (4,5 порядка точности) для решения нежестких систем дифференциальных уравнений. По полученным результатам были построены графики концентраций популяций и субстрата на разных временных интервалах процесса моделирования. Время моделирования выбиралось достаточным для окончания переходных процессов и установления режима периодических колебаний в хемостате (стационарного режима).

На основании результатов численного моделирования были сделаны выводы об эффективности периодических режимов управления хемостатом, позволяющих обеспечить уровни концентраций полезной биомассы, недостижимые при постоянных управляющих воздействиях.

## Раздел 1. Специальная часть проекта

### 1.1. Математические модели популяционной динамики.

Популяционная динамика представляет собой область математической биологии, описывающей с помощью моделей типы динамического поведения развивающихся систем, представляющих собой одну или несколько взаимодействующих популяций или внутривидовых групп.

На разных уровнях развития живой материи продукционные процессы проявляют себя по-разному, но их феноменологическое описание всегда включает рождение, рост, взаимодействие с внешней средой, в том числе с другими особями своего вида или других видов, вымирание особей. Именно это обстоятельство позволяет применять сходный математический аппарат для описания моделей роста и развития у таких, казалось бы, удаленных друг от друга по лестнице уровней организации живой материи, как клеточная популяция и сообщество видов в экосистеме.

Описание изменения численности популяции во времени составляет предмет популяционной динамики. Преимущества математического анализа любых, в том числе популяционных, процессов, очевидны. Математическое моделирование помогает не только строго формализовать знания об объекте, но иногда (при хорошей изученности объекта) дать количественное описание процесса, предсказать его ход и эффективность, дать рекомендации по оптимизации управления этим процессом. Это особенно важно для биологических процессов, имеющих прикладное и промышленное значение, - биотехнологических систем, агробиоценозов, эксплуатируемых природных экосистем, продуктивность которых определяется закономерностями роста популяций живых организмов, представляющих собой "продукт" этих биологических систем.

### 1.1.1. Качественные (базовые) модели

Модели, которые поддаются аналитическому исследованию и обладают свойствами, позволяющими описывать целый спектр природных явлений, называют базовыми. Базовые модели, как правило, подробно изучаются в различных модификациях. После того, как досконально математически изучена суть процессов на такой базовой модели, по аналогии становятся понятными явления, происходящие в гораздо более сложных реальных системах. Таким образом, благодаря простоте и наглядности, базовые модели становятся чрезвычайно полезными при изучении самых разных систем.

Все биологические системы различного уровня организации, начиная от биомакромолекул вплоть до популяций, являются термодинамически неравновесными, открытыми для потоков вещества и энергии. Поэтому нелинейность - неотъемлемое свойство базовых систем математической биологии. Несмотря на огромное разнообразие живых систем, можно выделить некоторые важнейшие из присущих им качественных свойств: рост, самоограничение роста, способность к переключениям - существование в двух или нескольких стационарных режимах, автоколебательные режимы (биоритмы), пространственная неоднородность, квазистохастичность. Все эти свойства можно продемонстрировать на сравнительно простых нелинейных динамических моделях, которые и выступают в роли базовых моделей математической биологии.

Одно из фундаментальных предположений, лежащее в основе всех моделей роста, - пропорциональность скорости роста популяции её численности. В основе этого предположения - тот общеизвестный факт, что важнейшей характеристикой живых систем является их способность к размножению. Для многих одноклеточных организмов или клеток, входящих в состав клеточных тканей, - это просто деление, то есть удвоение числа клеток через определенный интервал времени, называемый характерным временем деления. Для сложно организованных растений и животных размножение происходит по более сложному закону, но в простейшей модели можно предположить, что скорость размножения вида пропорциональна численности этого вида.

### 1.1.2. Ряд Фибоначчи

Постановка математических задач в терминах популяционной динамики восходит к глубокой древности. Человеку свойственно рассуждать о предметах, жизненно ему близких, а что может быть ближе, чем законы размножения популяций - людей, животных, растений.

Первая дошедшая до нас математическая модель динамики популяций приводится в книге "Трактат о счете" ("*Liber abaci*"), датированной 1202 годом, написанной крупнейшим итальянским ученым Леонардо Фибоначчи - Леонардо из Пизы (предположительно 1170-1240). В этой книге рассматривается следующая задача. "Некто выращивает кроликов в пространстве, со всех сторон обнесенном высокой стеной. Сколько пар кроликов рождается в один год от одной пары, если через месяц пара кроликов производит на свет другую пару, а рожают кролики, начиная со второго месяца после своего рождения". Решением задачи является ряд чисел:

$$1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34, 55, 89, 144, 233, 377, \quad (1.1)$$

Два первых числа соответствуют первому и второму месяцу размножения. 12 последующих - месячному приросту поголовья кроликов. Каждый последующий ряд равен сумме двух предыдущих. Ряд (1.1) вошел в историю как ряд Фибоначчи, а его члены - числа Фибоначчи. Это первая известная в Европе рекурсивная последовательность чисел (в которой соотношение между двумя или более членами ряда может быть выражена в виде формулы). Рекуррентная формула для членов ряда Фибоначчи была записана французским математиком Альбертом Гирером в 1634 г.

$$U_{n+2} = U_{n+1} + U_n \quad (1.2)$$

Здесь  $U$  представляет собой член последовательности, а нижний индекс - его номер в ряду чисел. В 1753 г. математик из Глазго Роберт Симпсон заметил, что при увеличении порядкового номера членов ряда отношение последующего члена к предыдущему приближается к числу  $a$ , называемому "Золотым сечением", равному 1,6180.... С тех пор естествоиспытатели наблюдают его закономерности в расположении чешуек на шишках, лепестков в цветке подсолнуха, в спиральных образованиях ракушек моллюсков и других творениях природы. Ряд Фибоначчи и его свойства также используются в вычислительной математике при создании специальных алгоритмов счета.

### 1.1.3. Неограниченный рост. Экспоненциальный рост.

Второй всемирно известной математической моделью, в основу которой положена задача о динамике численности популяции, является классическая модель неограниченного роста - геометрическая прогрессия в дискретном представлении,

$$A_{n+1} = qA_n \quad (1.3)$$

или экспонента - в непрерывном

$$\frac{dx}{dt} = Rx \quad (1.4)$$

Здесь  $R$  в общем случае может быть функцией как самой численности, так и времени, или зависеть от других внешних и внутренних факторов.

Предположение о пропорциональности скорости роста популяции её численности было высказано еще в 18 веке Томасом Робертом Мальтусом (1766-1834) в книге "О росте народонаселения" (1798). Согласно закону (1.4), если коэффициент пропорциональности  $R = \text{const}$  (как это предполагал Мальтус), численность будет расти неограниченно по экспоненте.

$$x = x_0 e^{rt}; \quad x_0 = x(t = 0) \quad (1.5)$$

Для большинства популяций существуют ограничивающие факторы, и по тем или иным причинам рост популяции прекращается. Ни одна из популяций в природе не растет до бесконечности. Следовательно, существуют причины, препятствующие такому росту. Поэтому закон экспоненциального роста справедлив на определенной стадии роста для популяций клеток в ткани, водорослей или бактерий в культуре.

### 1.4. Ограниченный рост. Уравнение Ферхюльста.

Базовой моделью, описывающей ограниченный рост, является модель Ферхюльста (1848):

$$\frac{dx}{dt} = rx \left(1 - \frac{x}{K}\right) \quad (1.6)$$

Это логистическое уравнение обладает двумя важными свойствами. При малых  $x$  численность  $x$  возрастает экспоненциально (как в уравнении 1.4), при больших - приближается к определенному пределу  $K$ . Эта величина, называемая ёмкостью

популяции, определяется ограниченностью пищевых ресурсов, мест для гнездования, многими другими факторами, которые могут быть различными для разных видов. Таким образом, ёмкость экологической ниши представляет собой системный фактор, который определяет ограниченность роста популяции в данном ареале обитания.

График зависимости правой части уравнения (1.6) от численности  $x$  и численности популяции от времени представлены на рис. 1 (а и б).

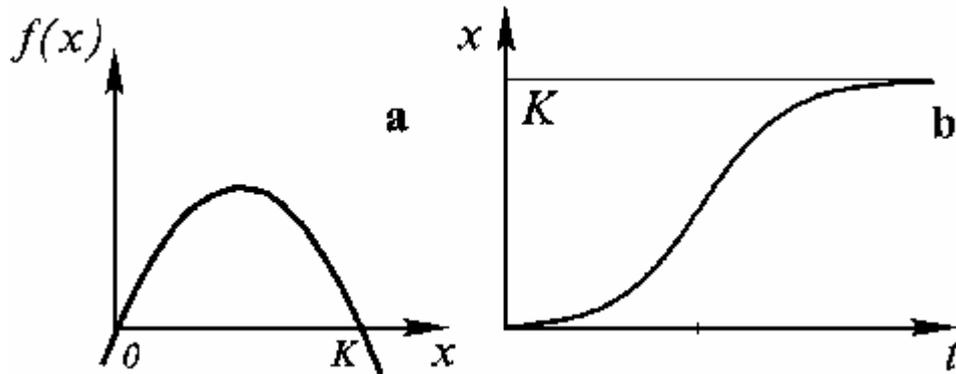


Рис.1. Ограниченный рост. Зависимость величины скорости роста от численности (а) и численности от времени (б) для логистического уравнения (1.6).

В природе популяции имеют не только максимальную численность, определяемую величиной экологической ниши  $K$ , но и минимальную критическую численность. При падении численности популяции ниже этой критической величины из-за неблагоприятных условий или в результате хищнического промысла, восстановление популяции становится невозможным.

Величина нижней критической плотности различна для разных видов. Исследования биологов показали, что она может составлять всего лишь пару особей для ондатры, и сотни тысяч особей для американского странствующего голубя на тысячу квадратных километров. Заранее трудно было предположить, что столь многочисленный вид уже перешел через критическую границу своей численности и обречён на вымирание. Например, для голубых китов критическая граница численности оказалась равной десяткам - сотням.

Модели, описывающие как внутривидовую конкуренцию, определяющую верхнюю границу численности популяции, так и нижнюю критическую численность популяции, имеют два устойчивых стационарных решения. Одно из них - нулевое для начальных численностей, которые ниже наименьшей критической численности

популяции. Другое равно  $K$  - ёмкости экологической ниши в случае, когда начальная численность выше наименьшей критической величины. Такими "триггерными" свойствами обладает нелинейное уравнение, предложенное А.Д.Базыкиным [1]

$$\frac{dx}{dt} = \alpha \frac{\beta x^2}{\beta + \tau x} - cx - \delta x^2 \quad (1.7)$$

В формуле (1.7) первый член в правой части описывает размножение двуполой популяции, скорость которого пропорциональна квадрату численности - вероятности встреч особей разного пола (для малых плотностей), и пропорциональна числу самок в популяции (для больших плотностей популяции). Второй член описывает смертность, пропорциональную численности, а третий - внутривидовую конкуренцию.

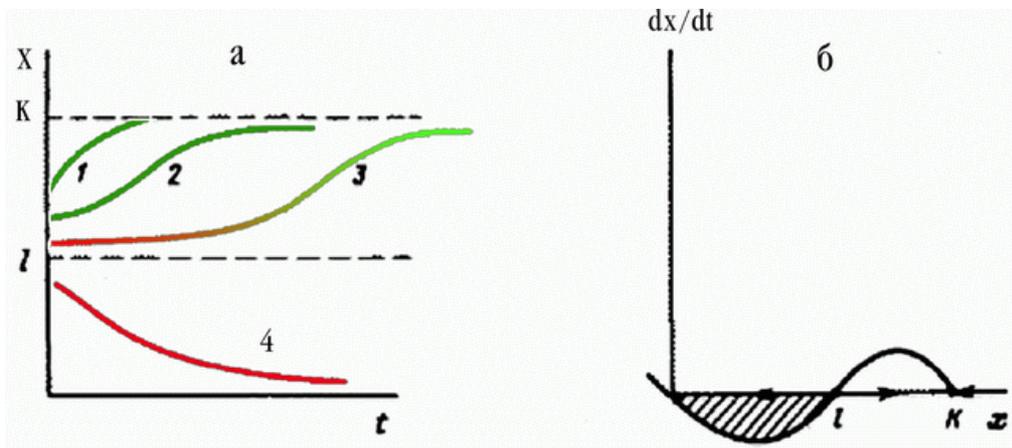


Рис.2. Модель популяции с нижней критической численностью. Зависимость численности популяции от времени (а) и скорости роста от численности (б) для модели (1.7). Штриховкой обозначена область вырождения популяции.

Зависимости численности от времени и скорости прироста от численности представлены на рис. 2 (а, б). Кривые 1-4 соответствуют различным начальным численностям.  $x=0$  и  $x=K$  -устойчивые стационарные состояния,  $x=l$  -неустойчивое, разделяющее области влияния устойчивых состояний равновесия. Величины  $l$  и  $K$  различны для разных популяций и могут быть определены из наблюдений и экспериментов.

Из рисунка 2 а видно, что скорость восстановления популяции после её падения в силу промысла или неблагоприятных условий зависит от того, насколько близка новая начальная численность к опасной границе  $l$ . Если ущерб, нанесённый популяции, невелик (меньше половины ёмкости экологической ниши), популяция быстро восстанавливается по кривой 1, не имеющей точки перегиба. В случае, когда численность

оставшейся популяции близка к критической, восстановление происходит сначала очень медленно, популяция надолго "застревает" вблизи опасной границы", а затем уже, "набрав силы", более быстро выходит на устойчивый стационарный уровень  $K$  (кривая 3). Кривая 2 представляет промежуточный случай. Кривая 4 иллюстрирует вырождение популяции в случае, когда начальная численность опустилась ниже критической границы. Обращает на себя внимание сходство начальных участков кривых 3 и 4. Близость к опасной границе со стороны больших значений (3) и меньших (5) выражается в долгом пребывании системы в неопределенном состоянии, когда малые флуктуации могут легко "перебросить" систему через опасную границу в "благополучную" область возврата к стационарному значению  $K$  или, наоборот, в область вымирания. В это время сторонний наблюдатель не сможет определить по форме кривой динамики численности, какая судьба ожидает систему. Для самих участников жизненной драмы - нахождения системы вблизи опасной границы - исход не очевиден. В этой ситуации чрезвычайно важны любые, даже очень малые усилия, направленные на преодоление критического барьера.

Именно популяции, численность которых близка к нижней критической численности, занесены в Красную книгу. Удастся ли перенести каждый конкретный вид на "Зеленые страницы", куда переносят виды, исчезновение которых удалось предотвратить, зависит от многих обстоятельств, в частности, как от репродуктивных усилий вида, так и от усилий людей, спасающих эти виды.

### 1.5. Модели Моно и Михаэлиса-Ментен.

Одной из причин ограничения роста может быть недостаток пищи - лимитирование по субстрату (на языке микробиологии). Микробиологи давно подметили, что в условиях лимитирования по субстрату скорость роста растет пропорционально концентрации субстрата, а если субстрата вдоволь - выходит на постоянную величину, определяемую генетическими возможностями популяции. В течение некоторого времени численность популяции растёт экспоненциально, пока скорость роста не начинает лимитироваться какими-либо другими факторами. Это означает, что зависимость скорости роста  $R$  в формуле (1.4) от субстрата может быть описана в виде:

$$R(S) = \frac{\mu_0 S}{K_s + S} \quad (1.8)$$

Здесь  $K_S$  - константа, равная концентрации субстрата, при которой скорость роста равна половине максимальной;  $\mu_0$  - максимальная скорость роста, равная величине  $r$  в формуле (1.6). Это уравнение было впервые написано крупнейшим французским биохимиком Жаком Моно (1912-1976).

Модель Моно (1.8) по форме совпадает с уравнением Михаэлиса-Ментен (1913), которое описывает зависимость скорости ферментативной реакции от концентрации субстрата при условии, когда общее количество молекул фермента постоянно и значительно меньше количества молекул субстрата:

$$\mu_0(S) = \frac{\mu_0 S}{K_M + S} \quad (1.9)$$

Здесь  $K_M$  - константа Михаэлиса, одна из важнейших для ферментативных реакций величина, определяемая экспериментально, имеющая смысл и размерность концентрации субстрата, при которой скорость реакции равна половине максимальной.

### **1.6. Модели взаимодействия двух популяций. Классические модели Лотки и Вольтерра.**

Первое глубокое математическое исследование закономерностей динамики взаимодействующих популяций дано в книге В. Вольтерра "Математическая теория борьбы за существование" (1931) Крупнейший итальянский математик Вито Вольтерра - основатель математической биологии предложил описывать взаимодействие видов подобно тому, как это делается в статистической физике и химической кинетике; в виде мультипликативных членов в уравнениях (произведений численностей взаимодействующих видов)

Системы, изученные Вольтерра, состоят из нескольких биологических видов и запаса пищи, который используют некоторые из рассматриваемых видов. О компонентах системы формулируются следующие допущения:

1. Пища либо имеется в неограниченном количестве, либо её поступление с течением времени жестко регламентировано.
2. Особи каждого вида отмирают так, что в единицу времени погибает постоянная доля существующих особей.

3. Хищные виды поедают жертвы, причём, в единицу времени количество съеденных жертв всегда пропорционально вероятности встречи особей этих двух видов, т.е. произведению количества хищников на количество жертв.
4. Если имеются пища в неограниченном количестве и несколько видов, которые способны её потреблять, то доля пищи, потребляемая каждым видом в единицу времени, пропорциональна количеству особей этого вида, взятого с некоторым коэффициентом, зависящим от вида (модели межвидовой конкуренции).
5. Если вид питается пищей, имеющейся в неограниченном количестве, прирост численности вида за единицу времени пропорционален численности вида.
6. Если вид питается пищей, имеющейся в ограниченном количестве, то его размножение регулируется скоростью потребления пищи, т.е. за единицу времени прирост пропорционален количеству съеденной пищи.

Перечисленные гипотезы позволяют описывать сложные живые системы при помощи систем обыкновенных дифференциальных уравнений, в правых частях которых имеются суммы линейных и билинейных членов. Такими уравнениями описываются и системы химических реакций.

В общем виде, с учетом самоограничения численности по логистическому закону, система дифференциальных уравнений, описывающая взаимодействие двух видов, может быть записана в форме:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = a_1 x_1 + b_{12} x_1 x_2 \\ \frac{dx_2}{dt} = a_2 x_2 + b_{21} x_1 x_2 \end{cases} \quad (1.10)$$

Здесь параметры  $a_i$  - константы собственной скорости роста видов,  $b_{ij}$  - константы взаимодействия видов, ( $i, j=1, 2$ ). Соответствие знаков этих последних коэффициентов различным типам взаимодействий приведено в таблице 1.

## ТИПЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВИДОВ

Таблица 1

Тип взаимодействия	$b_{12}$	$b_{22}$	коэффициенты
СИМБИОЗ	+	+	$b_{12}, b_{21} > 0$
КОММЕНСАЛИЗМ	+	0	$b_{12} > 0, b_{21} = 0$
ХИЩНИК-ЖЕРТВА	+	-	$b_{12} > 0, b_{21} < 0$
АМЕНСАЛИЗМ	0	-	$b_{12} = 0, b_{21} < 0$
КОНКУРЕНЦИЯ	-	-	$b_{12}, b_{21} < 0$
НЕЙТРАЛИЗМ	0	0	$b_{12}, b_{21} = 0$

Исследование свойств моделей типа (1.10) приводит к некоторым важным выводам относительно исхода взаимодействия видов.

Уравнения конкуренции ( $b_{12} > 0, b_{21} < 0$ ) предсказывают выживание одного из двух видов в случае, если собственная скорость роста другого вида меньше некоторой критической величины.

Симбиоз - длительное тесное сожительство двух организмов разных видов, при котором они приносят друг другу взаимную пользу.

Комменсализм - сотрапезничество, нахлебничество, сожительство животных разных видов, характеризующееся тем, что один из них (комменсал) постоянно или временно живёт за счёт другого, не причиняя ему вреда.

Аменсализм - (от греч. а — отрицательная частица и лат. mensa — стол, трапеза), форма взаимоотношений между организмами, полезная для одного вида, но вредная для другого.

## 1.2. Хемостаты и биореакторы.

Методы искусственного биосинтеза популяций микроорганизмов находят широкое применение в современной биологии и медицинской промышленности. При этом выращивание полезной биомассы микроорганизмов (бактерий) производится в специальных приборах- хемостатах и биореакторах.

Слово хемостат состоит из двух слов *хемо* (химия) и *стат* (сокращенно от греческого *statos* – стоящий, неподвижный, означающий постоянные неизменные условия) – этот термин (впервые был предложен Новиком и Сцилардом [2]) обозначает лабораторное устройство микробиологии, в котором изучают динамику развития популяций микроорганизмов. Хемостат предназначен для непрерывного культивирования микроорганизмов и состоит из трех основных частей: герметичного резервуара, заполненного специальным раствором (субстратом), устройства подачи питающего субстрата и выходного отверстия для выхода приросшей биомассы. Устройство хемостата показано на рис. 3:

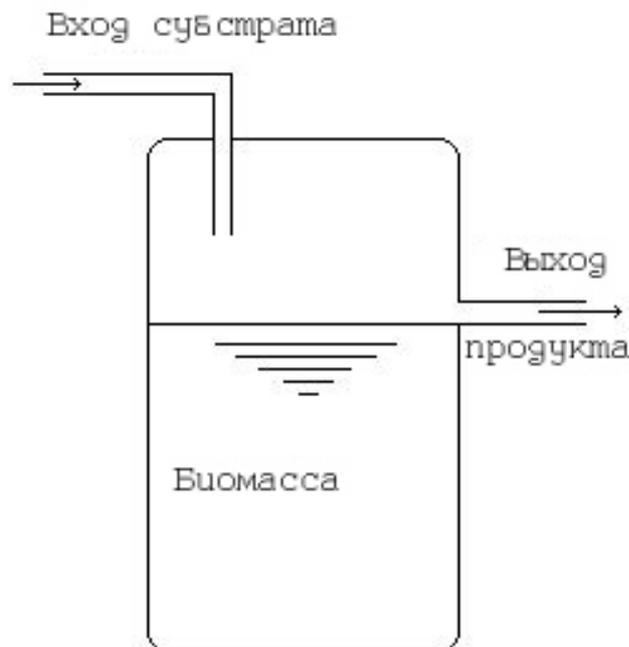


Рис. 3. Модель хемостата.

Микроорганизмы для своего роста нуждаются в органических источниках углерода, подходящем источнике азота и различных минеральных веществах. **Субстрат** – питательный раствор для микроорганизмов находящихся в хемостате. Концентрация субстрата обозначается буквой *S*. Чаще всего в качестве источника углерода используют сахара и другие углеводы, но нередко масла и жиры, а иногда - углеводороды. Источником азота, обычно, служат аммиак и соли аммония, а также различные продукты растительного или животного происхождения: соевая мука, соевые бобы, мука из семян

хлопчатника, мука из арахиса, побочные продукты производства кукурузного крахмала, отходы скотобоен, рыбная мука, дрожжевой экстракт.

**Биомасса** – смесь популяций микроорганизмов, субстрата и продуктов жизнедеятельности микроорганизмов.

Управление скоростью роста биомассы в хемостате осуществляется путем изменения концентрации питательного субстрата, которая регулируется либо скоростью подачи субстрата, либо скоростью вымывания (удаления) продуктов жизнедеятельности на выходе хемостата. Более подробное описание принципа действия и различных математических моделей управляемых хемостатов можно найти в [5-9].

Фотография хемостата Стэнфордского университета:



Рис.4 Хемостат в лаборатории.

В промышленности и научных исследованиях применяются так же биореакторы – в них для выращивания биомассы используют результаты исследований в хемостатах. Биореактор - более сложное и универсальное устройство, предназначено для выращивания различных культур микроорганизмов, где процессы ферментации проходят под контролем современной ЭВМ. Биореакторы оснащены различными датчиками, устройствами перемешивания биомассы, нагревателями и другими приспособлениями.

Биореактор фирмы New Brunswick Scientific BioFlo 4500 (рис.5) объемом 30л:



Рис.5

Биореактор BioFlo 4500 оснащён управляющим контроллером с управлением, организованным через экран монитора. Основные элементы биореактора: высококачественный корпус из полированной стали, управляющая ЭВМ с интерфейсом touch-screen, окно просмотра уровня жидкости, различные технологические отверстия для подключения дополнительного оборудования, фильтры, съёмная верхняя крышка для очистки реактора, электродвигатель для перемешивания биомассы, клапан поддержания давления, насосы.

### Газовихревой биореактор БИОК.

Группой ученых Академгородка г. Новосибирска разработан и запатентован биореактор принципиально нового типа. В нем впервые в мире осуществлен принцип "управляемого торнадо". В настоящее время на основе биореакторов "БИОК" сконструировано модульное минибиопроизводство, которое используются для наработки продуцента рек-ангиогенина в программе "Лекарственные препараты на основе ангиогенина человека" в НИИ МББ СО РАМН, отработки технологии промышленного получения гиббереллинов-факторов роста растений, фермента  $\alpha$ -глюкоамилазы, используемого при биотехнологическом способе получения сахара.

Перемешивание культуральной среды в биореакторе осуществляется путем создания в жидкой среде трехмерного движения типа "вращающегося вихревого кольца" за счет перепада давления над поверхностью и силы трения воздушного потока о поверхность суспензии. Аэрирующий газовый вихрь формируется установленным над поверхностью суспензии центробежным активатором.

Биореактор БИОК (Рис.6) имеет следующие преимущества:



Рис.6

1. Осуществляет самое мягкое, но эффективное перемешивание без образования пены, гидроударов, кавитации, высокотурбулентных и застойных зон;
2. Имеет высокую скорость массообмена по кислороду (соизмерима с эрлифтными ферментерами)
3. Работает не меняя своих характеристик при заполнении на 10-90%;
4. Обладает малым энергопотреблением. Практические испытания показали, что потребляемая мощность привода активатора

составляет 0,3 Вт на 1 литр перемешиваемой жидкости. Это примерно в 10 раз меньше, чем у биореактора с механической мешалкой.

В биореакторах с механической мешалкой почти 70% потребляемой мощности расходуется на избыточный нагрев культуральной жидкости. Возникает необходимость

отведения этого избыточного тепла, что требует дополнительных затрат. В газо-вихревом биореакторе 98% вносимой мощности используется непосредственно на перемешивание;

Указанные преимущества позволяют биореактору БИОК:

1. Культивировать клетки, плохо воспроизводимые в известных типах биореакторов;
2. Запускать однотипный биореактор большего объема при отношении его объема к малому биореактору, как 100:1, и устранить из технологической цепи биореакторы промежуточного объема;
3. Проводить частичную замену или добавление среды без остановки процесса культивирования;
4. Уменьшить в 10-20 раз посевную дозу клеток и объем заливаемой среды и соответственно, потери в случае пророста на начальной стадии культивирования.

Все это является результатом того, что из жидкой среды устранен источник нежелательных напряжений и возмущений - механическая мешалка, гидродинамика биореактора, практически мало, зависит от уровня жидкости в нем, биореактор легко масштабируется, аэрирующий газовый вихрь одновременно является эффективным пеногасителем.

На этом примере видно, что способ перемешивания при культивировании микроорганизмов влияет на производительность биореактора.

### 1.3. Математические модели проточной культуры микроорганизмов.

В микробиологии общепринят эмпирический подход к построению моделей. Из всех факторов, влияющих на рост клетки, выбирают лимитирующий, и опытным путем находят зависимость скорости роста  $\mu$  популяции от концентрации субстрата. В общем виде кинетика концентрации клеток в непрерывной культуре описывается уравнением:

$$\frac{dx}{dt} = x(\mu - \nu) \quad (1.11)$$

Здесь  $x$  - концентрация клеток в культиваторе;  $\mu$  - функция, описывающая размножение популяции. Она может зависеть от концентрации клеток  $x$ , концентрации субстрата (обычно обозначается  $S$ ), температуры, **pH** среды и прочих факторов;  $\nu$  - скорость вымывания.

Для поддержания культуры в области нелимитированного роста требуются внешние регуляторы. В случае лимитирования роста внешним фактором, например, недостатком субстрата, стационарный режим работы культиватора устанавливается путем саморегуляции. Это имеет место в природных проточных системах и в наиболее распространенном типе непрерывных культиваторов - **хеостате**, где задается скорость разбавления культуры или скорость протока. Теория хеостата впервые была разработана Моно (1950) и Гербертом (1956) и с той поры постоянно совершенствуется. В современных моделях учитывается структурная неоднородность биомассы, возрастная неоднородность культуры (распределение численностей особей по возрастам в популяции), применяется дискретное и непрерывное представление возрастной структуры и другие детали культивирования.

При непрерывном перемешивании можно считать весь объем культиватора однородно заполненным, концентрации субстрата и клеток в каждой точке культиватора одинаковыми, и описывать поведение этих концентраций во времени с помощью системы обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} (a) \frac{dx}{dt} = \mu(S)x - Dx, \\ (b) \frac{dS}{dt} = DS_0 - \alpha\mu(S)x - DS, \\ (c) \mu(S) = \frac{\mu_m S}{K_m + S} \end{cases} \quad (1.12)$$

Здесь  $S$  - концентрация субстрата;  $x$  - концентрация клеток в культиваторе;  $S_0$  - концентрация субстрата, поступившего в культиватор;  $D$  - скорость протока (разбавления)

культуры;  $\alpha'$  - лэкономический коэффициент, показывающий, какая часть поглощенного субстрата идёт на приращение биомассы. Смысл членов, входящих в правые части уравнений :

$\mu(S)x$  - прирост биомассы за счёт поглощения субстрата;

$-Dx$  - отток биомассы из культиватора;

$-\alpha\mu(S)x$  - количество субстрата, поглощённого клетками культуры;

$DS_0$  - приток субстрата в культиватор;

$-DS$  - отток неиспользованного субстрата из культиватора;

$K_m$  – константа Михаэлиса-Ментена [моль/л].

Скорость роста биомассы предполагается зависящей только от концентрации субстрата в соответствии с формулой Моно (1.12(с)).

В хемостате скорость разбавления  $D$  задается произвольно, а микроорганизмы «выбирают» свою концентрацию и поддерживают удельную скорость  $\mu$  равной  $D$ . Этот процесс саморегуляции микробами темпа размножения связан с зависимостью удельной скорости роста  $\mu$  от концентрации органического субстрата в окружающей среде.

Подробный разбор этого вопроса был проведен Моно и Гербертом [2]. В том случае, когда удельная скорость роста  $\mu$  оказывается меньше заданной удельной скорости разбавления  $D$ , плотность популяции микробных клеток в культиваторе начинает уменьшаться, т.е. микроорганизмы постепенно вымываются потоком среды. В результате этого в культиваторе повышается концентрация субстрата (так как уменьшается скорость утилизации субстрата микробной популяцией). С повышением концентрации субстрата увеличивается удельная скорость роста. Когда значение  $\mu$  станет равным  $D$ , в системе установится положение равновесия. При уменьшении удельной скорости разбавления  $D$  картина будет обратной. Неравенство  $D < \mu$ , означает, что число клеток в хемостате возрастает, а концентрация субстрата уменьшается.

Следовательно, будет уменьшаться и удельная скорость роста  $\mu$  до тех пор, пока она не станет равной  $D$ . В результате установится новое положение равновесия. Из этого вытекает, что непрерывные процессы обладают способностью к саморегуляции. Эти рассуждения верны при  $D < \mu_{max}$ . В противном случае, т.е. когда  $D \geq \mu_{max}$ , микроорганизмы всегда вымываются из культиватора.

Культиваторы такого типа можно соединять последовательно, что приводит к многоступенчатому непрерывному культивированию, названному Гербертом [2] однопоточным многоступенчатым.

Наконец, описанные выше системы могут быть дополнены рециркуляцией некоторого количества клеточной биомассы. В этом случае, взвесь клеток, выходящая из

последнего ферментера, концентрируется в непрерывно-поточной центрифуге. Часть клеток рециркулируется (возвращается) в первый ферментер.

Для устройств, в которых регулируются и абиотические факторы (концентрации), и биотические условия существования особей (в частности плотность), был предложен общий термин «экокат».

Рассмотренная модель является упрощенной и для описания реальных процессов требует дополнений. Например, при больших концентрациях субстрат может оказывать ингибирующее действие, и тогда формулу для скорости роста следует записывать в виде:

$$\mu(S) = \frac{\mu_m S}{K_m + S + AS^2} \quad (1.13)$$

В системе , где существует такая зависимость скорости роста от субстрата, возможны триггерные режимы - наличие двух устойчивых стационарных состояний (режим функционирования системы, который устанавливается с течением времени; в дальнейшем его характеристики остаются неизменными. К таким режимам относятся устойчивое стационарное состояние, автоколебания (предельный цикл), квазистохастические режимы типа "странный аттрактор) и зависимость стационарных значений концентраций субстрата и биомассы от начальных условий (от величины затравки и начальной концентрации биомассы).

### 1.3.1 Математическая модель хемостата Михаэлиса-Ментена.

Система дифференциальных уравнений, описывающих процесс культивирования микробного сообщества в хемостате при наличии одного субстрата, записывается в виде:

$$\begin{cases} \dot{S} = D(S_0 - S) - \sum_{j=1}^n \frac{1}{y_j} \mu_j(S) x_j \\ \dot{x}_i = (-D + \mu_j(S)) x_i \\ i = 1, \dots, n \end{cases} \quad (1.14)$$

Субстрат подаётся с питательным раствором в концентрации  $S_0$  , а вымывается из культиватора в концентрации  $S$ ,  $x_i$  – концентрация микроорганизмов  $i$ -той популяции в хемостате,  $y_j$  – постоянная роста микроорганизмов  $j$ - той популяции.

Большинство известных динамических моделей для хемостата отличается друг от друга видом функции  $\mu(S)$  удельной скорости роста культуры (некоторые из них рассмотрены в 1.3).

При непрерывной ферментации в хемостате, как правило, все параметры культивирования поддерживаются на постоянном уровне. Однако в следствие каких-либо причин (физико-химических или биологических), некоторые параметры могут измениться, что естественно приведет к нарушению равновесного состояния процесса ферментации.

Многими авторами экспериментально исследовался вопрос о характере поведения культивируемой популяции микроорганизмов при скачкообразном изменении одного или нескольких параметров таких, как удельная скорость разбавления  $D$ , концентрация субстрата  $S$ , температура. В результате исследований показано, что после скачкообразного изменения параметра возникает переходный процесс, в результате которого или система переходит в новое состояние, или процесс ферментации вообще прекращается. При резком изменении численности культивируемой популяции система, как правило возвращается в исходное стационарное состояние (резкое уменьшение концентрации живых организмов может быть вызвано, например, сильной дозой радиоактивного излучения или каким-либо другим фактором воздействия).

Если в хемостате на одном и том же органическом субстрате культивируется  $n$  различных видов микроорганизмов, то будет происходить вытеснение одних видов другими. Наиболее обстоятельный анализ (в экспериментальном и теоретическом смысле) процессов селекции микроорганизмов в хемостате был впервые проведен в работах Мозера, Новика и Сциларда.

#### 1.4. Основные математические результаты для модели хемостата Мехэлиса-Ментена.

Будем рассматривать динамическую модель хемостата Мехэлиса-Ментена [4] с одним органическим субстратом и двумя видами микроорганизмов, в которой удельная скорость роста культуры:

$$\mu(S) = \frac{mS}{a + S} \quad [\text{моль/с}] \quad (1.15)$$

Модель хемостата Мехэлиса –Ментена описывается следующей системой дифференциальных уравнений [10]:

$$\begin{cases} \dot{S}(t) = (u(t) - S(t))D - \frac{m_1 x_1(t)S(t)}{a_1 + S(t)} - \frac{m_2 x_2(t)S(t)}{a_2 + S(t)} \\ \dot{x}_1(t) = \left( \frac{m_1 x_1(t)S(t)}{a_1 + S(t)} - D \right) x_1(t) \\ \dot{x}_2(t) = \left( \frac{m_2 x_2(t)S(t)}{a_2 + S(t)} - D \right) x_2(t) \end{cases} \quad (1.16)$$

где:

$S(t)$ ,  $x_1(t)$ ,  $x_2(t)$  обозначают плотности питательного субстрата и микроорганизмов в момент времени  $t$ .

Скалярная управляющая функция  $u(t) \geq 0$  определяет скорость подачи питательного субстрата в хемостат.

Остальные параметры  $D$ ,  $m_1$ ,  $a_1$ ,  $m_2$ ,  $a_2$  модели (1.16) являются заданными положительными числами.

Число  $D$  (коэффициент вымывания) определяет скорость потока вещества через хемостат, числа  $m_i$  [моль/л/сек] ( $i = 1, 2$ ) определяют максимальную скорость роста  $i$ -й популяции, а числа  $a_i$  [моль/л] - (константы Мехэлиса–Ментена) обозначают плотность субстрата, при которой удельная скорость роста -  $m_i S / (a_i + S)$  для  $i$ -й популяции равна половине максимального значения  $m_i$

Основные математические результаты для хемостата Мехэлиса-Ментена представим в виде сформулированных ниже теорем, доказательство которых приводится в [4], и экспериментальных данных, подтверждающих утверждения этих теорем для модели хемостата Мехэлиса-Ментена с конкретными числовыми параметрами, удовлетворяющими условию теорем.

Поскольку в хемостате концентрация лимитирующего органического субстрата обычно невелика, то и удельная скорость роста  $\mu(S)$ , в основном, определяется величиной

$m/a$ . В связи с этим, в хемостате происходит селекция тех видов микроорганизмов, у которых величины  $m/a$  максимальны. В случае равенства максимальных удельных скоростей  $m$  у нескольких видов в хемостате с течением времени остается лишь тот, у которого значение  $a$  минимально.

Рассмотрим решения системы (1.16) на бесконечном интервале времени  $0 < t < +\infty$ . Непосредственно из уравнений (1.16) следует, что если начальные концентрации неотрицательны

$$S(0) = S^0 \geq 0, \quad x_1(0) = x_1^0 \geq 0, \quad x_2(0) = x_2^0 \geq 0 \quad (1.17)$$

то решение задачи Коши (1.16), (1.17) для любой ограниченной неотрицательной управляющей функции  $u(t)$  (кусочно-непрерывной или измеримой по  $t$ ) содержит лишь неотрицательные функции времени  $S(t) \geq 0, x_1(t) \geq 0, x_2(t) \geq 0$   $[0, \infty)$ . Только такие решения задачи (1.16), (1.17) имеют физический смысл и рассматриваются в дальнейшем.

Заметим также, что если просуммировать дифференциальные уравнения системы (1.16), то для суммы концентраций  $z(t) = S(t) + x_1(t) + x_2(t)$  получаем линейное дифференциальное уравнение:

$$\dot{z}(t) = D(u(t) - z(t)), \quad t \geq 0, \quad z(0) = z_0 = S^0 + x_1^0 + x_2^0 \quad (1.18)$$

решение которого выражается через квадратуру:

$$z(t) = z_0 e^{-Dt} + D \int_0^t e^{D(\tau-t)} u(\tau) d\tau. \quad (1.19)$$

Отсюда следует, что вынужденная составляющая  $D \int_0^t e^{D(\tau-t)} u(\tau) d\tau$  решения уравнения (1.18) асимптотически устойчива. Таким же свойством будет обладать и всякое установившееся решение  $z^*(t)$ , т.е. решение уравнения (1.18), в которое переходит  $z_B(t)$  при  $t \rightarrow \infty$ .

Очевидно, что при постоянной входной концентрации питательного субстрата  $u(t) = u_0$  установившееся решение  $z^*(t) = u_0$ . При периодическом (гармоническом) изменении входной концентрации  $u(t) = u_0 + u_m \sin(\omega t)$  решение  $z^*(t)$  имеет вид:

$$z^*(t) = u_0 + z_m \sin(\omega t + \varphi) = u_0 + z_s \sin \omega t + z_c \cos \omega t \quad (1.20)$$

$$z_m = \frac{D u_m}{\sqrt{D^2 + \omega^2}}; \quad \varphi = -\arctg \frac{\omega}{D}; \quad z_s = z_m \cos \varphi; \quad z_c = z_m \sin \varphi;$$

Таким образом, при гармоническом входном воздействии  $u(t)$  в хемостате устанавливается колебательный процесс, при котором сумма концентраций питательного

вещества  $S^*(t)$  и популяций  $x_1^*(t)$  и  $x_2^*(t)$  изменяется по гармоническому закону с частотой и средним значением входного воздействия и с амплитудой и фазой, определяемыми соотношениями (1.20). При этом каждая из функций  $S^*(t)$ ,  $x_1^*(t)$  и  $x_2^*(t)$ , будучи периодической с периодом  $T = 2\pi/\omega$  (это установлено в [8]), может существенно отличаться от гармонического колебания.

Детальное исследование асимптотического поведения решений системы уравнений вида (1.16) при  $t \rightarrow \infty$  содержится в работах [4, 5]. Основные результаты этих работ применительно к управляемому хемостату, описываемому уравнениями (1.16), состоят в следующем.

При постоянном входном воздействии ( $u(t) \equiv u_0 = const$ ) в хемостате с течением времени устанавливаются постоянные концентрации питательного субстрата и обеих популяций

$$S^* = \lim_{t \rightarrow \infty} S(t), \quad x_1^* = \lim_{t \rightarrow \infty} x_1(t), \quad x_2^* = \lim_{t \rightarrow \infty} x_2(t).$$

Численные значения  $S^*$ ,  $x_1^*$  и  $x_2^*$  однозначно определяются заданными положительными параметрами  $u_0$ ,  $D$ ,  $m_1$ ,  $a_1$ ,  $m_2$ ,  $a_2$  системы (1.16).

Обозначим  $\lambda_i = a_i D / (m_i - D)$ ,  $i = 1, 2$ ; Тогда справедливы следующие теоремы:

### Теорема 1 (постоянное входное воздействие $u_0$ )

Пусть скорость подачи питательного субстрата в хемостате (1.16) является заданной постоянной величиной  $U(t) \equiv U_0 = const > 0$ , тогда в зависимости от конкретных значений хемостата, в системе (1.16) при  $t \rightarrow \infty$  реализуется один из трёх стационарных режимов:

1.1.  $S^* = u_0$ ,  $x_1^*(t) = 0$ ,  $x_2^*(t) = 0$ , если

- |     |   |           |
|-----|---|-----------|
| i   | $m_i \leq D$ ,  | или       |
| ii  | $m_i > D$ , $\lambda_i > u_0$ ,                           | или       |
| iii | $m_i > D$ , $\lambda_1 = u_0$ , $\lambda_1 < \lambda_2$ , | или       |
| iv  | $m_i > D$ , $\lambda_2 = u_0$ , $\lambda_2 < \lambda_1$ , | i = 1, 2. |

1.2.  $S^* = \lambda_1$ ;  $x_1^*(t) = u_0 - \lambda_1$ ;  $x_2^*(t) = 0$ , если:

$$m_i > D, \quad \lambda_1 < u_0, \quad \lambda_1 < \lambda_2,$$

1.3.  $S^* = \lambda_2$ ;  $x_1^*(t) = 0$ ;  $x_2^*(t) = u_0 - \lambda_2$ , если:

$$m_i > D, \quad \lambda_2 < u_0, \quad \lambda_1 > \lambda_2.$$

При этом любое из трех возможных стационарных состояний:

1.  $(u_0, 0, 0)$ ,
2.  $(\lambda_1, u_0 - \lambda_1, 0)$
3.  $(\lambda_2, 0, u_0 - \lambda_2)$

системы (1.16) асимптотически устойчиво.

Таким образом, при  $u(t) \equiv u_0$  в хемостате с течением времени либо обе популяции вымирают, либо выживает только одна из них, имеющая наименьшее значение параметра  $\lambda_i$ . Отметим, что при  $\lambda_1 = \lambda_2$  теоретически возможно сосуществование двух популяций, когда  $x_1^*(t), x_2^*(t) > 0$ , однако этот случай считается биологически нереализуемым [8], и обычно, не исследуется.

### Теорема 2 (гармоническое входное воздействие)

Пусть скорость подачи питательного субстрата в хемостате (1.16) является периодической функцией времени  $u(t) = u_0 + u_m \sin(\omega t)$ , тогда в зависимости от конкретных значений хемостата и функции  $u(t) = u_0 + u_m \sin(\omega t)$ ,  $u_0, u_m, D, m_1, a_1, m_2, a_2$ , в системе (1.16) при  $t \rightarrow \infty$  устанавливается один из четырех устойчивых колебательных режимов:

1.  $(S^*(t), 0, 0)$
2.  $(\bar{S}^*(t), \bar{x}_1^*(t), 0)$
3.  $(\mathcal{S}^*(t), 0, \mathcal{E}^*(t))$
4.  $(\tilde{S}^*(t), \tilde{x}_1^*(t), \tilde{x}_2(t))$

- где  $\bar{S}^*(t), \mathcal{S}^*(t), \tilde{S}^*(t), \bar{x}_1^*(t), \mathcal{E}^*(t), \tilde{x}_2(t)$  - некоторые положительные периодические функции времени с периодом  $T = 2\pi/\omega$ . В отличие от случая  $u(t) \equiv u_0 = const$ , когда, по крайней мере, одна из двух популяций в хемостате с течением времени обязательно вымирает в данном случае возможно неограниченно долгое сосуществование двух популяций в форме устойчивого колебательного режима  $(\tilde{S}^*(t), \tilde{x}_1^*(t), \tilde{x}_2(t))$

Обозначим

$$V_i = \frac{\omega}{2\pi} \int_0^{2\pi/\omega} \frac{z^*(t) dt}{a_i + z^*(t)} = 1 - \frac{a_i}{\sqrt{(a_i + u_0)^2 - D^2 u_m^2 / (D^2 + \omega^2)}}, \quad i = 1, 2. \quad (1.21)$$

Тогда:

- 1). если  $m_i v_i < D$ ,  $i = 1, 2$ , то  
 $(S^*(t), 0, 0)$  - является глобально (в первом октанте) асимптотически устойчивым решением системы (1.16) (при этом очевидно, что  $S^*(t) = z^*(t)$ ), где  $z^*(t)$  определяется (1.20);
- 2). если  $m_1 v_1 > D$ ,  $m_2 v_2 < D$ , или  
 $m_i v_i < D$ ,  $i = 1, 2$  и  $\lambda_1 < \lambda_2$ ,  $m_1 > m_2$ , то асимптотически устойчивым решением системы (1.16) является решение вида  $(\bar{S}^*(t), \bar{x}_1^*(t), 0)$ ;
- 3). если  $m_1 v_1 < D$ ,  $m_2 v_2 > D$ , или  
 $m_i v_i > D$ ,  $\lambda_2 < \lambda_1$ ,  $m_1 < m_2$ , то в системе (1.16) устанавливается решение  $(\mathcal{S}^*(t), 0, \mathcal{F}_2^*(t))$ ;
- 4). если  $m_i v_i < D$ ,  $i = 1, 2$ ,  $a_2 > a_1$ ,  $\lambda_1 < \lambda_2$ ,  $m_2 > m_1$  или  
 $m_i v_i > D$ ,  $i = 1, 2$ ,  $a_1 > a_2$ ,  $\lambda_2 < \lambda_1$ ,  $m_1 > m_2$ , то в системе (1.16) возможно существование устойчивого периодического решения вида:  
 $(\tilde{S}^*(t), \tilde{x}_1^*(t), \tilde{x}_2(t))$ .

Очевидно, что в последнем случае сосуществование двух популяций  $\tilde{x}_1^*(t), \tilde{x}_2(t)$  в установившемся режиме не может иметь места при достаточно малых значениях амплитуды входного воздействия  $u_m$ , поскольку при  $u_m \rightarrow 0$  рассматриваемый случай переходит в случай постоянной входной функции  $u(t) \equiv u_0$ , когда в установившемся режиме сосуществование невозможно. Устойчивый периодический режим  $(\tilde{S}^*(t), \tilde{x}_1^*(t), \tilde{x}_2(t))$  в системе (1.16) наступает тогда, когда амплитуда колебаний входного воздействия  $u_m$  превосходит некоторое пороговое значение  $u'_m$ , определяемое параметрами хемостата. При дальнейшем увеличении амплитуды входного воздействия  $u_m$  в системе (1.16) может произойти еще одна перемена типа установившихся колебаний (переход к новому колебательному режиму определяется еще одним пороговым значением  $u''_m > u'_m$ ). При этом каждому из трех интервалов входных амплитуд  $u_m$  соответствуют разные типы установившихся колебаний. Так, например, если при  $0 < u_m < u'_m$  в системе (1.16) устанавливается колебательный режим вида  $(\bar{S}^*(t), \bar{x}_1^*(t), 0)$ , то при  $u'_m < u_m \leq u''_m$  устанавливаются колебания вида  $(\tilde{S}^*(t), \tilde{x}_1^*(t), \tilde{x}_2(t))$ , а при  $u_m > u''_m$  установившийся колебательный процесс принимает вид  $(\mathcal{S}^*(t), 0, \mathcal{F}_2^*(t))$ .

Подробное исследование изменения колебательных режимов при увеличении амплитуды входного воздействия  $u_m$ , а также расчет пороговых значений  $u'_m$  и  $u''_m$  и параметров установившихся колебаний в системе (1.16) при периодическом входном воздействии  $u(t)$  содержится в [8]. Следует отметить, что, строго говоря, результаты [8] справедливы лишь для малых значений амплитуд входных воздействий  $u_m$ , поскольку при анализе колебательных процессов [8] используется приближенный метод, при котором решения  $S(t)$ ,  $x_1(t)$  и  $x_2(t)$  системы (1.16) ищутся в форме асимптотических разложений по степеням величины  $u_m$ , играющей роль малого параметра.

## 1.5. Задача численного анализа периодических процессов в хемостате

### 1.5.1. Постановка задачи.

Дана система дифференциальных уравнений, описывающая процессы развития популяций микроорганизмов в хемостате, предложенной Михаэлисом-Ментеном:

$$\begin{cases} \dot{S}(t) = (u(t) - S(t))D - \frac{m_1 x_1(t)S(t)}{a_1 + S(t)} - \frac{m_2 x_2(t)S(t)}{a_2 + S(t)} \\ \dot{x}_1(t) = \left( \frac{m_1 x_1(t)S(t)}{a_1 + S(t)} - D \right) x_1(t) \\ \dot{x}_2(t) = \left( \frac{m_2 x_2(t)S(t)}{a_2 + S(t)} - D \right) x_2(t) \\ u(t) = u_0 + u_m \sin(\omega t) \end{cases} \quad (1.22)$$

Необходимо:

1. Построить численное решение системы (1.22) на отрезке времени  $t \in [0; T]$ , где  $T$  выбирается достаточным для установления стационарного режима, при положительных параметрах системы (1.22) записанных в таблице 2.

2. Проверить влияет ли способ управления на установившуюся концентрацию популяций и возможно ли гармоническим воздействием достичь большую концентрацию популяции, чем при постоянном управляющем воздействии.

3. Построить графики решения системы (см. приложения) (1.22)

Таблица 2.

Параметр	$u_0$	$u_m$	$\omega$	№ рисунка в приложениях	Параметры хемостата и начальные условия  постоянны $S(0)=1$ $X_1(0)=1$ $X_2(0)=1$ $D=1$ $a_1=0.25; a_2=1;$ $m_1=2; m_2=4,5;$
Значение	1	0	0	Рис.П2.1	
	1	0,05	1	Рис.П2.2	
	1	0,3	1	Рис.П3.1	
	1	0,5	1	Рис.П3.2	
	1	0,7	1	Рис.П4.1	
	1	0,8	1	Рис.П4.2	
	1	1	1	Рис.П5.1	
	1	1	0,001	Рис.П5.2	

Продолжение таблицы 2.

Значение	$u_0$	$u_m$	$\omega$	№ рисунка в приложениях	Параметры хемостата и начальные условия постоянны $S(0)=0,5$ $X_1(0)=0,5$ $X_2(0)=0,5$ $D=1$ $a_1=0.25; a_2=1;$ $m_1=2; m_2=4,5;$
	1	1	0,0015	Рис.П6.1	
	1	1	0,0017575	Рис.П6.1	
	1	1	0,00176	Рис.П7.1	
	1	1	0,0017625	Рис.П7.2	
	1	1	0,001765	Рис.П8.1	
	1	1	0,05	Рис.П8.2	
	1	1	0,2	Рис.П9.1	
	1	1	0,7	Рис.П9.2	
	1	1	0,9	Рис.П10.1	
	1	0,4	2	Рис.П10.2	
	1	1	10	Рис.П11.1	
	1	1	3,6	Рис.П11.2	

### 1.5.2. Реализация численных методов.

Для построения решений системы (1.22) использовалось программное обеспечение компании MathWorks Inc. – MatLab 6.12R. Система **MATLAB** (MATrix LABoratory – матричная лаборатория) давно и успешно разрабатывается фирмой MathWorks. Матлаб – это высокопроизводительный язык для технических расчетов и интерактивная система, в которой основным элементом данных является массив. Это позволяет решать различные задачи связанные с вычислениями, особенно в которых используются матрицы и вектора, в несколько раз быстрее, чем при написании программ с использованием языков программирования Си или Фортран.

Выбор данной программы обосновывался тем, что МатЛаб ориентирован на численные методы, имеет несколько методов решения систем дифференциальных уравнений (СДУ) в форме Коши, в том числе для жёстких систем.

#### 1.5.2.1. Численное решение обыкновенных дифференциальных уравнений в системе MATLAB

В системе **MATLAB** существует целый пакет процедур, предназначенных для решения задачи Коши для системы обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ). Причем, этот пакет обеспечивает разные алгоритмы решения такой задачи, но для экономии усилий и облегчения работы обращение и написание требуемого дополнительного кода одинаково и не зависит от алгоритма. Рассмотрим метод решения таких систем, независимо от используемого алгоритма решения в системе Матлаб 6.

Большой класс ОДУ, а именно, уравнения с одной независимой переменной, которую чаще всего именуют временем  $t$ , разрешенные относительно старшей производной, могут быть сведены к системе дифференциальных уравнений первого порядка вида:

$$\mathbf{y}'(t) = \mathbf{F}(t, \mathbf{y}(t)) \quad (1.23)$$

с начальными условиями

$$\mathbf{y}(t_0) = \mathbf{y}_0. \quad (1.24)$$

Если правые части соответствующей системы достаточно гладки, то описанная система имеет единственное решение. А если, и к тому же, нет аналитического выражения для решения, тогда решение может быть получено численно с помощью одного из алгоритмов, используемых в системе **MATLAB**. Для решения уравнений (1.23;1.24) необходимо создать текстовый файл с командами МатЛаб, сохранить в рабочей

директории с расширением m, например myfile.m. Такие файлы называют командными m-файлами.

### 1.5.2.2 Подготовка M-файла для решения ОДУ

Рассмотрим пример подготовки M-файла для решения системы (1.22) на промежутке времени  $[0;50]$ , с начальными условиями  $S(0)=1$ ,  $X_1(0)=1$ ,  $X_2(0)=1$  и параметрами :

$$\begin{cases} \dot{S}(t) = (u(t) - S(t))D - \frac{m_1 x_1(t)S(t)}{a_1 + S(t)} - \frac{m_2 x_2(t)S(t)}{a_2 + S(t)} \\ \dot{x}_1(t) = \left( \frac{m_1 x_1(t)S(t)}{a_1 + S(t)} - D \right) x_1(t) \\ \dot{x}_2(t) = \left( \frac{m_2 x_2(t)S(t)}{a_2 + S(t)} - D \right) x_2(t) \\ u(t) = u_0 + u_m \sin(\omega t) \end{cases}$$

Для решения этой системы уравнений необходимо написать M-файл, который описывал бы правую часть системы уравнений.

Текст m-файла описывающий систему (1.22) приводится в приложении 1.

Все функции для решения дифференциальных уравнений (называемые solvers - решатели) имеют схожий синтаксис описания системы для упрощения использования решателей и изменения численного алгоритма вычисления.

### 1.5.2.3. Методы решения ОДУ (Solvers).

В МатЛаб для численного решения ОДУ можно использовать разные процедуры. Для решения нежёстких систем уравнений в **MATLAB** имеются следующие функции:

**ode45** - базируется на явном методе Рунге-Кутты. Это одношаговый алгоритм - для вычисления  $y(t_n)$  необходимо знание решения в одной предыдущей точке  $(t_{n-1})$ . Эта функция наиболее удобна для первого, 'пристрелочного' решения большинства задач.

**ode23** - тоже базируется на явном методе Рунге-Кутты, но меньшего порядка, поэтому бывает более подходящим для получения более грубого решения (с меньшей точностью) и при наличии небольшой жесткости. Также является одношаговым методом.

**ode113** - использует метод переменного порядка Адамса-Бэшфорда-Милтона. Он может оказаться более эффективным, чем метод **ode45**, особенно при высоких точностях и при

сложности вычисления правых частей уравнений. Метод многошаговый, поэтому для начала решения необходимо знание решения в нескольких начальных точках.

Для решения жёстких систем уравнений в системе **MATLAB** предусмотрены 4 функции.

**ode15s** базируется на методе численного дифференцирования назад, известного как метод Гира. Также, как и метод **ode113**, этот метод является многошаговым. Если у вас жёсткая задача или не смогли её решить с помощью **ode45**, попробуйте **ode15s**.

**ode23s** использует метод Розенброка второго порядка. Поскольку это одношаговый метод, он может быть более эффективен, чем метод **ode15s**, для случаев невысокой точности.

**ode23t** является реализацией правила трапеций со свободным множителем. Этот метод имеет смысл использовать только, если задача умеренно жёсткая, и нет нужды в численном демпфировании решения.

**ode23tb** реализует двух стадийное решение по неявной формуле Рунге-Кутты. Как и метод **ode23s** этот метод эффективен при невысокой требуемой точности решения.

#### 1.5.2.4. Общие правила вызова решателей ОДУ

Все перечисленные выше функции вызываются одинаковым образом. В простейшем виде это выглядит следующим образом:

**[T,Y] = odeXX(odefun,tspan,y0,options,p1,p2,...).**

где:

**odeXX** -любая из функций, перечисленных выше;

**odefun** -строка, содержащая имя функции с описанием правых частей системы;

**tspan** -вектор , определяющий интервал интегрирования. Если вектор **tspan=[t0 tfinal]** имеет всего два элемента, то интегрирование идет от **t0** до**tfinal**. Если вектор **tspan** имеет более двух элементов, то функция **odeXX** выдает решение во всех точках, которые перечислены в векторе **tspan**, **t0 > tfinal** допустимо;

**y0** -вектор начальных условий задачи;

**T** -вектор -столбец моментов времени;

**Y** - матрица решений. Каждая строка матрицы содержит вектор решений в момент  $t_i$ ; **y(i)** для соответствующего момента времени.

Аргумент **options** задается специальным образом с помощью функции задания опций (см. в помощи **odeset Function**).

**p1,p2**, – дополнительные параметры передаются в функцию определения правых частей в виде:

**odefun(t,y,flag,p1,p2,...)** – функция определения правых частей ОДУ для системы (1.22) имеет вид:

```
function dydt = cheMehMenten(t,y,U0, Um, w, D, a1, a2, m1, m2)
U=U0+Um*sin(w*t);
dydt = [
(U-y(1))*D-(m1*y(1)*y(2))/(a1+y(1))-(m2*y(3)*y(1))/(a2+y(1))
((m1*y(1))/(a1+y(1))-D)*y(2)
((m2*y(1))/(a2+y(1))-D)*y(3)
];
```

### 1.5.2.5. Общие правила определения функции правых частей.

При написании функции правых частей для каждой задачи необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Функция описания правых частей должна содержать не менее двух входных аргументов **t** и **y**, даже если какой-то из них не используется явно при вычислении правых частей.
2. Правые части системы, которые вычисляются функцией **odefun**, должны образовывать вектор-столбец.
3. Любые дополнительные параметры, которые необходимо передавать функции **odefun**, должны быть в конце списка параметров самой функции (после специального параметра **flag**) и в списке аргументов вызова решателя там же.

### 1.5.2.6. Вычислительный эксперимент и его погрешности.

Вычислительный эксперимент – это технология исследования, основанная на построении и анализе посредством ЭВМ математических моделей (ММ) изучаемых явлений и объектов. Основными процедурами вычислительного эксперимента являются:

- построение математической модели процесса (объекта) в пространстве непрерывных независимых переменных
- выбор (построение) численного метода решения уравнений ММ, т.е. формирование дискретной ММ
- программная реализация численного метода
- тестирование и отладка программы
- проведение необходимых вычислений
- анализ результатов и, возможно, коррекция модели.

Отметим некоторые особенности перечисленных процедур. Типичные математические модели физических процессов представляют собой системы дифференциальных и алгебраических уравнений, как правило, нелинейных. Получить их решения в аналитическом виде удастся крайне редко (в лучшем случае удастся доказать лишь существование решения). Для получения количественных характеристик процессов возникает необходимость привлечения ЭВМ и, как следствие, - построения дискретной модели процесса. Способ формирования последней определяется выбранным численным методом. В общем случае, дискретная модель – это система алгебраических уравнений, аппроксимирующих исходные дифференциальные уравнения и алгоритм решения этих уравнений. Переход к дискретной модели связан с заменой непрерывных независимых переменных их дискретными аналогами; соответственно, описание исследуемых явлений и процессов может быть получено лишь в форме сеточных функций. Решение уравнений дискретной модели требует разработки соответствующей программы и её тестирования на близких задачах, решение которых известно. Завершающим этапом вычислительного эксперимента является проведение необходимых расчетов, анализ результатов с точки зрения соответствия их исследуемому процессу и, при необходимости, коррекция модели. Таким образом, вычислительный эксперимент содержит три основных элемента: модель — дискретная модель — программа. Ясно, что такой переход не может не сопровождаться внесением определенных погрешностей в получаемые решения. Рассмотрим источники этих погрешностей.

#### 1.5.2.6.1. Погрешность исходных данных

Уже на этапе формирования непрерывной ММ принимаются определенные допущения, задаются значения параметров процесса, констант модели и т.п. Всё это приводит к некоторой неустранимой составляющей в погрешность результатов численного эксперимента. Формируя ММ, следует дать оценку величины погрешностей исходных данных – это необходимо для адекватной оценки будущих результатов.

При моделировании считаем что погрешность исходных данных равна нулю.

#### 1.5.6.2.2. Погрешность дискретизации

Построение дискретной модели исследуемого процесса сопряжено с заменой непрерывных математических операторов ( $\int, d/dx$ ) их конечно-разностными аппроксимациями. Например, исходная непрерывная ММ вида:

$$\frac{dy}{dx} = f(y, x), \quad y(x_0) = y_0$$

посредством замены производной функции  $y(x)$  конечно-разностной аппроксимацией вида

$$\frac{dy}{dx} \approx \frac{y(x+h) - y(x)}{h} \quad (1.1)$$

преобразуется в следующую дискретную модель для  $y_{i+1} \approx y(x_i + h)$

$$\frac{y_{i+1} - y_i}{h} = f(y_{i+1}, x_{i+1}), \quad \text{где } y_i \approx y(x_i) \text{ и } i = 0, 1, 2, \quad (1.2)$$

Если даже считать, что  $y_i$  известно абсолютно точно, и уравнение (1.2) также можно решить точно, то, всё равно, в силу приближенности соотношения (1.1), полученное значение  $y_{i+1} \neq y(x_i + h)$ . Из (1.2) видно, что  $y_{i+1} = \psi(h)$ , т.е. является функцией параметра  $h$  и всегда можно обеспечить выполнение условия

$$|y_{i+1} - y(x_i + h)| \xrightarrow{h \rightarrow 0} 0.$$

Ошибка, возникающая при замене непрерывного оператора его дискретным аналогом, называется **ошибкой дискретизации**. Она может быть сделана сколь угодно малой посредством выбора достаточно малых значений параметров дискретизации (в данном примере величины  $h$ ).

В программе MATLAB 6, при решении СОДУ любой из функций odeXX (см.1.5.2.4), точность вычислений задается указанием параметров options функции odeset (см.1.5.2.4):

```
options = odeset('RelTol',1e-8,'AbsTol',[1e-8 1e-8 1e-8]);
```

где RelTol – параметр задающий относительную погрешность для всего вектора решения «у»; сравнивается относительная ошибка на каждом шаге вычислений для каждого компонента решения. Значение по умолчанию 0,001 соответствует точности 0,1%.

AbsTol – параметр, задающий абсолютную допустимую погрешность для каждого компонента вектора решения  $y(i)$ . AbsTol – это порог, ниже которого, значение  $i$ -того компонента вектора решения не является важным.

Ошибка итерации вычисляется по формуле:

$$|e(i)| \leq \max(\text{RelTol} * \text{abs}(y(i)), \text{AbsTol}(i))$$

В расчетах значения равны, соответственно, RelTol = 1e-8 и AbsTol(i) = 1e-8;

### 1.5.6.2.3 Погрешность округления

Еще одним источником погрешности численного результата является собственно вычислительный инструмент, точнее, используемый в нём способ представления вещественных чисел и конечное число ячеек памяти ЭВМ, отводимых для представления каждого числа. Это приводит к тому, что множество вещественных чисел, точно представляемых в ЭВМ, дискретно, и машинное отражение любого вещественного числа всегда содержит определённую погрешность — **погрешность округления**. В ходе реализации любого алгоритма эти погрешности некоторым образом перерабатываются, чем, в частности, и определяется погрешность результата. Ясно, что эта погрешность зависит как от погрешности представления чисел в ЭВМ (погрешность округления), так и от свойств алгоритма — именно от его чувствительности к ошибкам округления. Алгоритм называется устойчивым, если в ходе его реализации погрешность результата остается ограниченной.

Рассмотрим природу ошибки округления при представлении вещественных чисел в системе с плавающей точкой. Любое вещественное число  $x$  в системе счисления с плавающей точкой представимо в виде:

$$x = Mv^l, \quad (1.3)$$

где  $M$  - мантисса,  $v$  – основание системы счисления,  $l$  -порядок и  $v^{-1} \leq |M| < 1$ .

В памяти ЭВМ для представления величин  $M$  и  $l$  отводится конечное число разрядов. Мантисса записывается в форме числа с фиксированной точкой, а значение порядка является целым числом. Пусть, например, в двоичной системе счисления ( $v = 2$ ) для представления мантиссы отведено 3 разряда ( $t = 3$ ), а для представления порядка – один разряд. В соответствии с этими значениями параметров, множество машинных чисел составят значения, определяемые выражением:

$$\bar{x}_i = \pm \left( \frac{d_1}{v} + \frac{d_2}{v^2} + \frac{d_3}{v^3} \right) v^l, \quad l = 0, \pm 1; \quad 0 \leq d_i \leq v - 1$$

В ЭВМ используется нормализованная система представления вещественных чисел, в которой параметр  $d_1 \neq 0$ . Таким образом, получаем следующее множество машинных чисел:

$$\begin{aligned} \bar{x}_1 &= \left(\frac{1}{2} + \frac{0}{4} + \frac{0}{8}\right) \cdot \epsilon^0 = \frac{4}{8} = \frac{8}{16} & \bar{x}_5 &= \bar{x}_1 \cdot \epsilon^1 = 1 & \bar{x}_9 &= \bar{x}_1 \cdot \epsilon^{-1} = \frac{4}{16} \\ \bar{x}_2 &= \left(\frac{1}{2} + \frac{0}{4} + \frac{1}{8}\right) \cdot \epsilon^0 = \frac{5}{8} = \frac{10}{16} & \bar{x}_6 &= \bar{x}_2 \cdot \epsilon^1 = 1 \frac{4}{16} & \bar{x}_{10} &= \bar{x}_2 \cdot \epsilon^{-1} = \frac{5}{16} \\ \bar{x}_3 &= \left(\frac{1}{2} + \frac{1}{4} + \frac{0}{8}\right) \cdot \epsilon^0 = \frac{12}{16} & \bar{x}_7 &= \bar{x}_3 \cdot \epsilon^1 = 1 \frac{8}{16} & \bar{x}_{11} &= \bar{x}_3 \cdot \epsilon^{-1} = \frac{6}{16} \\ \bar{x}_4 &= \left(\frac{1}{2} + \frac{1}{4} + \frac{1}{8}\right) \cdot \epsilon^0 = \frac{14}{8} & \bar{x}_8 &= \bar{x}_4 \cdot \epsilon^1 = 1 \frac{12}{16} & \bar{x}_{12} &= \bar{x}_4 \cdot \epsilon^{-1} = \frac{7}{16} \end{aligned}$$

Отметим, что ни одно вещественное число, по модулю больше  $\bar{x}_8$  и меньше  $\bar{x}_9$ , не представимо в рассмотренной машинной системе.

На числовой оси это множество представимо следующим образом:

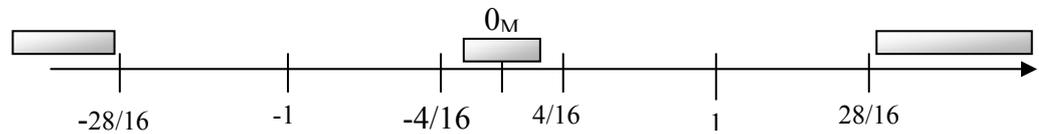


Рис.7. Размещение элементов множества машинных чисел

В случае, когда для представления мантиссы отводятся  $t$  разрядов, а  $|l_{\max}| = U$  максимальное по модулю машинное число (машинная бесконечность) определится выражением

$$|\bar{x}_{\max}| = \left( \frac{\beta-1}{\beta} + \frac{\beta-1}{\beta^2} + \dots + \frac{\beta-1}{\beta^t} \right) \beta^U \approx \beta^U = \infty_M,$$

В Матлаб машинная бесконечность равна  $1.7977e+308$ , а минимальное по модулю машинное число (машинный ноль) будет иметь вид

$$|x_{\min}| = \left( \frac{1}{\beta} + \frac{0}{\beta^2} + \dots + \frac{0}{\beta^t} \right) \beta^{-U} \approx \beta^{-(U+1)} = 0_M.$$

В Матлаб машинный ноль равен  $2.2251e-308$ .

Оценим величину погрешности представления вещественного числа в машинной системе счисления. Два ближайших машинных числа могут быть представлены в виде:

$$\begin{aligned} \bar{x}_1 &= \left( \frac{d_1}{\beta} + \frac{d_2}{\beta^3} + \dots + \frac{d_t}{\beta^t} \right) \beta^l \\ \bar{x}_2 &= \left( \frac{d_1}{\beta} + \frac{d_2}{\beta^3} + \dots + \frac{d_t + 1}{\beta^t} \right) \beta^l \end{aligned}$$

Абсолютное «расстояние» между ними равно  $|\bar{x}_2 - \bar{x}_1| = \frac{1}{\beta^t} \cdot \beta^l$

и относительное «расстояние» определяется выражением

$$\frac{|\bar{x}_2 - \bar{x}_1|}{|\bar{x}_1|} \leq \frac{(1/B^t) \cdot B^l}{(B^{-1}) \cdot B^l} = B^{-t+1}$$

Отсюда ясно, что погрешность представления любого вещественного числа  $x$ , удовлетворяющего неравенству  $|\bar{x}_1| \leq |x| \leq |\bar{x}_2|$ , подчиняется неравенству:

$$\frac{|\bar{x} - \bar{x}_1|}{|\bar{x}_1|} \leq \frac{1}{2} B^{-t+1} = e_M \quad (1.4)$$

где  $\bar{x}_1$  - машинное представление вещественного числа  $x$ . (Часто машинное представление вещественного числа  $x$  обозначается функцией  $f(x)$ ).

Параметр  $t$  – при расчетах в Матлаб по умолчанию равен 32.

Машинный эпсилон ( $\epsilon_M$ ) – важнейший параметр вычислительной системы. Он характеризует относительную ошибку представления вещественных чисел в ЭВМ. Полученные выражения дают основания утверждать, что любое число в интервале  $[1-\epsilon_M, 1+\epsilon_M]$  в машинном представлении будет неотлично от 1.

Относительная точность вычислений с плавающей запятой в Матлаб равна 2.2204e-016.

### **Влияние ошибок округления на результат арифметических операций**

Наличие ошибок округления приводит к тому, что последний разряд представления любого числа в ЭВМ почти всегда будет неточным. Следовательно, при вычитании двух близких величин (отличающихся лишь своими последними разрядами), результат может быть сильно искажен. Например

$$\frac{0.4387 \cdot 10^0 - 0.4381 \cdot 10^0}{0.0006 \cdot 10^0} = 0.6 \cdot 10^{-3}$$

Если в исходных данных младший разряд каждого операнда неточен (ошибка составляет величину порядка  $1 \cdot 10^{-4}$ ), то результат уже не будет содержать ни одной верной значащей цифры.

В общем случае можно показать, что погрешность последовательности операций типа «умножение (деление)» и «сложение (вычитание)», подчиняется неравенствам:

$$\left| \frac{y_n - \bar{y}_n}{y_n} \right| \leq n e_M \quad \text{для} \quad y_n = \prod_{i=1}^n y_i \quad \text{и}$$

$$\left| \frac{y_n - \bar{y}_n}{y_n} \right| \leq n(n+1)e_M \text{ для } y_n = \sum_1^n y_i \text{ при } \text{sign}(y_i) = \text{const}$$

Важной особенностью арифметических операций с неточными данными является зависимость их результата от порядка проведения операций. Действительно:

$$\begin{aligned} y &= x_1 + x_2 + x_3 \\ \bar{y}_1 &= (x_1 + x_2)(1 + e_1) \\ \bar{y} &= ((x_1 + x_2)(1 + e_1) + x_3)(1 + e_3) = \\ &= x_1(1 + e_1)(1 + e_2) + x_2(1 + e_1)(1 + e_2) + x_3(1 + e_2) \end{aligned}$$

Очевидно, что выполнение вначале операции  $\bar{y}_1 = x_1 + x_2$  привело бы к другому результату. В машинной арифметике порядок выполнения операций часто оказывается решающим фактором. Пусть, например,  $0_M = 2^{-u}$  и  $\infty_M = 2^u$ . Требуется вычислить произведение следующих пяти машинных чисел:  $\bar{x}_1 = 2^{u/2}$ ,  $\bar{x}_2 = 2^{u/8}$ ,  $\bar{x}_3 = 2^{3u/4}$ ,  $\bar{x}_4 = 2^{-u/2}$ ,  $\bar{x}_5 = 2^{-3u/4}$ . Очевидно, что в «обычной» арифметике был бы получен результат  $x = 2^{u/8}$ . Однако, выполнение операции перемножения  $\bar{x}_1 * \bar{x}_2 * \bar{x}_3$  уже приведет к переполнению, и вычисления будут прекращены. Начав операцию вычисления произведения с операции  $\bar{x}_5 * \bar{x}_4$  получим значение промежуточного произведения, меньшее  $0_M$  и дальнейшие перемножения дадут результатом  $0$ . Корректной последовательностью действий в этом случае было бы:  $\bar{x}_1 * \bar{x}_5 * \bar{x}_2 * \bar{x}_4 * \bar{x}_3$ .

Вычислительные алгоритмы, даже очень простые, могут оказаться совершенно неработоспособными вследствие влияния ошибок округления.

### Обусловленность задачи

Заметим, что влияние ошибок округления на результат вычисления зависит не только от свойства устойчивости алгоритма, но определяется и свойствами самой задачи. Если обозначить  $\vec{x}$ - вектор исходных данных задачи, а  $\vec{y}$ - вектор результата, то соотношение

$$\|D\vec{y}\| \leq k \|D\vec{x}\|$$

определяет влияние вариаций исходных данных на результат. Параметр  $k \geq 1$  называют числом обусловленности задачи. Очевидно, что чем больше значение  $k$ , тем хуже обусловлена задача.

### 1.5.3. Результаты численного моделирования.

Результатами численного моделирования являются массивы чисел (матрицы размерностью  $3 \times N$  – где  $N$  число шагов интегрирования), по которым построены графики решений. Графики представлены в приложениях 2-23.

Количественный и качественный анализ кривых, представленных на графиках в приложениях 2-23, позволяет сделать следующие выводы:

1. Реализация численных методов решения уравнений хемостата в системе MATLAB 6, предложенная в дипломном проекте, позволяет строить решения с точностью, достаточной для потребностей практики (расчеты проводились с точностью  $|e| \leq 1e-8$ ; точность можно повысить/понизить средствами Матлаб). Подтверждением истинности решений представленных на графиках в приложениях 2-12, является совпадение представленных кривых с результатами аналитических расчетов решений для некоторых специальных видов входных воздействий. Так, например, переходные процессы в хемостате, отвечающие постоянной входной концентрации  $U(t) = U_0 = I$ , имеют установившиеся концентрации  $S^0 = 0,25$ ;  $X^0_1 = 0,75$ ;  $X^0_2 = 0$  (см. рис.П2.1), совпадающие с аналитическими результатами. Аналогично, параметры установившихся колебаний для не слишком больших амплитуд колебаний входной концентрации субстрата, представленных на графиках в приложениях 2-3, совпадают с параметрами колебательных режимов, рассчитываемых методом гармонической линеаризации;

2. Предложенная процедура численного решения позволила провести исследование переходных процессов и установившихся колебательных режимов для сверхнизких частот и любых амплитуд входного воздействия, когда никакие аналитические методы расчета (включая метод гармонической линеаризации) непригодны (результаты численного моделирования для этих случаев представлены на графиках П5.2 и приложениях 6-8);

3. Результаты численного моделирования процессов в хемостате показали, что изменением параметров колебаний входного потока субстрата можно осуществлять управление процессами выживания и вымирания различных популяций, находящихся внутри хемостата; в частности, для случая двух популяций - популяция вымирающая при постоянной концентрации входного потока субстрата, при периодическом входном воздействии может иметь плотность, большую, чем стационарная плотность популяции, выживающей при постоянном потоке (см. графики в приложениях 4-5); данный факт может иметь большое практическое значение, поскольку он дает возможность управлять процессами производства полезной биомассы и получать различные выходные продукты, не строя различные хемостаты или биореакторы, а просто меняя амплитуду и частоту колебаний концентрации субстрата на входе хемостата.

## Раздел 2. Конструктивно-технологическая часть проекта

### 2.1. Описание технологических процессов в биореакторе.

Биореактор (ферментер) – ёмкость в которой выращивают микроорганизмы, процесс осуществляемый микроорганизмами называется ферментацией.

Процесс ферментации разделяется на шесть основных этапов:

1. **Создание среды.** Прежде всего, необходимо выбрать соответствующую культуральную среду. Микроорганизмы для своего роста нуждаются в органических источниках углерода, подходящем источнике азота и различных минеральных веществах. При производстве алкогольных напитков в среде должны присутствовать осоложнённый ячмень, выжимки из фруктов или ягод. Например, пиво обычно делают из солодового сусле, а вино – из виноградного сока. Помимо воды и, возможно, некоторых добавок эти экстракты и составляют ростовую среду.

Среды для получения химических веществ и лекарственных препаратов намного сложнее. Чаще всего, в качестве источника углерода используют сахара и другие углеводы, но нередко масла и жиры, а иногда - углеводороды. Источником азота обычно служат аммиак и соли аммония, а также различные продукты растительного или животного происхождения: соевая мука, соевые бобы, мука из семян хлопчатника, мука из арахиса, побочные продукты производства кукурузного крахмала, отходы скотобоев, рыбная мука, дрожжевой экстракт. Составление и оптимизация ростовой среды являются весьма сложным процессом, а рецепты промышленных сред – ревниво оберегаемым секретом.

2. **Стерилизация.** Среду необходимо стерилизовать, чтобы уничтожить все загрязняющие микроорганизмы. Сам ферментер и вспомогательное оборудование тоже стерилизуют. Существует два способа стерилизации: прямая инъекция перегретого пара и нагревание с помощью теплообменника. Желаемая степень стерильности зависит от характера процесса ферментации. Она должна быть максимальной при получении лекарственных препаратов и химических веществ. Требования же к стерильности при производстве алкогольных напитков менее строгие. О таких процессах ферментации говорят, как о «защищённых», поскольку условия, которые создаются в среде, таковы, что в них могут расти только определённые микроорганизмы. Например, при производстве пива ростовую среду просто кипятят, а не стерилизуют; ферментер также используют чистым, но не стерильным.

**3. Получение культуры.** Прежде чем начать процесс ферментации, необходимо получить чистую, высокопродуктивную культуру. Чистые культуры микроорганизмов хранят в очень небольших объемах в условиях, обеспечивающих её жизнеспособность и продуктивность; обычно, это достигается хранением при низкой температуре. Ферментер может вмещать несколько сотен тысяч литров культуральной среды, и процесс начинают, вводя в нее культуру (инокулят), составляющей 1–10% объема, в котором будет идти ферментация. Таким образом, исходную культуру следует поэтапно (с пересеваниями) растить до достижения уровня микробной биомассы, достаточного для протекания микробиологического процесса с требуемой продуктивностью.

Совершенно необходимо всё это время поддерживать чистоту культуры, не допуская её заражения посторонними микроорганизмами. Сохранение асептических условий возможно лишь при тщательном микробиологическом и химико-технологическом контроле.

**4. Рост в промышленном ферментере (биореакторе).** Промышленные микроорганизмы должны расти в ферментере при оптимальных для образования требуемого продукта условиях. Эти условия строго контролируют, следя за тем, чтобы они обеспечивали рост микроорганизмов и синтез продукта. Конструкция ферментера должна позволять регулировать условия роста – постоянную температуру, pH (кислотность или щелочность) и концентрацию растворенного в среде кислорода.

Обычный ферментер представляет собой закрытый цилиндрический резервуар, в котором механически перемешиваются среда и микроорганизмы. Через среду прокачивают воздух, иногда насыщенный кислородом. Температура регулируется с помощью воды или пара, пропускаемых по трубкам теплообменника. Такой ферментер с перемешиванием используется в тех случаях, когда ферментативный процесс требует много кислорода. Некоторые продукты, напротив, образуются в бескислородных условиях, и в этих случаях используются ферментеры другой конструкции.

**5. Выделение и очистка продуктов.** По завершении ферментации в бульоне присутствуют микроорганизмы, неиспользованные питательные компоненты среды, различные продукты жизнедеятельности микроорганизмов и тот продукт, который желали получить в промышленном масштабе. Поэтому данный продукт очищают от других составляющих бульона. При получении алкогольных напитков (вина и пива) достаточно просто отделить дрожжи фильтрованием и довести до кондиции фильтрат. Однако индивидуальные химические вещества, получаемые путем ферментации, экстрагируют из сложного по составу бульона. Хотя промышленные микроорганизмы специально отбираются по своим генетическим свойствам так, чтобы выход желаемого продукта их

метаболизма был максимален (в биологическом смысле), концентрация его всё же мала по сравнению с той, которая достигается при производстве на основе химического синтеза. Поэтому приходится прибегать к сложным методам выделения – экстрагированию растворителем, хроматографии и ультрафильтрации.

**6. Переработка и ликвидация отходов ферментации.** При любых промышленных микробиологических процессах образуются отходы: бульон (жидкость, оставшаяся после экстракции продукта производства); клетки использованных микроорганизмов; грязная вода, которой промывали установку; вода, применявшаяся для охлаждения; вода, содержащая в следовых количествах органические растворители, кислоты и щелочи. Жидкие отходы содержат много органических соединений; если их сбрасывать в реки, они будут стимулировать интенсивный рост естественной микробной флоры, что приведет к обеднению речных вод кислородом и созданию анаэробных условий. Поэтому отходы перед удалением подвергают биологической обработке, чтобы уменьшить содержание органического углерода.

### **2.1.1. Промышленные микробиологические процессы.**

Промышленные микробиологические процессы можно разбить на 5 основных групп:

- 1) выращивание микробной биомассы;
- 2) получение продуктов метаболизма микроорганизмов;
- 3) получение ферментов микробного происхождения;
- 4) получение рекомбинантных продуктов;
- 5) биотрансформация веществ.

**Выращивание микробной биомассы.** Микробные клетки сами по себе могут служить конечным продуктом производственного процесса. В промышленном масштабе получают два основных типа микроорганизмов: дрожжи, необходимые для хлебопечения, и одноклеточные микроорганизмы, используемые как источник белков, которые можно добавлять в пищу человека и животных.

**Продукты метаболизма.** После внесения культуры в питательную среду наблюдается лаг-фаза, когда видимого роста микроорганизмов не происходит; этот период можно рассматривать как время адаптации. Затем скорость роста постепенно увеличивается, достигая постоянной, максимальной для данных условий величины; такой

период максимального роста называется экспоненциальной, или логарифмической, фазой. Постепенно рост замедляется, и наступает т.н. стационарная фаза. Далее число жизнеспособных клеток уменьшается, и рост останавливается.

Следуя описанной выше кинетике, можно проследить за образованием метаболитов на разных этапах. В логарифмической фазе образуются продукты, жизненно важные для роста микроорганизмов: аминокислоты, нуклеотиды, белки, нуклеиновые кислоты, углеводы и т.д. Их называют первичными метаболитами.

Многие первичные метаболиты представляют значительную ценность. Так, глутаминовая кислота (точнее, её натриевая соль) входит в состав многих пищевых продуктов; лизин используется как пищевая добавка; фенилаланин является предшественником заменителя сахара аспартама. Первичные метаболиты синтезируются природными микроорганизмами в количествах, необходимых лишь для удовлетворения их потребностей. Поэтому задача промышленных микробиологов состоит в создании мутантных форм микроорганизмов – сверхпродуцентов соответствующих веществ. В этой области достигнуты значительные успехи: например, удалось получить микроорганизмы, которые синтезируют аминокислоты вплоть до концентрации 100 г/л (для сравнения – организмы дикого типа накапливают аминокислоты в количествах, исчисляемых миллиграммами).

В фазе замедления роста и в стационарной фазе некоторые микроорганизмы синтезируют вещества, не образующиеся в логарифмической фазе и не играющие явной роли в метаболизме. Эти вещества называют вторичными метаболитами. Их синтезируют не все микроорганизмы, а в основном нитчатые бактерии, грибы и спорообразующие бактерии. Таким образом, продуценты первичных и вторичных метаболитов относятся к разным таксономическим группам. Если вопрос о физиологической роли вторичных метаболитов в клетках-продуцентах был предметом серьезных дискуссий, то их промышленное получение представляет несомненный интерес, так как эти метаболиты являются биологически активными веществами: одни из них обладают антимикробной активностью, другие являются специфическими ингибиторами ферментов, третьи – ростовыми факторами, многие обладают фармакологической активностью. Получение такого рода веществ послужило основой для создания целого ряда отраслей микробиологической промышленности. Первым в этом ряду стало производство пенициллина; микробиологический способ получения пенициллина был разработан в 1940-х годах и заложил фундамент современной промышленной биотехнологии.

Фармацевтическая промышленность разработала сверхсложные методы скрининга (массовой проверки) микроорганизмов на способность продуцировать ценные вторичные

метаболиты. Вначале целью скрининга было получение новых антибиотиков, но вскоре обнаружилось, что микроорганизмы синтезируют и другие фармакологически активные вещества. В течение 1980-х годов было налажено производство четырех очень важных вторичных метаболитов. Это были: циклоспорин – иммунодепрессант, используемый в качестве средства, предотвращающего отторжение имплантированных органов; имипенем (одна из модификаций карбапенема) – вещество с самым широким спектром антимикробного действия из всех известных антибиотиков; ловастатин – препарат, снижающий уровень холестерина в крови; ивермектин – антигельминтное средство, используемое в медицине для лечения онхоцеркоза, или «речной слепоты», а также в ветеринарии.

**Ферменты микробного происхождения.** В промышленных масштабах ферменты получают из растений, животных и микроорганизмов. Использование последних имеет то преимущество, что позволяет производить ферменты в огромных количествах с помощью стандартных методик ферментации. Кроме того, повысить продуктивность микроорганизмов несравненно легче, чем растений или животных, а применение технологии рекомбинантных ДНК позволяет синтезировать животные ферменты в клетках микроорганизмов. Ферменты, полученные таким путем, используются, главным образом, в пищевой промышленности и смежных областях. Синтез ферментов в клетках контролируется генетически, и поэтому имеющиеся промышленные микроорганизмы-продуценты были получены в результате направленного изменения генетики микроорганизмов дикого типа.

**Рекомбинантные продукты.** Технология рекомбинантных ДНК, более известная под названием «генная инженерия», позволяет включать гены высших организмов в геном бактерий. В результате бактерии приобретают способность синтезировать «чужеродные» (рекомбинантные) продукты – соединения, которые прежде могли синтезировать только высшие организмы. На этой основе было создано множество новых биотехнологических процессов для производства человеческих или животных белков, ранее недоступных или применявшихся с большим риском для здоровья. Сам термин «биотехнология» получил распространение в 1970-х годах в связи с разработкой способов производства рекомбинантных продуктов. Однако это понятие гораздо шире и включает любой промышленный метод, основанный на использовании живых организмов и биологических процессов.

Первым рекомбинантным белком, полученным в промышленных масштабах, был человеческий гормон роста. Для лечения гемофилии используют один из белков системы свертывания крови, а именно, фактор VIII. До того, как были разработаны методы

получения этого белка с помощью генной инженерии, его выделяли из крови человека; применение такого препарата было сопряжено с риском заражения вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Долгое время сахарный диабет успешно лечили с помощью инсулина животных. Однако ученые полагали, что рекомбинантный продукт будет создавать меньше иммунологических проблем, если его удастся получать в чистом виде, без примесей других пептидов, вырабатываемых поджелудочной железой. Кроме того, ожидалось, что число больных диабетом будет со временем увеличиваться в связи с такими факторами, как изменения в характере питания, улучшение медицинской помощи беременным, страдающим диабетом и как следствие, повышение частоты генетической предрасположенности к диабету, и, наконец, ожидаемое увеличение продолжительности жизни больных диабетом. Первый рекомбинантный инсулин поступил в продажу в 1982, а к концу 1980-х годов он практически вытеснил инсулин животных.

Многие другие белки синтезируются в организме человека в очень небольших количествах, и единственный способ получать их в масштабах, достаточных для использования в клинике, – технология рекомбинантных ДНК. К таким белкам относятся интерферон и эритропоэтин. Эритропоэтин совместно с миелоидным колониестимулирующим фактором регулирует процесс образования клеток крови у человека. Эритропоэтин используется для лечения анемии, связанной с почечной недостаточностью, и может найти применение как средство, способствующее повышению уровня тромбоцитов, при химиотерапии раковых заболеваний.

**Биотрансформация веществ.** Микроорганизмы можно использовать для превращения тех или иных соединений в структурно сходные, но более ценные вещества. Поскольку микроорганизмы могут проявлять свое каталитическое действие в отношении лишь каких-то определенных веществ, протекающие при их участии процессы более специфичны, чем чисто химические. Наиболее известный процесс биотрансформации – получение уксуса в результате превращения этанола в уксусную кислоту. Но среди продуктов, образующихся при биотрансформации, есть и такие высокоценные соединения, как стероидные гормоны, антибиотики, простагландины.

### 2.1.2. Устройство биореактора на примере модульного биотехнологического оборудования серии «Ока-01».

"ОКА-01" представляет собой гибкое модульное биотехнологическое оборудование, позволяющее производить в непрерывном режиме широкий спектр биотехнологических продуктов, причём переход с выпуска одного продукта к другому осуществляется по программе под управлением компьютера.

Модульное построение биотехнологических агрегатов и систем управления, а также их новый принцип действия, позволяют не только быстро менять рецептуру производимых продуктов, но и обеспечивают масштабирование создаваемых производств от опытно-экспериментального до промышленного уровня.

#### Области применения

Предлагаемый комплект биотехнологического оборудования был использован для разработки новейших высокопродуктивных непрерывных технологий производства биопродуктов (Рис. 8):

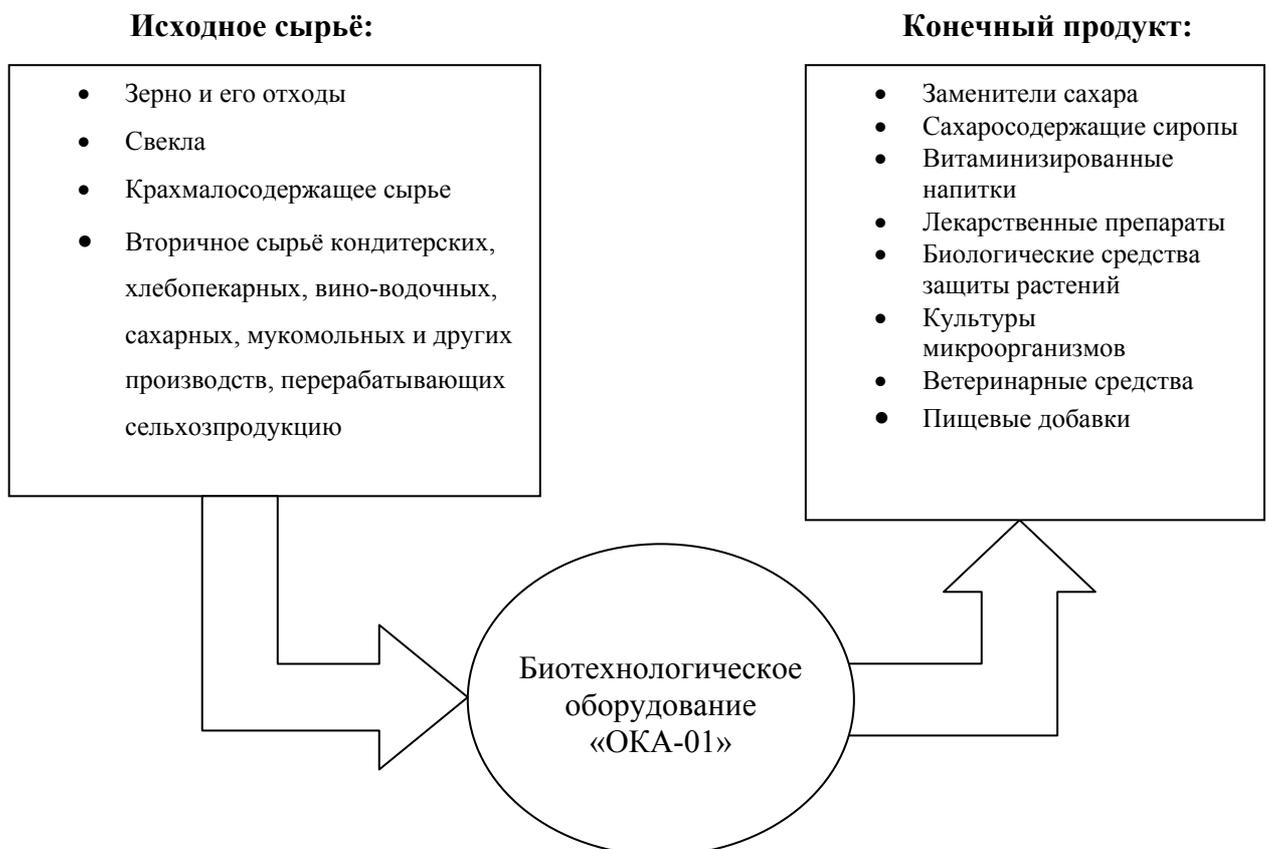


Рис. 8

## Устройство

Состав базового комплекта модульного биотехнологического оборудования серии "Ока-01" представлен на Рис. 9:

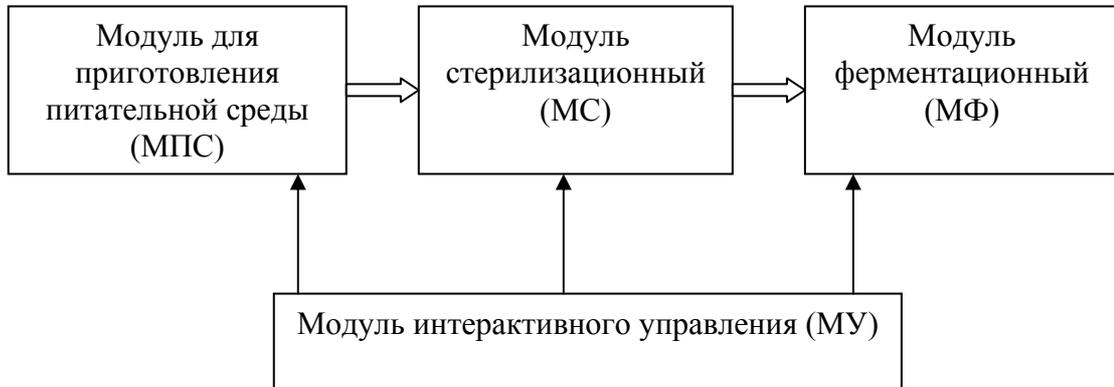


Рис. 9

### Модуль для приготовления питательной среды (МПС)

Модуль предназначен для приготовления питательных сред из растительного сырья с последующим разделением полученной суспензии на жидкую и твёрдую фракции и представляет собой набор унифицированного оборудования для автоматизированного непрерывного производства питательных сред с заданными параметрами по концентрации, соотношению компонентов, рН и температуре. В состав "МПС", входят:

- бункер для исходного сырья (зерно, отруби и др.), обеспечивающий запас исходного сырья для непрерывного производства питательной среды;
- измельчитель твёрдых веществ с дозирующим устройством, обеспечивающий дробление и транспортировку расчётной дозы сырья в смеситель по заданной программе;
- парогенератор для получения насыщенного водяного пара, используемого для варки растительного сырья, термостатирования и разбавления приготовляемой среды;
- смеситель с термостатируемой рубашкой, обеспечивающий гомогенное перемешивание и дозированный отбор сгущенной среды по заданному алгоритму;
- устройство для фракционного разделения питательной среды, обеспечивающее выделение из среды жидкой и твёрдой фракций.

### **Модуль стерилизационный (МС)**

Модуль предназначен для стерилизации насыщенным водяным паром ферментационного оборудования, питательных сред и титранта, воздуха и отходящих газов, а также для обеспечения асептических условий работы всех устройств базового модуля.

В состав "МС" входят:

- парогенератор, обеспечивающий насыщенным водяным паром работу насосов, дозаторов, паростерилизуемых разъёмов трубопроводов, стерилизаторов питательных сред, автоклава и термостатов;
- автоклав, обеспечивающий ускоренную стерилизацию лабораторной посуды и титранта в условиях циклической принудительной конденсации пара;
- стерилизатор питательной среды, обеспечивающий дозированную стерилизацию сгущенных питательных сред с их последующим разбавлением стерильной дистиллированной водой до заданных концентраций;
- устройство для слива стерильной среды, обеспечивающее охлаждение и дробную подачу приготовленной питательной среды в ферментёр по заданному алгоритму.

### **Модуль ферментационный (МФ)**

Модуль предназначен для выращивания гетеротрофных микроорганизмов в периодическом или проточном режимах культивирования, проведения процессов биосинтеза и биокатализа веществ.

В состав "МФ" входят:

- ферментёр для проведения микробиологических процессов в асептических условиях: снабжён турбинной мешалкой, обеспечивающей гомогенное перемешивание культивационной среды с фиксированным пенообразованием и щадящим воздействием на биомассу и твёрдые включения, например, носители уплотнённой биомассы или сорбционные материалы; работает при коэффициенте загрузки 0,8-0,9, что позволяет увеличить выход продукта;
- парогенератор, обеспечивающий насыщенным водяным паром стерилизацию ферментационного оборудования, работу паростерилизуемых разъёмов, дозаторов и термостата;
- ёмкость для осаждения биомассы, обеспечивающая накопление и охлаждение культуральной жидкости, вытекающей из ферментёра, в результате чего происходит её расслоение с образованием осадка;

- термостат, обеспечивающий поддержание заданных температур в ферментёре и ёмкости для осаждения биомассы;
- дозаторы для слива продукта, обеспечивающие отдельный слив осажённой биомассы и надосадочной культуральной жидкости в асептических условиях по заданным алгоритмам.

### **Модуль интерактивного управления (МУ)**

Модуль предназначен для автоматического управления всеми устройствами и агрегатами, а также для измерения и регистрации текущих параметров процесса по рН, температуре, растворённому кислороду и оборотам мешалки.

В состав "МУ" входят:

- блоки питания, обеспечивающие стабилизированное питание электронных приборов;
- контроллер, обеспечивающий прохождение и обработку аналоговых и дискретных сигналов, ввод и обработку сигналов с датчиков, вычисление и выдачу на исполнительные устройства значения регулирующих воздействий: формирует программно-временную последовательность команд для управления клапанами и осуществляет обмен информацией с пультом оперативного управления и компьютером верхнего уровня;
- компьютер, обеспечивающий интерактивное программное управление многостадийными процессами.

Ряд агрегатов и приборов, входящих в состав модульного биотехнологического оборудования серии "Ока-01", могут использоваться самостоятельно и иметь широкое применение. К ним относятся:

#### ***Парогенератор непрерывного действия:***

Объём испарителя от 5 до 30 л  
Температура водяного пара от 105 до 130°C  
Производительность от 3 до 10 кг/час.

#### ***Автоклав:***

Объём камеры 20 л  
Температура пара от 105 до 120°C.

#### ***Паростерилизуемый разъём:***

Время стерилизации стыков 15 мин  
Прходное сечение трубопроводов  $d_u=4-8$   
мм  
Давление от 0,02 до 0,2 МПа.

#### ***Прибор интерактивного управления многостадийным процессом:***

IBM совместимый компьютер  
Контроль и регистрация текущих параметров  
Графическое отображение процессов.

В зависимости от задачи эксперимента или видов исходного сырья и конечного продукта, который необходимо получить в результате биотехнологического процесса, базовый комплект трансформируется и дополняется специфическими техническими средствами.

Аппаратурная схема базового комплекта модульного биотехнологического оборудования для высокопродуктивного производства биопродуктов показана на Рис. 10

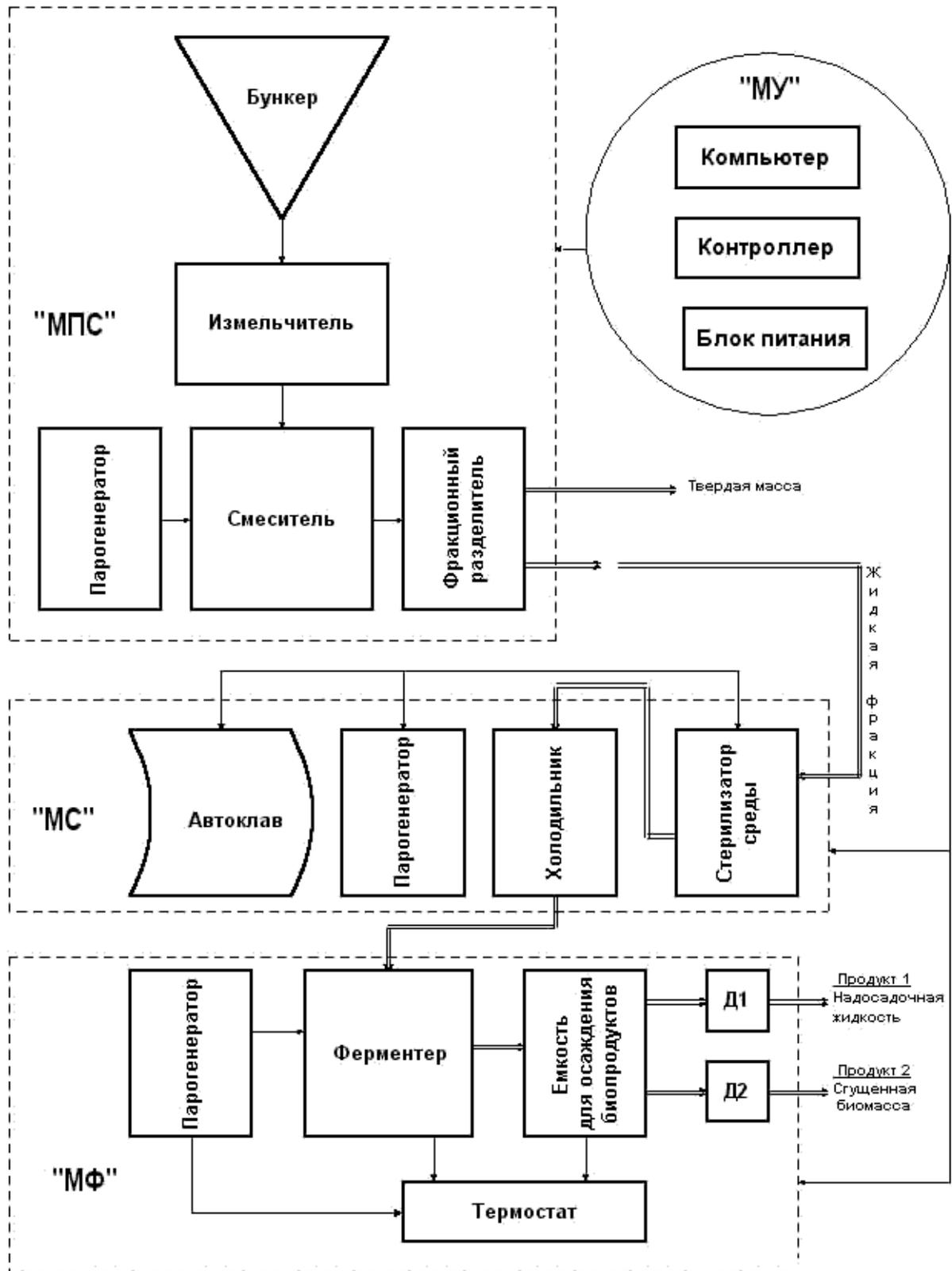


Рис. 10

### **Выполняемые функции**

Базовый комплект позволяет обеспечить:

- комплексное технологическое оснащение целевого процесса;
- сокращение времени стерилизации и сохранение качества среды за счёт нового метода стерилизации;
- дозирование жидкостей и доставку стерильных сред в асептических условиях по заданному алгоритму;
- недопущение накипи в стерилизационной камере;
- возможность реализации периодических, объёмно-доливных и непрерывных процессов биосинтеза, биокатализа и биотрансформации веществ в асептических условиях;
- увеличение загрузки ферментёров до 80% без использования пеногасителей;
- разделение осаженной и охлаждённой биомассы от нативной жидкости в процессе ферментации с возможностью дозированного слива или рециркуляции внутри системы в асептических условиях;
- возможность использования блоков оборудования в качестве биотехнологического конструктора для формирования различных многостадийных процессов с единым интерактивным управлением;
- повышенный выход продуктов в 1,5-2 раза при значительной экономии расходуемого сырья.

### **Примеры использования ОКА-01**

С применением модульного биотехнологического оборудования реализованы следующие процессы:

1. Производство мицелиальной биомассы грибов. Биомасса используется в качестве инокулюма для выращивания плодовых тел вешенки, опёнка и других высших грибов. Предлагаемая технология позволяет значительно снизить себестоимость процесса выращивания высших грибов за счёт исключения импорта и создания собственного высокопродуктивного производства инокулюма.

2. Производство пекарских дрожжей из крахмалсодержащего сырья. Внедрение новой технологии на хлебозаводах позволяет использовать отходы производства мучных и крупяных продуктов для производства пекарских дрожжей, что снижает себестоимость целевых продуктов, транспортные расходы и позволяет решить экологические проблемы.

3. Производство растворов амилазных ферментов. Внедрение новой технологии на спиртовых заводах позволит решить важнейшую проблему утилизации барды и исключить импорт амилаз, расходуемых для ферментативного гидролиза зерна. Возможна реализация новой технологии для промышленного непрерывного производства амилазных ферментов в России.

4. Производство осахаренного сиропа (подсластителей) из зерновых. Использование подсластителей в пищевой промышленности значительно снизит себестоимость выпускаемых продуктов, в рецептуру которых входит импортный сахар. Возможно использование новой технологии для промышленного производства глюкозы в России. Сопутствующим продуктом при получении подсластителей является белково-витаминная кормовая добавка, содержащая все незаменимые аминокислоты, витамины, белки и углеводы.

5. Средства защиты растений. Предлагается ферментационный модуль и технологии для высокопродуктивного производства субстанций биопрепаратов для защиты растений. Субстанции биопрепаратов обладают высокой активностью, не загрязняют окружающую среду и могут производиться в хозяйствах в необходимом ассортименте, приуроченном к срокам обработки растений.

6. Производство пищевых добавок на основе мицелиальных грибов. Пищевая добавка - экологически чистый белковый, витаминный продукт, представляющий собой мицелий высших грибов в виде монокультуры, выращенной в асептических условиях. Пищевой белок предназначен для использования в качестве вкусовой добавки в пищевые продукты - майонез, пищевые концентраты, соусы, мясной фарш и др.

7. Производство новых целебных напитков. Все напитки, полученные на оборудовании серии "Ока-1", - экологически чистые белковые, витаминные препараты в виде суспензии винных дрожжей, выращенных на пивном сусле в асептических условиях.

8. Производство лечебно-профилактических препаратов с использованием дрожжей *Saccharomyces vini* Т-8, обладающих ярко выраженным эффектом нейтрализации токсичных метаболитов возбудителей желудочно-кишечных заболеваний и неспецифическим иммуностимулирующим действием. Новый препарат в отличие от имеющихся на рынке аналогов может производиться по замкнутой безотходной автоматизированной технологии в асептических условиях непрерывного процесса.

## 2.2 Технология изготовления эпитаксиально-планарного транзистора со скрытым p+ слоем.

Эпитаксиальное наращивание — это процесс получения поверхностного слоя (пленки) на полупроводниковом или диэлектрическом основании (сапфире, алмазе, оксиде бериллия, шпинели) с кристаллической структурой, аналогичной структуре подложки.

При полупроводниковом производстве ориентированные эпитаксиальные слои получают на монокристаллических подложках. Эпитаксиальная монокристаллическая пленка получается только в случае, когда температура подложки превышает критическое (эпитаксиальное) значение. Когда температура подложки ниже критической, образуется поликристаллическая структура, зависящая от чистоты подложки и скорости осаждения.

В процессе наращивания эпитаксиальной пленки обычно производят её легирование (равномерность легирования получается выше, чем при диффузионном методе). За счет высокой скорости наращивания, которая более чем на порядок превышает скорость диффузии, сокращается время пребывания материала при высоких температурах.

Эпитаксиальная технология (в сочетании с планарной) позволяет использовать низкоомный исходный полупроводниковый материал, на который наращивается высокоомная тонкая пленка. В этой пленке диффузией примесей создается транзисторная структура с коллекторной областью, обладающей большим удельным сопротивлением.

Эпитаксиальную технологию широко используют при получении многослойных структур (например, типа n-p-n-p). При производстве приборов и ИС используют как автоэпитаксию, так и гетероэпитаксию. При автоэпитаксии материал подложки и пленки одинаков (например, кремний), при гетероэпитаксии часто различен (например, кремний на сапфире).

Эпитаксиальные пленки получают либо в вакууме путем испарения или распыления исходного вещества с последующей конденсацией на подложке, либо в газовой фазе путем переноса и диссоциации исходного вещества на подложке. Несмотря на трудности получения высокого вакуума  $(1-5) \cdot 10^{-8}$  мм рт. ст., необходимого для наращивания эпитаксиальных пленок и получения слоев с малым количеством структурных дефектов, метод напыления в вакууме позволяет снизить температуру процесса до  $600-700^\circ\text{C}$  и получить пленки толщиной менее 5 мкм с авто- и гетероструктурами с p-n-переходами.

Диффузионный метод является основой для получения p-n переходов является основой планарной технологии изготовления диодных и триодных структур

полупроводниковых приборов и интегральных микросхем, в том числе и эпитаксиально-планарных транзисторов. Такие структуры получают групповым методом на одной стороне пластины с выводом контактов на рабочую сторону пластины (план). С помощью такой технологии обеспечивается хорошая воспроизводимость и стабильность параметров приборов и ИС во времени, их малый разброс и малые величины неконтролируемых обратных токов.

Основным материалом для планарных структур является кремний, на котором получают оксидную пленку ( $\text{SiO}_2$ ), хорошо защищающую пластину при локальной диффузии примесей и атмосферных воздействий при эксплуатации приборов и ИС. Рабочий интервал температур для кремния выше, чем для других материалов, так как он имеет более широкую запрещенную зону. При использовании германия на его поверхности также получают пленку диоксида кремния (пленка оксида германия неустойчива) пиролизом этилсиликата.

С помощью фотолитографии в пленке оксида (нитрида) создают окна в соответствии с топологическим рисунком схемы или прибора и производят диффузию примесей, получая диодную структуру. Для получения транзисторных структур наращивание защитных пленок ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{SiO}_2\text{N}_4$ ), вскрытие окон и локальная диффузия производятся несколько раз с последовательным наложением и совмещением фотошаблонов с точностью  $\pm 5 - 10$  мкм. При получении тонких диффузионных областей, особенно базы (до  $0,5 - 1,0$  мкм) при длительном процессе диффузии (до 30 ч), необходимо соблюдать температурные режимы с точностью  $\pm 1,0^\circ\text{C}$ .

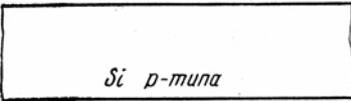
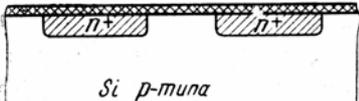
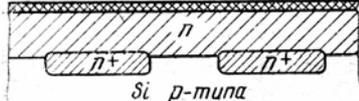
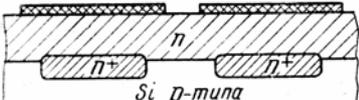
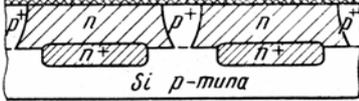
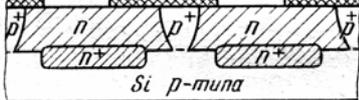
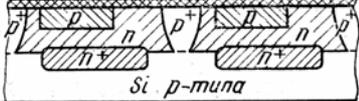
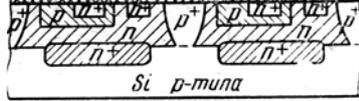
Следует отметить, что наличие защитных пленок оксида и нитрида кремния позволяет подводить контакты (омические) к областям эмиттера, коллектора и базы путем напыления в вакууме при соединении областей структур через специальные окна, получаемые с помощью фотолитографии. Иногда для удобства монтажа вывод коллектора делают с другой стороны пластины. Недостатком планарной структуры является возможность появления низкого пробивного напряжения коллектора вследствие легирования коллекторного перехода у поверхности.

Для получения триодной планарной структуры достаточно иметь пластину толщиной 10 мкм, так как структура занимает по глубине всего 2,5-5,0 мкм. Наличие подложки приводит к увеличению удельного сопротивления, снижая высокочастотные параметры прибора и затрудняя протекание тока через транзистор.

Для того, чтобы получить достаточное пробивное напряжение и низкое сопротивление подложки, используют весьма тонкие (10 мкм) эпитаксиальные пленки с удельным сопротивлением 1 Ом-см и триодную структуру получают в этой пленке. Для

подложки применяют кремний с  $\rho=0,001 \text{ Ом*см}$ , что достаточно для получения высокочастотного прибора. Такие структуры часто называют эпитаксиальными. Для получения импульсных приборов используют кремний с удельным сопротивлением  $2 \text{ Ом*см}$ , а высоковольтных —  $3-4 \text{ Ом*см}$ . В этих случаях на пластину с обратной стороны осаждают эпитаксиальную пленку (n+-типа) с низким удельным сопротивлением для получения хорошего невыпрямляющего контакта в коллекторной области. При получении планарной триодной структуры (Таблица 3) процесс диффузии совмещают с вторичным окислением пластин, проводя его в атмосфере сухого кислорода. Глубина базового перехода, получаемого локальной диффузией бора в кремний, составляет  $4-4,5 \text{ мкм}$ , а эмиттерного, получаемого диффузией фосфора, —  $3,0 \text{ мкм}$ . Вывод коллектора делается с противоположной стороны пластины.

Таблица 3 Технология изготовления эпитаксиально-планарного транзистора со скрытым p+ слоем.

Технологическая операция	Рисунок	Результат операции
Подготовка кремниевой пластины		Получение слитка, механическая обработка, резка слитка на пластины, полировка, очистка
Окисление		Получение пленки SiO <sub>2</sub>
Первая фотолитография, травление окон		Создание окон для n+ слоёв
Диффузия донорной примеси, окисление		Создание скрытых коллекторных n+ слоёв с $\rho=0,1 \text{ Ом}\cdot\text{см}$ , затем плёнки SiO <sub>2</sub>
Эпитаксиальное наращивание, окисление		На подложке выращивают эпитаксиальный слой n-типа
Вторая фотолитография, травление окон		Получение окон для p+ области
Глубокая разделительная диффузия акцепторной примеси, окисление кремния		Получение изолированных областей p-n переходов для формирования p-n структуры и плёнки SiO <sub>2</sub>
Третья фотолитография,		Подготовка окон для диффузии акцепторной примеси
Диффузия акцепторной примеси, окисление		Создание области p-типа, и плёнки SiO <sub>2</sub>
Четвёртая фотолитография, травление окон		Создание окон для n+ области
Диффузия, окисление		Создание окончательной структуры p-n переходов
Пятая фотолитография, травление, металлизация		Создание контактных областей, металлизация в вакууме

## Раздел 3. Охрана труда

### 3.1. Основные положения

Охрана труда - система методов и средств, предотвращающих или снижающих до нормируемых параметров действие на человека опасных (приводящих к травме) и вредных (приводящих к профессиональному заболеванию) факторов.

### 3.2. Вредные и опасные факторы, возникающие при эксплуатации ЭВМ, и их влияние на пользователя.

Современная ПЭВМ является энергонасыщенным аппаратом с потреблением до 200-250 Вт, содержащим несколько электро- и радиоэлектронных устройств с различными физическими принципами действия. Основным элементом ПЭВМ является дисплей - электронно-лучевая трубка, на экране которой электронный луч формирует изображение. К электродам трубки подводится высокое напряжение (десятки киловольт), а в катушках отклоняющей системы протекает импульсный ток. Это является причиной появления в пространстве перед дисплеем электростатического, а вокруг дисплея - электромагнитного поля, спектральные составляющие которого сосредоточены в диапазоне частот от 5 Гц до 400 кГц.

Во время работы с ПЭВМ на оператора возможно воздействие следующих опасных и вредных факторов:

#### 1. Физических:

- низкочастотные электрические и магнитные поля;
- электростатическое поле;
- лазерное и ультрафиолетовое излучение;
- повышенная температура;
- ионизация воздуха;
- опасное напряжение в электрической сети;

#### 2. Химических:

- пыль;
- вредные химические вещества, выделяемые при работе принтеров и копировальной техники;

#### 3. Психофизиологических:

- напряжение зрения и внимания;
- интеллектуальные и эмоциональные нагрузки;
- длительные статические нагрузки и монотонность труда.

Результатом длительного нахождения в мощном ореоле низкочастотных электрических полей могут быть головные боли, депрессия, нарушение визуального восприятия изображения на экране после нескольких часов работы на ПЭВМ.

На рабочих местах (РМ) с ПЭВМ можно выделить два вида пространственных полей:

- поля, создаваемые собственно ПЭВМ;
- поля, порожденные другими (посторонними) окружающими рабочее место источниками.

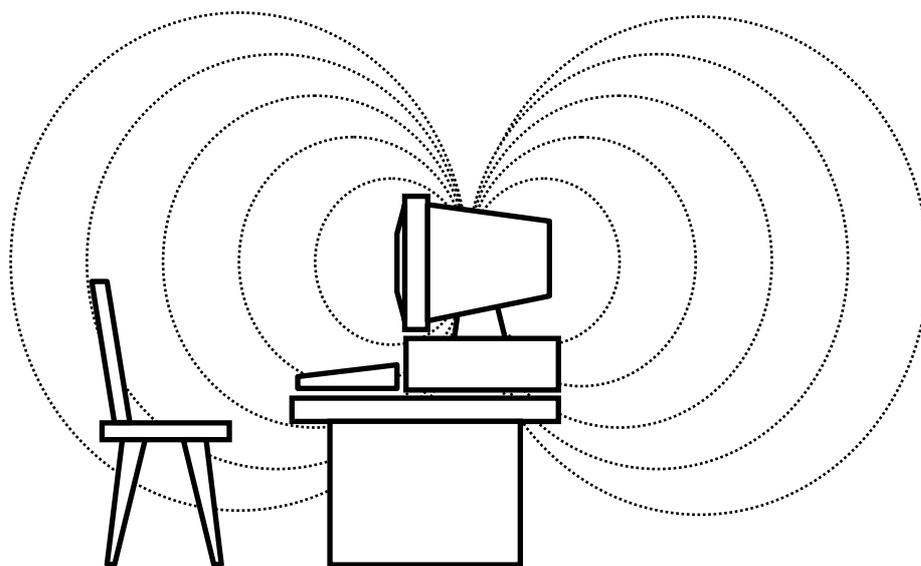


Рис. 11. Силовые линии магнитного поля вокруг

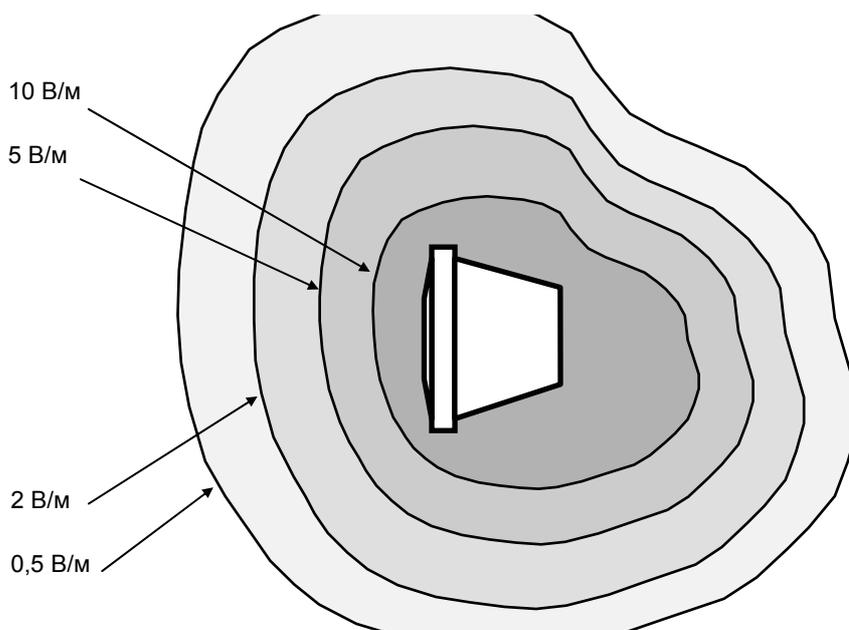


Рис.12. Пространственная диаграмма распределения интенсивности электрического поля вокруг дисплея (в горизонтальной плоскости)

дисплеем, но также от разности потенциалов между пользователем и окружающими

Электростатическое поле возникает за счет наличия электростатического потенциала (ускоряющего напряжения) на экране ЭЛТ. При этом появляется разность потенциалов между экраном дисплея и пользователем ПЭВМ.

Наличие электростатического поля в пространстве вокруг ПЭВМ приводит, в том числе к тому, что пыль из воздуха оседает на клавиатуре ПЭВМ и затем проникает в поры на пальцах, вызывая заболевания кожи рук.

Электростатическое поле вокруг пользователя ПЭВМ зависит не только от полей, создаваемых

предметами. Эта разность потенциалов возникает, когда заряженные частицы накапливаются на теле в результате ходьбы по полу с ковровым покрытием, при трении материалов одежды друг о друга и т.п.

Источниками переменных электрических и магнитных полей в ПЭВМ являются узлы, в которых присутствует высокое переменное напряжение, и узлы, работающие с большими токами. Типичные пространственные распределения переменного магнитного поля и переменного электрического поля вокруг дисплея ПЭВМ показаны на рис. 3.1. и рис. 3.2., соответственно.

По частотному спектру эти электромагнитные поля разделяются на две группы: поля, создаваемые блоком сетевого питания и блоком кадровой развертки дисплея (основной энергетический спектр этих полей сосредоточен в диапазоне частот до 1 кГц);

-поля, создаваемые блоком строчной развертки и блоком сетевого питания ПЭВМ (в случае, если он импульсный); основной энергетический спектр этих полей сосредоточен в диапазоне частот от 15 до 100 кГц.

По своему энергетическому спектру две указанные группы полей четко разделены. Этот факт успешно используется при испытаниях компьютерной техники, когда при оценке её качества измеряют уровни создаваемых полей при широкой полосе пропускания в двух различных частотных поддиапазонах: - первый поддиапазон - 5 Гц...2 кГц, второй поддиапазон - 2 кГц...400 кГц.

Особо необходимо отметить, что в спектре электромагнитных полей, создаваемых дисплеем, присутствуют составляющие, частоты которых существенно ниже частоты кадровой развертки. Это низкочастотные электромагнитные колебания от единиц герц до нескольких десятков герц, частоты которых близки к частотам биоритмов человеческого организма. В этом принципиальное отличие дисплеев ПЭВМ по их потенциальной экологической опасности в сравнении с обычными бытовыми электроприборами и другими излучающими техническими средствами, которые по роду своего использования могут находиться (как и дисплей ПЭВМ) в близком контакте с человеком.

Электромагнитные поля, порожденные посторонними (не входящими в состав ПЭВМ) источниками, называют иногда фоновыми полями. Характер этих полей, их пространственное распределение и уровни определяются физическими особенностями источников, положением их по отношению к рабочему месту. Часто фоновые поля имеют общий источник - сеть электропитания, дающую существенный вклад в общий энергетический спектр полей на частоте 50 Гц и её гармониках. Это вклад во многом зависит от организации электросети и контура заземления, удаленности и расположения рабочего места относительно розеток питания и других элементов сети. Источниками

фоновых низкочастотных полей являются также другие технические средства, в том числе бытовые (кондиционеры, вентиляторы, пылесосы, кухонная техника.), а также массивные не заземленные металлические предметы (решетки, стеллажи и т.п.).

Особого внимания требуют случаи появления экстремальных электрических и магнитных полей посторонних источников, которые могут не только многократно превышать гигиенические требования, но и нарушают нормальную работу ПЭВМ и другой, связанной с ними техники. Так, например, магнитное поле промышленной частоты 50 Гц с напряженностью более тысячи нанотесла (1 мкТл) вызывает заметную для глаз пространственную и временную нестабильность (дрожание и мерцание) изображения на экране дисплея ПЭВМ с частотой, равной разности между частотой кадровой развертки дисплея и частотой 50 Гц.

В таких случаях возникают эффекты опосредованного влияния на оператора ПЭВМ магнитного поля промышленной частоты 50 Гц (рис. 13.).

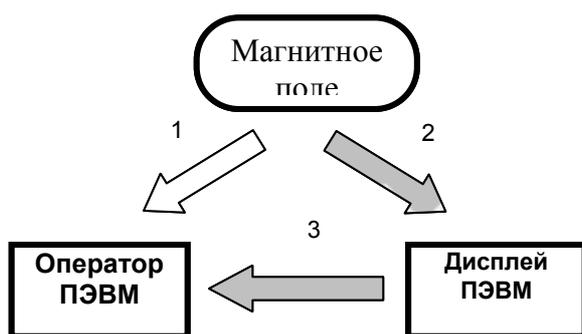


Рис.13.Механизм опосредованного влияния магнитного поля промышленной частоты 50 Гц на оператора ПЭВМ

1. Непосредственное влияние магнитного поля на оператора ПЭВМ;
2. Воздействие магнитного поля на отклоняющую систему дисплея, вызывающее нестабильность изображения на его экране;
3. Дискомфорт, повышенная утомляемость при восприятии стабильного изображения оператором ПЭВМ.

### 3.3. Допустимые уровни электромагнитных полей в соответствии с требованиями стандартов и санитарных норм.

В России в 1997 году введены в действие два основополагающих стандарта. Это ГОСТ Р 50948-96. “Средства отображения информации индивидуального пользования. Общие эргономические требования и требования безопасности” и ГОСТ Р 50949-96 “Средства отображения информации индивидуального пользования. Методы измерений и оценки эргономических параметров и параметров безопасности”.

С учетом данных стандартов Госсанэпиднадзор России разработал и с 1-го января 1997 года ввел в действие обязательные санитарные правила и нормы - СанПиН 2.2.2.542-

96 “Гигиенические требования к видеодисплейным терминалам, персональным электронно-вычислительным машинам и организации работы”.

В последнем документе электромагнитные поля ВДТ представлены как “неионизирующие излучения”. Рентгеновское же излучение, принципиальное присутствие которого возможно ввиду наличия высокого (более 22 кВ) напряжения на электронно-лучевой трубке дисплея, законно представлено как “ионизирующее”.

Кроме характеристик, присущих только дисплеям, СанПиН содержат санитарно-гигиенические требования к ПЭВМ вообще, требования к помещениям, где эксплуатируются ПЭВМ, к микроклимату, акустическим шумам и вибрациям, освещению, организации и оборудованию рабочих мест с ВДТ и ПЭВМ, как для взрослых пользователей, так и учащихся и детей дошкольного возраста.

Таблица 4.

Нормы по электрическим и магнитным полям с 1-го января 1997 г.(СанПиН 2.2.2.542-96)	
Напряженность переменного электрического поля на расстоянии 50 см вокруг дисплея	
в диапазоне частот 5 Гц .... 2 кГц	Не более 25 В/м
в диапазоне частот 2 кГц .... 400 кГц	Не более 2,5 В/м
Плотность магнитного потока (магнитная индукция)	
в диапазоне частот 5 Гц .... 2 кГц	Не более 250 нТл
в диапазоне частот 2 кГц .... 400 кГц	Не более 25 нТл
Поверхностный электростатический потенциал экрана дисплея	Не более 500 В

### 3.4.Методы защиты от воздействия вредных и опасных факторов, возникающих при эксплуатации ЭВМ.

#### 3.4.1. Способы уменьшения электромагнитных полей от компьютерной техники.

Рекомендации по обеспечению электромагнитной безопасности пользователя ЭВМ:

1. Основные источники импульсных электрических и магнитных и электростатических полей - дисплей и системный блок ПЭВМ (в том числе совмещённый с клавиатурой в учебных ПЭВМ)- должны быть в пределах рабочего места максимально удалены от пользователя.
2. Должно быть обеспечено надежное заземление (с периодическим контролем) системного блока и источника питания ПЭВМ. Если имеется техническая возможность, целесообразно заземлить системный блок не только через заземляющий контакт трехконтактной вилки питания (естественно, при наличии соответствующей и правильно подключенной розетки), но и путем соединения отдельным проводником корпуса системного блока с контуром заземления в помещении.
3. Должно быть обеспечено наибольшее удаление пользователя от сетевых розеток и проводов электропитания. Не рекомендуется использование различных удлинителей (переносок) и сетевых фильтров, выполненных в виде переносок. Использование рекламируемых в торговле сетевых фильтров в виде переносок можно признать целесообразным только в том случае, если достоверно установлено наличие сбоев в работе ПЭВМ из-за помех из сети питания. Крайне не рекомендуется использование двухпроводных удлинителей, переносок и сетевых фильтров, а также подобных устройств с трехконтактными розетками и вилками питания, но с незадействованным на шину заземления заземляющим контактом. Использование таких устройств можно допустить только в том случае, если имеется отдельно выполненное заземление системного блока ПЭВМ.
4. Должно быть обеспечено надежное заземление (с периодическим контролем) защитного экранного фильтра дисплея ПЭВМ. Наиболее правильным способом является заземление фильтра на корпус системного блока ПЭВМ (например, под винт крепления источника питания). Не рекомендуется заземление защитного экранного фильтра в другие точки схемы электропитания (на “нулевой” провод в розетке питания, заземляющую шину в помещении и т.п.). Хотя эти точки и связаны гальванически между собой и с корпусом системного блока, но, как показывает практический опыт, реальные защитные свойства установленного на экран дисплея фильтра при этом снижаются.
5. В помещениях с ПЭВМ и ВДТ ежедневно должна проводиться влажная уборка.
6. По возможности использовать дисплеи ведущих мировых фирм и в обязательном порядке - с гигиеническим сертификатами, подтверждающими соответствие данной техники гигиеническим требованиям СанПиН 2.2.2.542-96.

### 3.4.2. Метод зануления.

Защита пользователя и ПЭВМ в случае короткого замыкания или других неисправностей осуществляется методом зануления.

Занулением является преднамеренное электрическое соединение с нулевым защитным проводником токоведущих частей, которые могут оказаться под напряжением.

Зануление является сейчас основным средством обеспечения электробезопасности и применяется в трех фазной сети с заземленной нейтралью напряжением до 1000В (см. Рис. 15). Обычно это сети 220/170, 380/220, 660/380 В. В таких сетях нейтраль источника тока (генератора или трансформатора) присоединена к заземлителю с помощью заземляющего проводника. Этот заземлитель располагается вблизи источника питания.

Нулевым защитным проводником (НЗП) является проводник, соединяющий зануляемые части с заземлённой нейтральной точкой обмотки источника тока или её эквивалентом. Нулевой рабочий проводник (НРП) используют для питания током электроприёмников и тоже соединяют с заземленной нейтралью трансформатора или генератора.

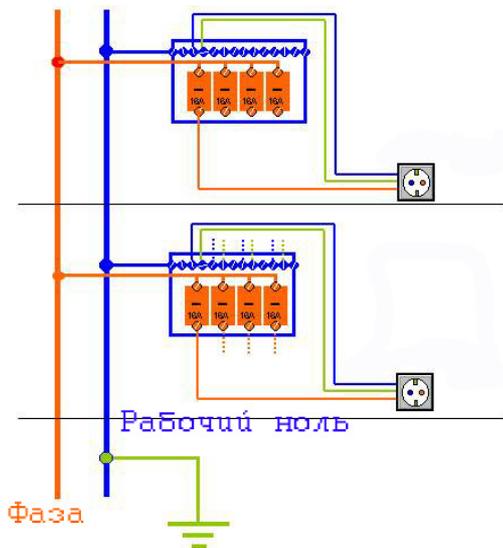


Рис. 14 Схема зануления розетки

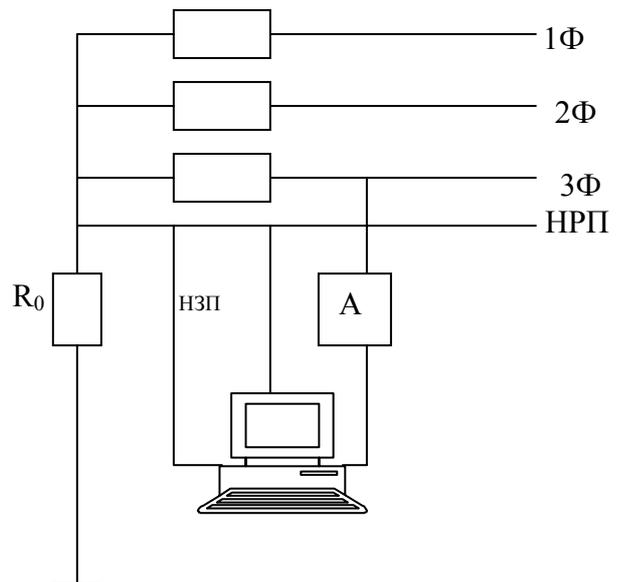


Рис. 15 Схема зануления ПЭВМ.

Рассчитаем возможный ток короткого замыкания при неисправности ЭВМ:

$$I_{кз} = \frac{U_{\phi}}{R_{\phi} + R_{НЗП}} = \frac{220В}{(0,412 + 2,45)Ом} \cong 77А;$$

$Z_T = 0,412$  (по паспорту);

$U_{\phi}$  – напряжение фазного провода;

Сопротивление нулевого защитного проводника:

$$R_{НЗП} = \rho \frac{L}{S} = \frac{0,0175 \text{ м}^2 / \text{ м} \cdot 350 \text{ м}}{2,5 \text{ мм}^2} = 2,45 \text{ Ом};$$

$\rho$  - удельное сопротивление материала нулевого защитного проводника;

L – длина проводника;

S – площадь поперечного сечения провода;

$$I_{КЗ} \geq k I_{НОМ}; \quad k=3;$$

$I_{НОМ}$  - номинальный ток срабатывания автомата;

$$I_{НОМ} = I_{КЗ}/3 = 77/3 \text{ А} \approx 25,666 \text{ А};$$

Следовательно необходимо применять автомат с номинальным током срабатывания не менее 26 А.

### 3.4.3. Экранные фильтры.

Современный дисплей по своим техническим возможностям и степени безопасности отражает мировой уровень развития электронной промышленности. Ведущие фирмы выпускают продукцию, соответствующую требованиям стандартов по безопасности труда. Однако в пользовании имеется еще достаточно дисплеев устаревших моделей, в которых уровни низкочастотных электромагнитных полей нередко превышают норму. Для уменьшения полей этих дисплеев промышленностью выпускаются защитные экранные фильтры, которые предлагаются пользователям в индивидуальном порядке надевать на экран дисплея. Фильтры изготавливаются из оптического стекла по размерам экрана дисплея и имеют приспособление для закрепления его на корпусе дисплея

Экранные фильтры бывают двух типов - с защитными свойствами по электрическим полям и без защитных свойств.

Экранные фильтры первого типа имеют на стекле электропроводную напыленную пленку, прозрачную в видимом диапазоне спектра и уменьшающую напряженность низкочастотного электрического поля и электростатического потенциала до безопасного уровня. Кроме того, экранные фильтры устраняют возможность появления световых бликов, смягчают контрастность изображения и в целом способствуют уменьшению утомляемости глаз. Фирма Polaroid выпускает экранные фильтры "Polaroid CP - Workstation Circular Polarizing Filter", работающие в поляризованном свете, что позволяет без напряжения рассматривать изображение экрана в присутствии посторонних сильных источников света.

Экранные фильтры второго типа не имеют защитной металлической пленки и способствуют только уменьшению световых бликов, снижая утомляемость глаз.

У экранных фильтров обоих типов коэффициент пропускания света согласован с чувствительностью глаза в видимом диапазоне спектра, и характеризуется нейтральной спектральной зависимостью. Поэтому, если экран дисплея закрыть таким фильтром, цветовая информация передается оператору без искажений. В зависимости от модели и типа, средний коэффициент пропускания света экранным фильтром составляет 30-40 %, а средний коэффициент отражения (иногда называемый остаточный блик) равен 0,5-1,5 %. Средний коэффициент отражения измеряют обычно с передней, т.е. с обращенной к пользователю стороны фильтра.

Не рекомендуется использовать экранные фильтры, выполненные в виде металлической сетки или из металлизированной ткани, какими бы рекламными характеристиками по защите от электромагнитных полей они не обладали. В реальных условиях применения электрозащитные характеристики таких фильтров мало отличаются

от аналогичных характеристик других типов фильтров, а вред для здоровья из-за ухудшения качества воспринимаемого изображения весьма существенен.

Крепления экранного фильтра к дисплею бывают различной конструкции. Обычно фильтры навешиваются на экран дисплея, но существуют фильтры в пластмассовом обрамлении, которые надеваются на дисплей. Считается предпочтительным такое крепление, при котором фильтр наиболее плотно прилегает к экрану. Последнее особенно важно для дисплеев старых моделей, обладающих высоким электростатическим потенциалом экрана. Если фильтр на экране подобного дисплея закреплён не плотно, то при включении в момент появления на поверхности экрана электростатического заряда будет иметь место механический удар фильтра о поверхность экрана дисплея.

В настоящее время отсутствуют государственные документы, нормирующие параметры фильтров. Сертификационные испытания проводятся в добровольном порядке со стороны изготовителя или торгующей организации. В этом случае результаты испытаний сопоставляются с данными технических условий или другой документацией на испытуемое изделие.

Рынок России предлагает пользователям компьютеров на выбор широкий ассортимент защитных экранных фильтров как иностранного, так и отечественного изготовления. Сравнительные испытания фильтров различных моделей показывают, что отечественные фильтры (например, фильтры производства фирм “Эрготех” и “Русский щит”) по своим параметрам имеют лучшие показатели, чем многие зарубежные модели; эти фильтры имеют сертификаты и дешевле в цене.

## Раздел 4. Экономическая часть проекта

### 4.1. Технико-экономическое обоснование выбора темы.

Одной из актуальных задач современной биотехнологии является создание различных ферментов для медицинской промышленности и других отраслей народного хозяйства. Биотехнологии создают возможности получения в мягких условиях с помощью легкодоступных и возобновляемых ресурсов промышленно ценных и жизненно важных для человека веществ и химических соединений при низком энергопотреблении.

Основной целью предлагаемой темы дипломного проекта является численный анализ процесса культивирования микроорганизмов в хемостате. Хемостаты – широко распространённые специальные устройства для непрерывного культивирования различных микроорганизмов.

В дипломной работе предлагается принципиально новый способ управления численностью микроорганизмов – подачей питающего субстрата по гармоническому закону. В результате исследования могут быть получены новые экспериментальные данные о поведении модели хемостата при гармоническом законе управления.

Исследование модели объекта с применением ЭВМ исключает расходы на материалы используемые при производстве микроорганизмов, такие как: питающий субстрат, посевную культуру, электроэнергию, воду, затрат на оплату труда квалифицированного персонала. Проведение эксперимента на ЭВМ экономит не только материальные ресурсы, но и время, потому что и не требует долгой подготовки оборудования и материалов.

Разработка новых способов управления является экономически выгодной, так как не меняется структура исследуемого объекта, а просто изменяется алгоритм управления. В работе предложен именно такой способ усовершенствования объекта управления. В результате изменения способа управления возможно коренным образом изменять характеристики выхода полезного продукта и его количества.

В дипломной работе предлагается принципиально новый способ управления численностью микроорганизмов – подачей питающего субстрата по гармоническому закону. В результате исследования могут быть получены новые экспериментальные данные о поведении модели хемостата при гармоническом законе управления.

Исследование модели хемостата представляет большой научный интерес во всём мире, что свидетельствует о высокой актуальности данного исследования.

#### 4.2. Сметная стоимость проекта.

Таблица 1.Смета затрат на проведение численного анализа модели хемостата.

№ п/п	Наименование статьи расходов	Сумма (руб)	Примечание
1.	Материальные затраты	1457,5	Табл.2
2.	Затраты на оплату труда	10008	Табл.3
3.	Отчисления на социальные нужды	3563	35,6% от З <sub>от</sub>
4.	Амортизация основных средств	600	Табл.4
5.	Накладные расходы	7814	50% от п. 1-4
ИТОГО:		23442	Σ п. (1-5)

Таблица 2. Материальные затраты (З<sub>м</sub>)

№ п/п	Наименование	Кол-во (ед. измерения)	Цена за единицу	Сумма (руб.)	Примечание
1.	Бумага писчая	1 (пачка)	150	150	
2.	Бумага чертежная А1	8 (лист)	15	120	
3.	Дискеты 1.44Мб	10 (штук)	12	120	
4.	Распечатка диплома	180 (лист)	2руб/лист	360	
5.	Распечатка плакатов	7	50	350	
6.	Диски с программным обеспечением	3 (штука)	75	225	
ИТОГО:				1325	
Транспортные расходы				132,5	10%отпп.1-6
З <sub>м</sub> - С УЧЕТОМ ТРАНСПОРТНЫХ РАСХОДОВ:				1457,5	

Таблица 3. Затраты на оплату труда (3<sub>от</sub>)

№ п/п	Должность	Оклад (руб./мес.)	Продолжительность участия в работе (мес.)	Сумма (руб.)	Примечание
1.	Научный руководитель	2250	1	2250	
2.	Инженер	2000	3	6000	
3.	Консультанты	1800	0,05	90	
Основная заработная плата ( $Z_{осн}$ )				8340	$\Sigma$ пп. (1-3)
Дополнительная заработная ( $Z_{доп}$ )				1668	20% от $Z_{осн}$
ИТОГО:				10008	$Z_{осн} + Z_{доп}$

Таблица 4. Амортизация основных средств (стоимость машинного времени).

№ п/п	Наименование	Продолжительность использования	Цена за 1 час	Сумма (руб.)
1.	Доступ к сети Интернет	30 (час)	20 руб	600
Итого:				600

### **4.3. Оценка экономической эффективности проекта.**

Исследование, проведённое в дипломной работе, показало, что изменением параметров колебаний входного потока субстрата можно осуществлять управление процессами выживания и вымирания различных популяций, находящихся внутри хемостата; в частности, для случая двух популяций – популяция, вымирающая при постоянной концентрации входного потока субстрата, при периодическом входном воздействии может иметь плотность, большую, чем стационарная плотность популяции, выживающей при постоянном потоке (см. графики в приложениях 4-5); данный факт может иметь большой экономический эффект, поскольку он дает возможность управлять процессами производства полезной биомассы и получать различные выходные продукты, не строя различные хемостаты или биореакторы, а просто меняя амплитуду и частоту колебаний концентрации субстрата на входе хемостата.

Результаты дипломного проекта могут быть внедрены в организациях занимающихся производством микроорганизмов в хемостатах. После внедрения в практику результатов численного моделирования, возможно получение новых культур микроорганизмов, которые могут открыть новые возможности в производстве веществ синтезируемые с помощью микроорганизмов.

Экономическая эффективность проекта в полной мере может быть оценена на предприятиях, непосредственно занимающихся культивированием микроорганизмов.

## Заключение

В данном дипломном проекте поставлена и решена задача численного решения системы дифференциальных уравнений Михаэлиса-Ментена, описывающая динамику хемостата при различных входных воздействиях. Реализация численных методов предложенная в дипломном проекте позволяет строить решения с точностью  $\leq 10^{-8}$  достаточной для потребностей практики (точность может быть повышена или понижена средствами MatLab).

Предложенная процедура численного решения позволила провести исследование переходных процессов и установившихся колебательных режимов для сверхнизких частот и любых амплитуд входного воздействия, когда никакие аналитические методы расчёта (включая метод гармонической линеаризации) непригодны.

Результаты численного моделирования процессов в хемостате показали, что изменением параметров колебаний входного потока субстрата можно осуществлять управление процессами выживания и вымирания различных популяций, находящихся внутри хемостата; в частности для случая двух популяций показало, что популяция вымирающая при постоянной концентрации входного потока субстрата, при периодическом входном воздействии может иметь плотность, большую, чем стационарная плотность популяции, выживающей при постоянном потоке.

В специальной части дипломного проекта представлены математические модели популяционной динамики (Мальтуса, Ферхюльста, Лоттки-Вальтерра, Базыкина), показан принцип работы хемостата и его математическая модель, известные результаты математического анализа для модели хемостата, показан алгоритм решения поставленной задачи в системе Матлаб 6.

В конструкторско-технологической части рассмотрены технологические процессы при производстве микроорганизмов, показана схема биореактора на примере модульного биотехнологического оборудования «ОКА-01» и сферы его применения. Также описана технология изготовления эпитаксиально-планарного транзистора со скрытым  $n^+$  слоем.

В разделе «Охрана труда» выявлены вредные и опасные факторы, возникающие при эксплуатации ПЭВМ и описаны методы защиты от них.

В экономической части проекта проведено технико-экономическое обоснование выбора темы проекта, рассчитана сметная стоимость проекта и оценена экономическая эффективность проекта.

Результаты работы могут быть внедрены в организациях и на предприятиях, занимающимися лабораторными исследованиями и техническим производством микроорганизмов в хемостатах.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

**Текст м-файла для численного моделирования процессов в хемостате в системе MATLAB 6.**

```

-----Chemos.m-----
function [y]=Chemos(U0, Um, w, So, X1o, X2o, D, a1, a2, m1, m2, T0, Tm);
% function Chemostat_model(U0, Um, w, So, X1o, X2o, D, a1, a2, m1, m2, T0, Tm)
% modeling of controled chemostat described of system ODE by Michaelis-Menten
% function has 13 positive parameters:
% U0, Um, w - components of control function  $U = U0 + Um*\sin(w*t)$ 
% So > 0, X1o > 0, X2o > 0 - inital conditions of system ODE
% D, a1, a2, m1, m2 - parameters of chemostat
% T0,Tm - define time span [T0 Tm] of modeling
%if nargin < 1
% U0=1; Um=0.5; w=1; D=1; a1=0.25; a2=1; m1=2; m2=4.5;T0=0; Tm=10;
%end
tspan = [T0; Tm];
y0 = [So X1o X2o];
%check(U0,Um,w,D,a1,a2,m1,m2);
%options = odeset('RelTol',1e-8,'AbsTol',[1e-8 1e-8 1e-8],'OutputFcn',@odephas3); фазовый
%портрет
options = odeset('RelTol',1e-8,'AbsTol',[1e-8 1e-8 1e-8]);
[t y] = ode45(@cheMehMenten,tspan,y0,options,U0,Um,w,D,a1, a2, m1, m2);

%-----
figure;
%plot(t,y(:,1),'-',t,y(:,2),'-',t,y(:,3),'-',t,control_U,'--');
plot(t,y(:,1),'-',t,y(:,2),'-',t,y(:,3),'-');
zoom on;
plottedit on;
solution = [ t , y ];
size_of_solution = size(solution);
dt = (Tm - T0)/size_of_solution(1);
delta_t = num2str(dt);
d_t = ' ; dt=';
M=max(y);

```

```

d = 'Model:D=';
D_chem = num2str(D);
apar1=';a1=';
a_1 = num2str(a1);
apar2 = ';a2= ';
a_2 = num2str(a2);
mpar1 = ';m1=';
m_1 = num2str(m1);
mpar2 = ';m2=';
m_2 = num2str(m2);
parchemostat = strcat(d,D_chem,apar1,a_1,apar2,a_2,mpar1,m_1,mpar2,m_2);
u = 'Control:U =';
Uo = num2str(U0);
plus = '+';
um = num2str(Um);
sinus = '*sin('; w_=num2str(w);closeU = '*t)';
control = strcat(u,Uo,plus,um,sinus,w_,closeU,d_t,delta_t);
Smax=(max(y(:,1)));
X1max=max(y(:,2));
X2max=max(y(:,3));
Ycoord=[Smax X1max X2max ];
title('Graphics:Model of chemostat of Michaelis-Menten S(t)-blue-substrat,X1(t)-green,X2(t)-red -
populations');
xlabel( 'On plot - MAX of S(t), X1(t), X2(t) and parameters of control & chemostat  t' );
ylabel('S(t) X1(t) X2(t)');
grid;
S = 'Smax=';
Smax=num2str(Smax);
S_leg = strcat(S,Smax);
X1max=num2str(X1max);
X1 = 'X1max=';
X1_leg = strcat(X1,X1max);
X2max=num2str(X2max);

```

```

X2 = 'X2max=';
X2_leg = strcat(X2,X2max);
legend(S_leg,X1_leg,X2_leg,control,parchemostat,2);
axis( [ 0, Tm, 0, max(Ycoord)+ max(Ycoord)/3] );

% -----
function dydt = cheMehMenten(t,y,U0, Um, w, D, a1, a2, m1, m2)
    U=U0+Um*sin(w*t);
dydt = [
    (U-y(1))*D-(m1*y(1)*y(2))/(a1+y(1))-(m2*y(3)*y(1))/(a2+y(1))
    ((m1*y(1))/(a1+y(1))-D)*y(2)
    ((m2*y(1))/(a2+y(1))-D)* y(3)
    ];
-----END of chemos.m-----

```

Выше указанный текст необходимо набрать в файле Chemos.m и сохранить в рабочей директории (например C:\matlabR12\work). Для моделирования в командной строке нужно написать команду и нажать клавишу ENTER, например:

```
Chemos(U0, Um, w, So, X1o, X2o, D, a1, a2, m1, m2, T0, Tm);
```

В скобках указываются положительные параметры системы (1.22):

U0 – постоянная составляющая гармонического воздействия;

Um – амплитуда колебаний;

w – частота колебаний;

So – начальное значение субстрата;

X1o – начальное значение первой популяции;

X2o – начальное значение второй популяции;

D, a1, a2, m1, m2, - параметры хемостата;

T0 – время начала моделирования;

Tm – время конца моделирования;

Пример:

```
Chemos(1, 1, 0, 0.5, 0.5, 0.5, 1, 0.25, 1, 2, 4.5, 0, 70);
```

После вычислений на экране появится график решения:

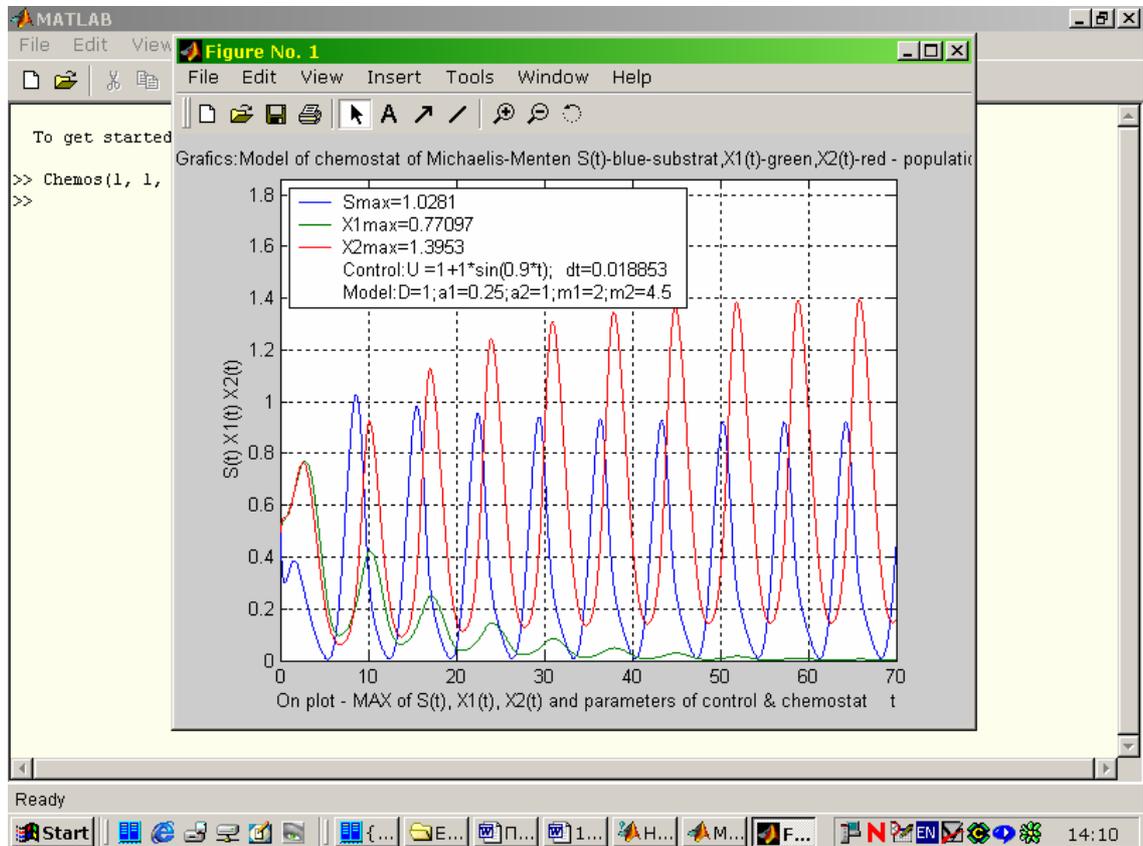


Рис. П1.1

На графике в левом верхнем углу отображаются:

- Максимальные значения концентраций субстрата ( $S_{max}$ ), и популяций ( $X1_{max}$ ;  $X2_{max}$ ) достигнутых на промежутке  $[T_0; T_m]$ ;
- Control - вид функции управления;
- $dt$  – шаг вычислений;
- Model - параметры хемостата;

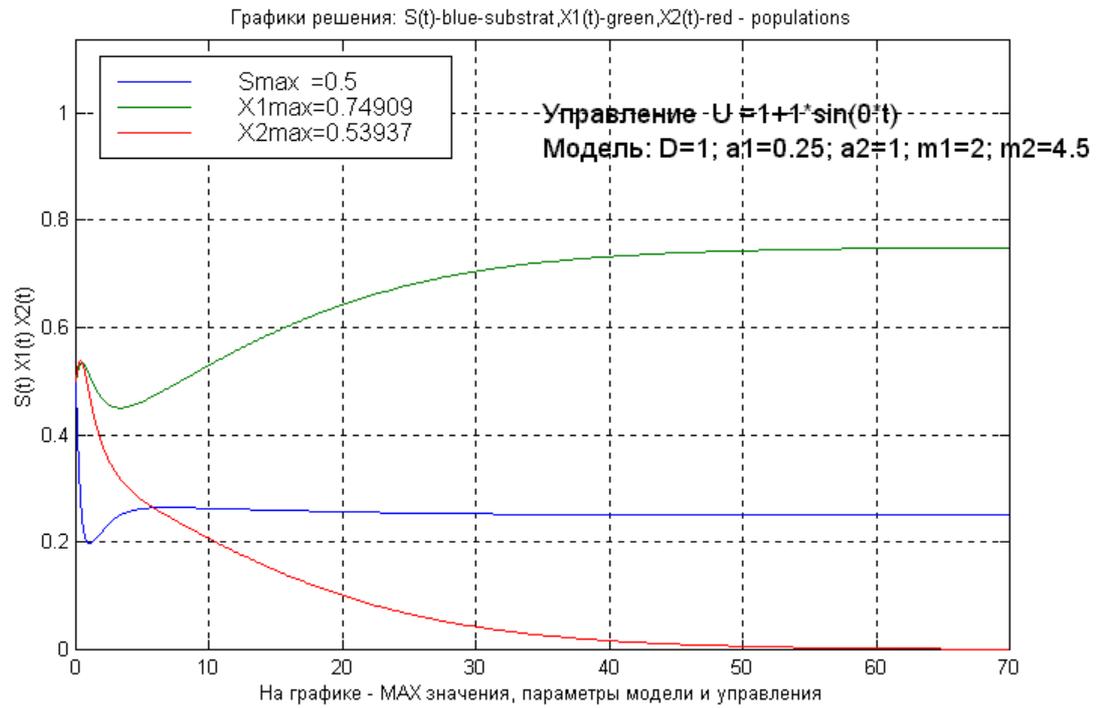


Рис. П2.1

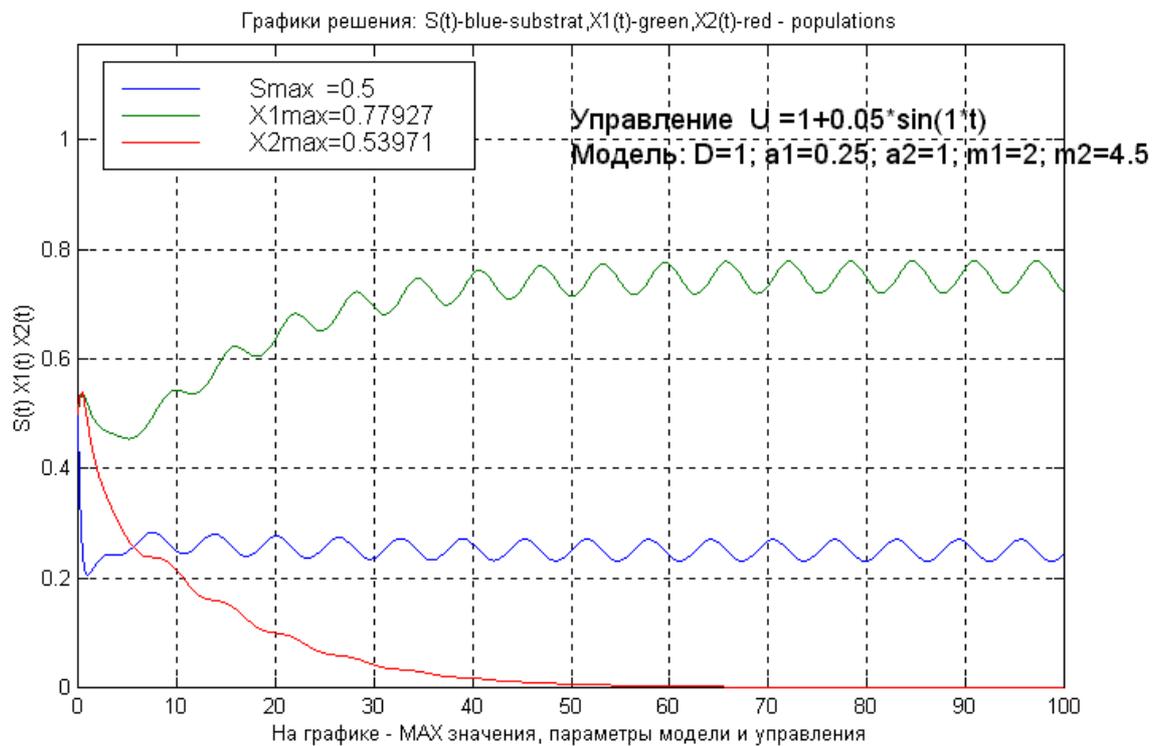


Рис. П2. 2

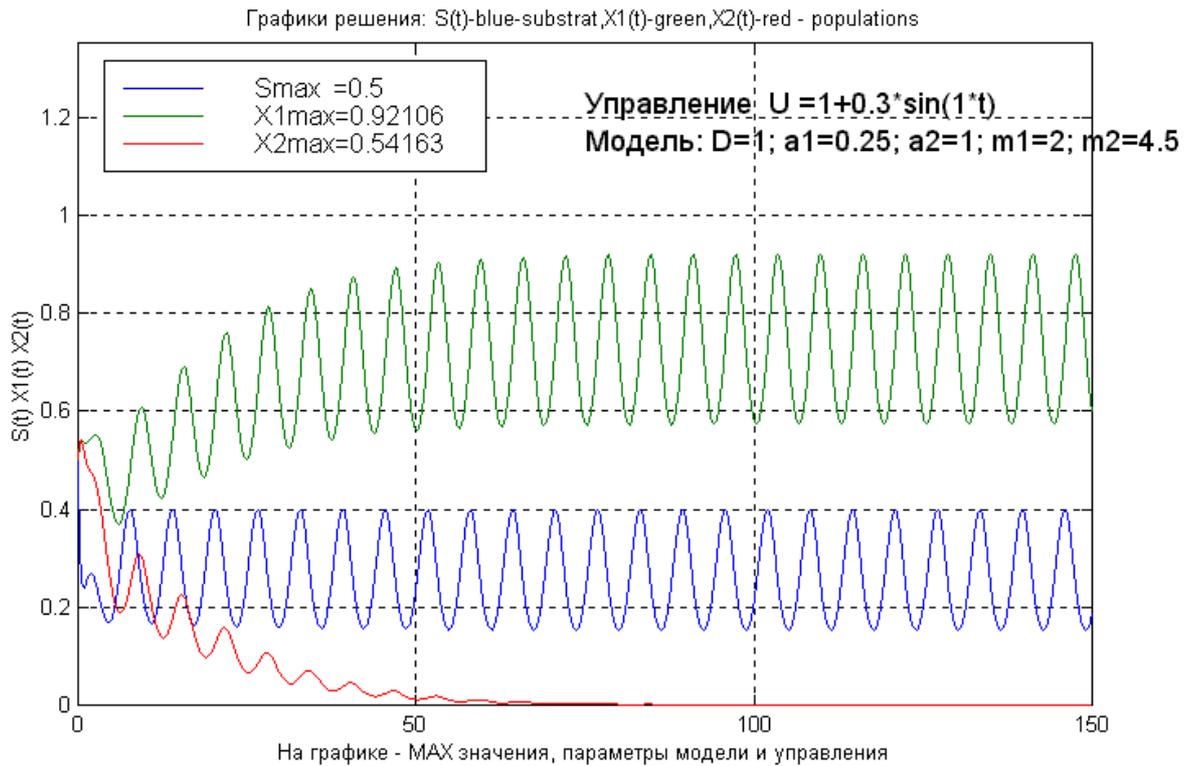


Рис.П3.1

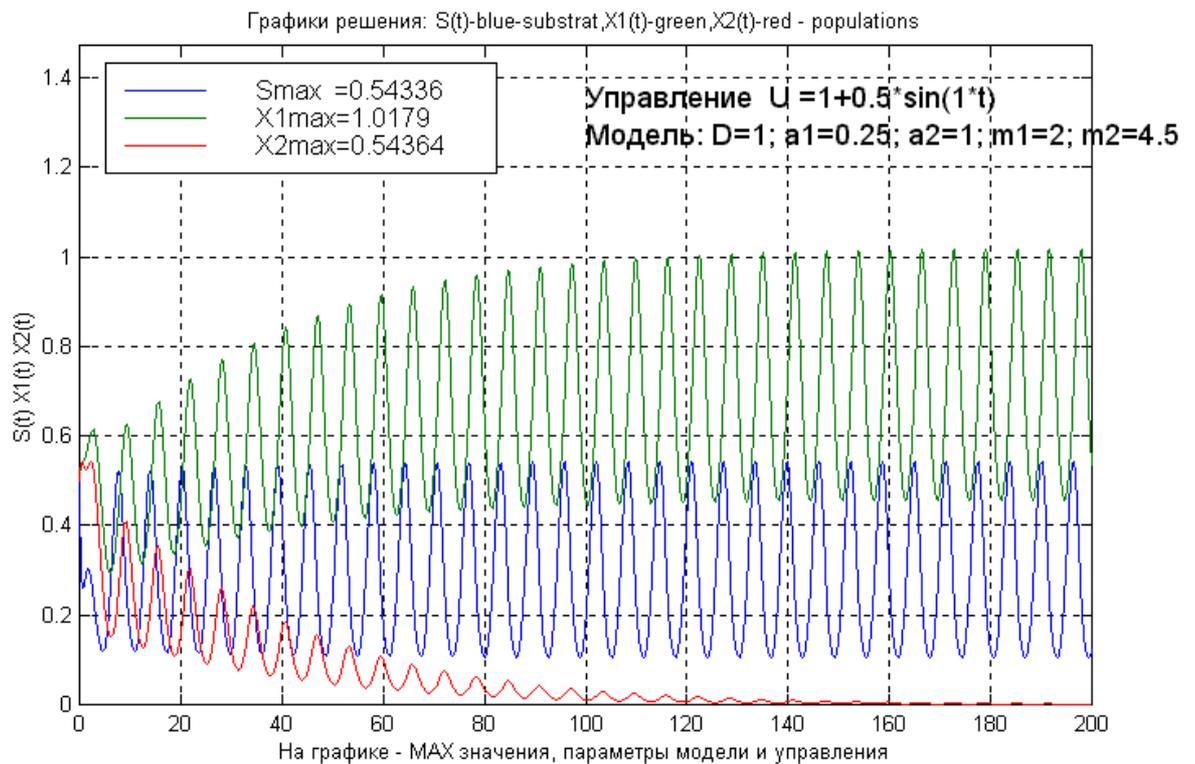


Рис.П3.2

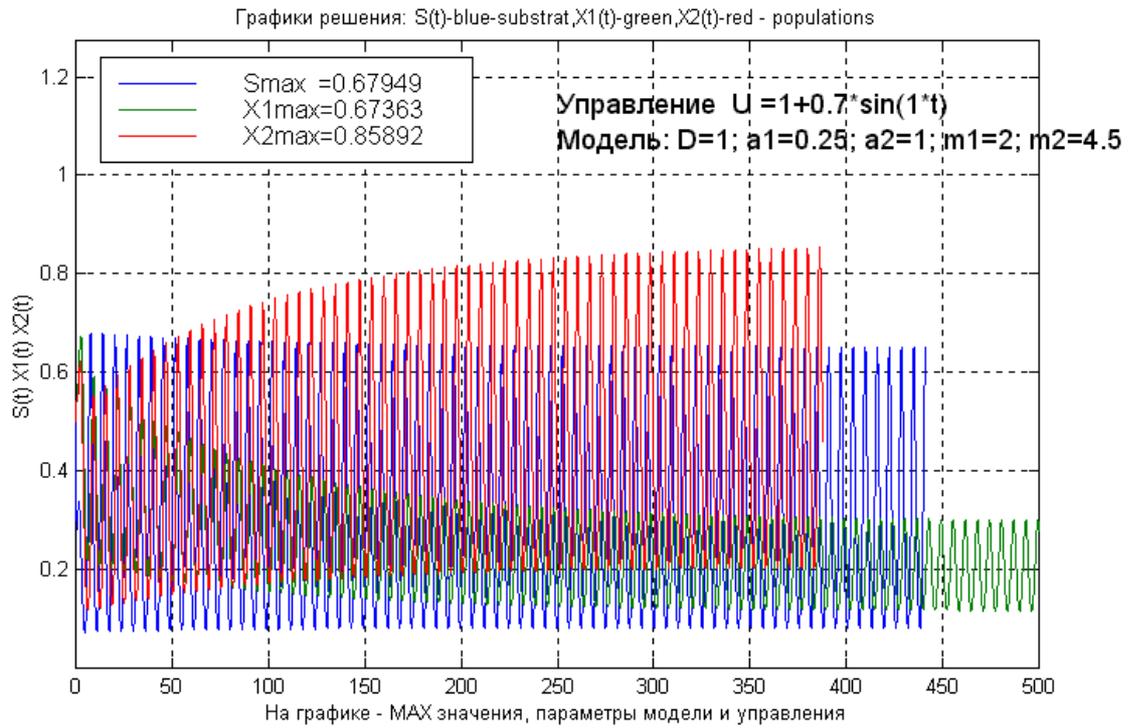


Рис. П4.1

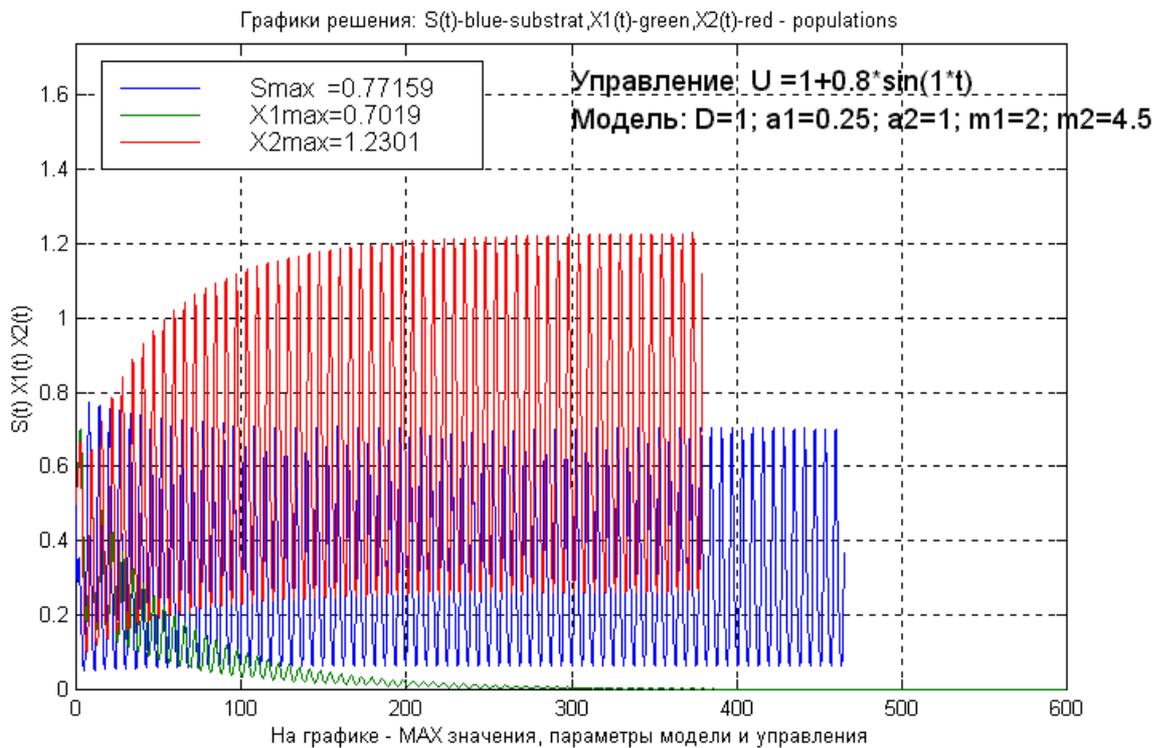


Рис. П4.2

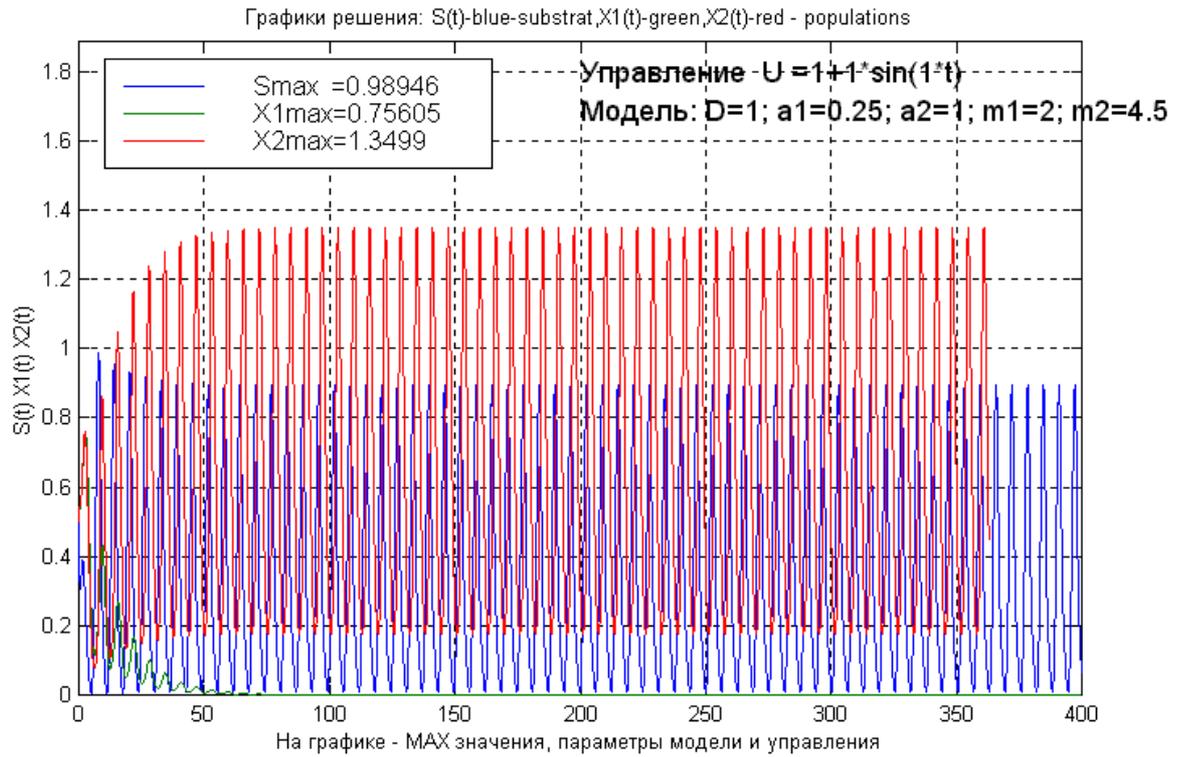


Рис. П5.1

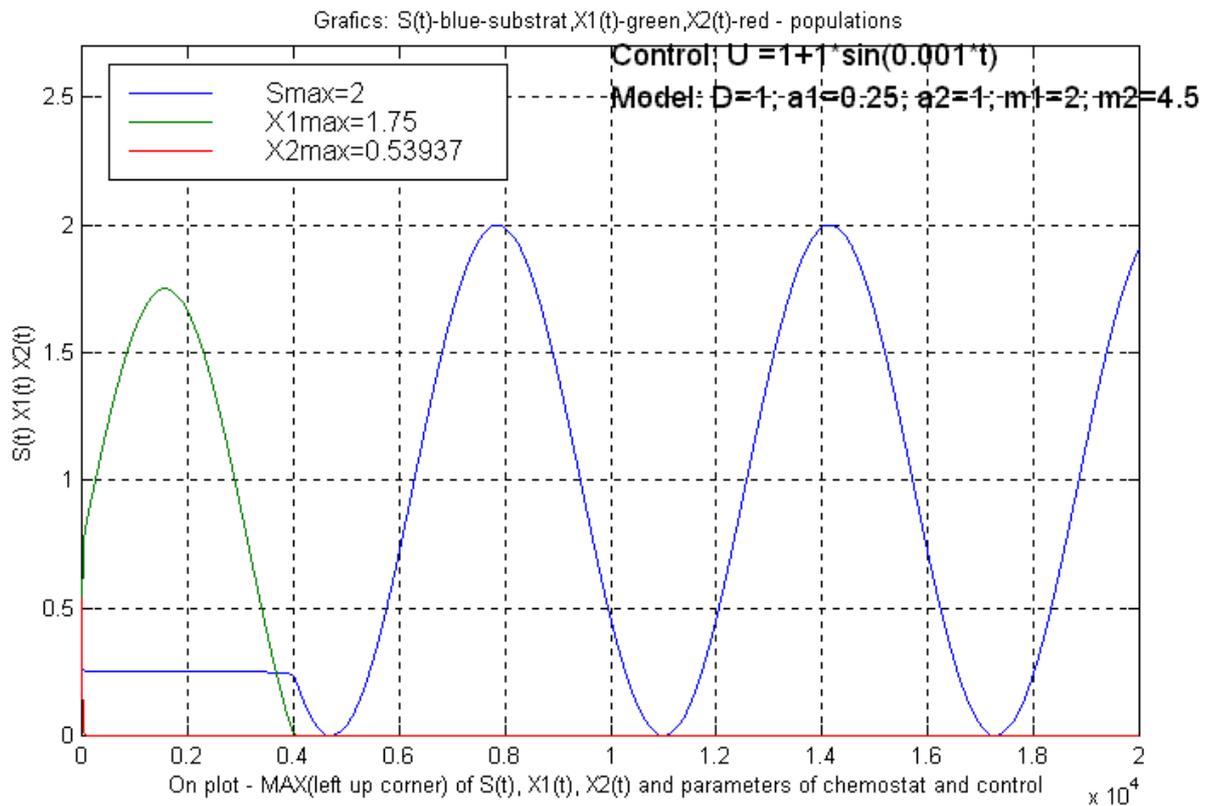


Рис.П5.2

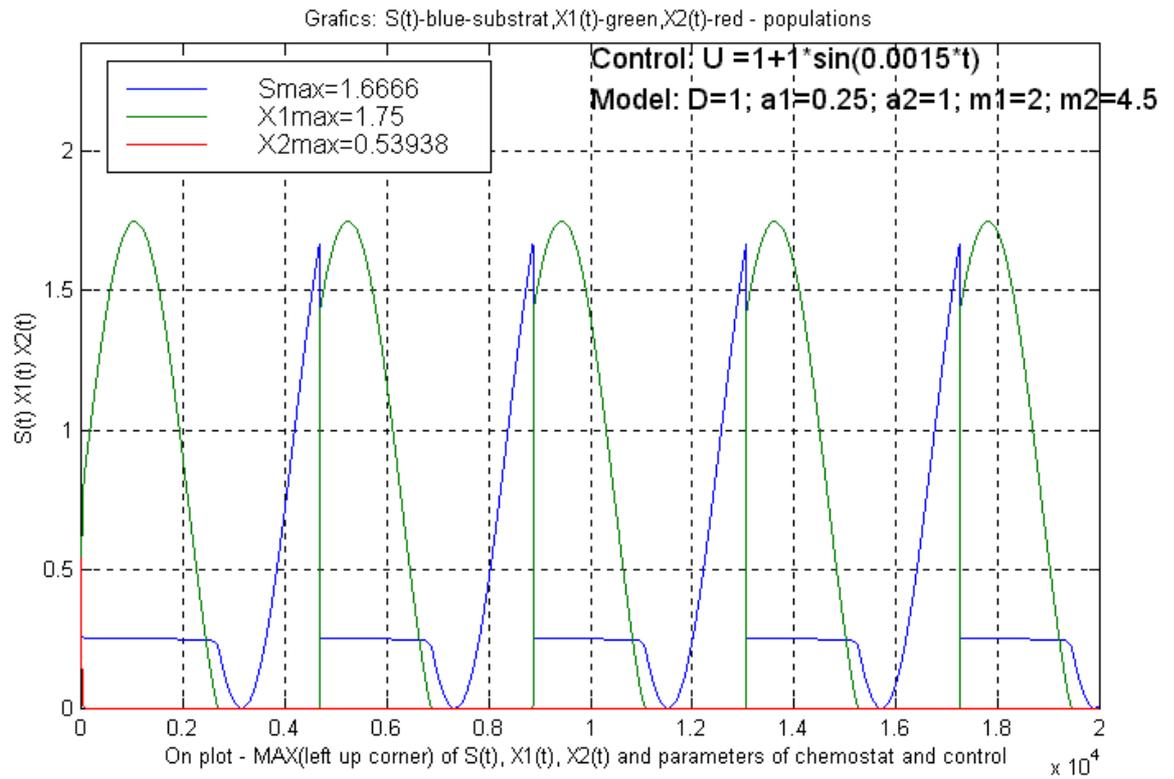


Рис.П6.1

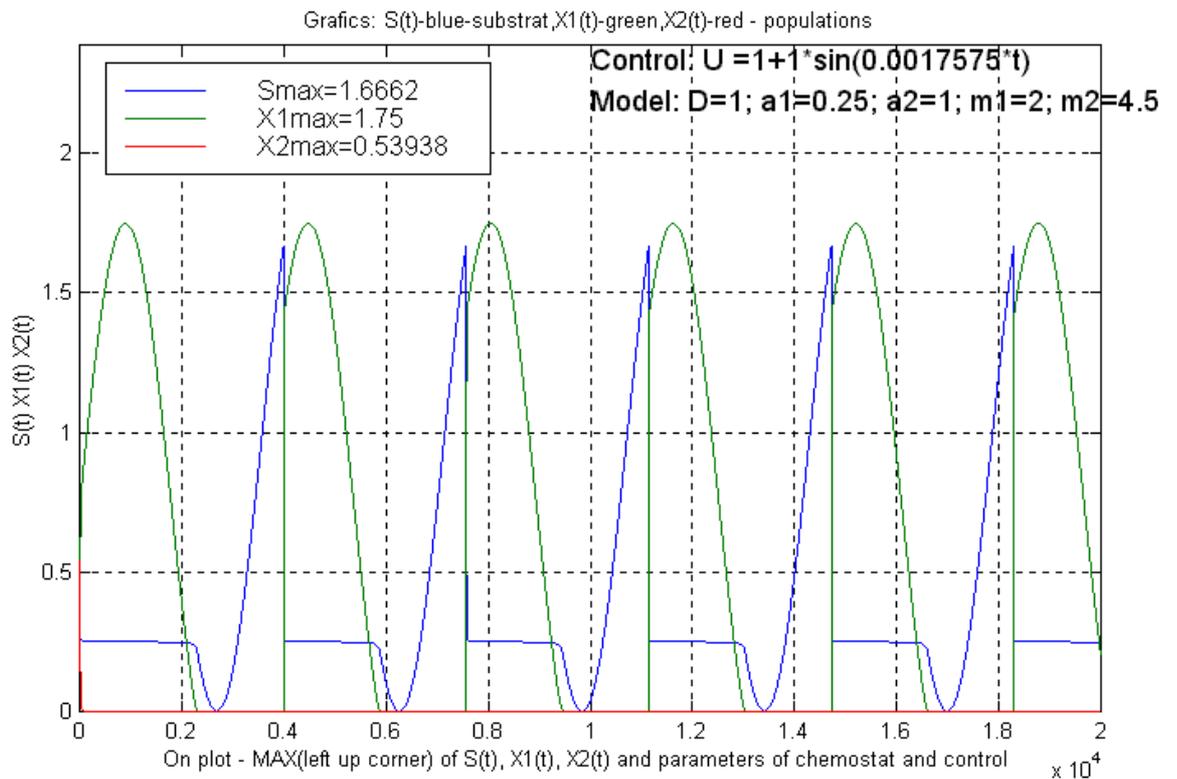


Рис.П6.2

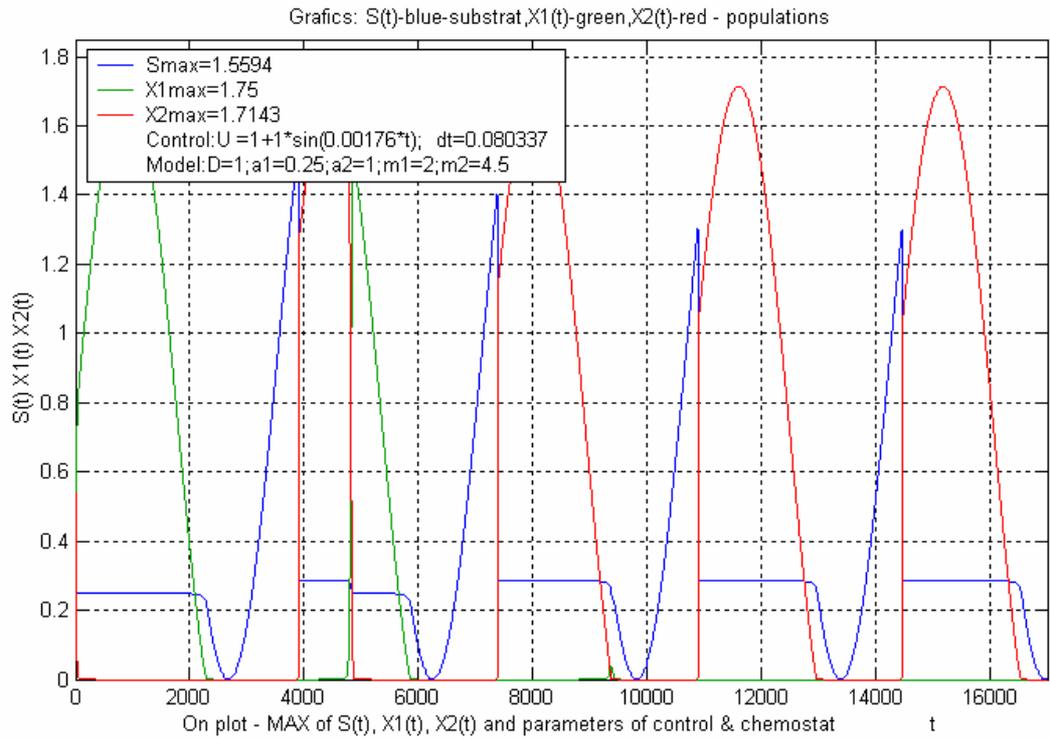


Рис. П7.1

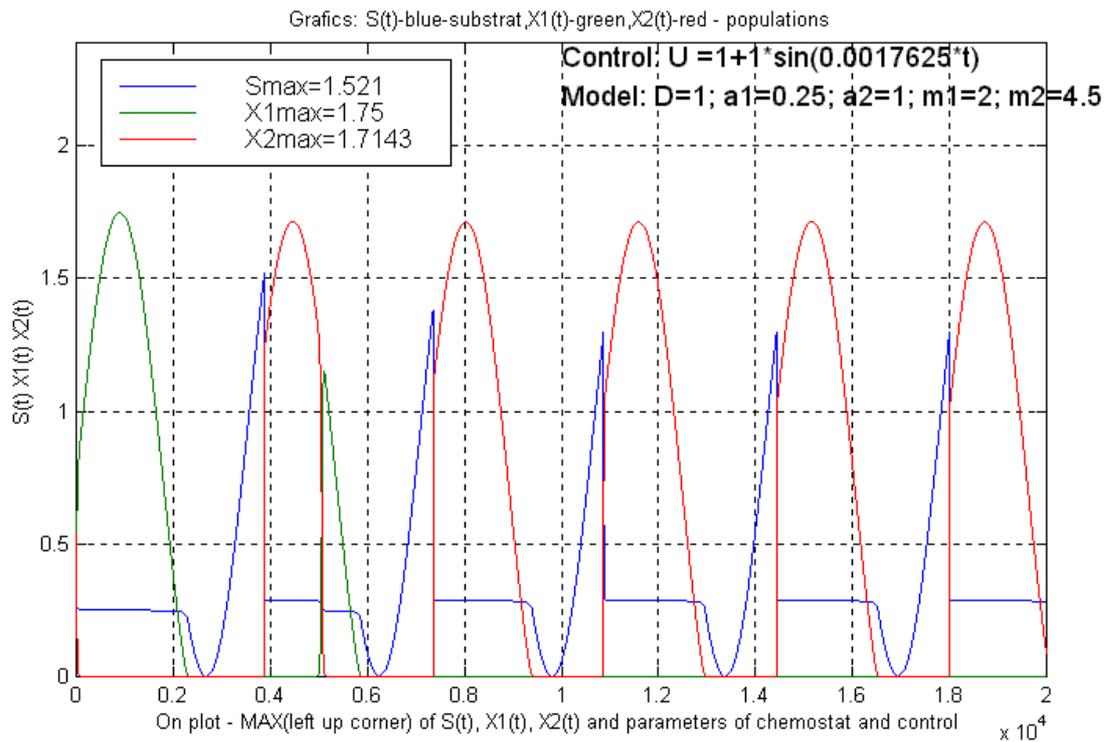


Рис.П7.2

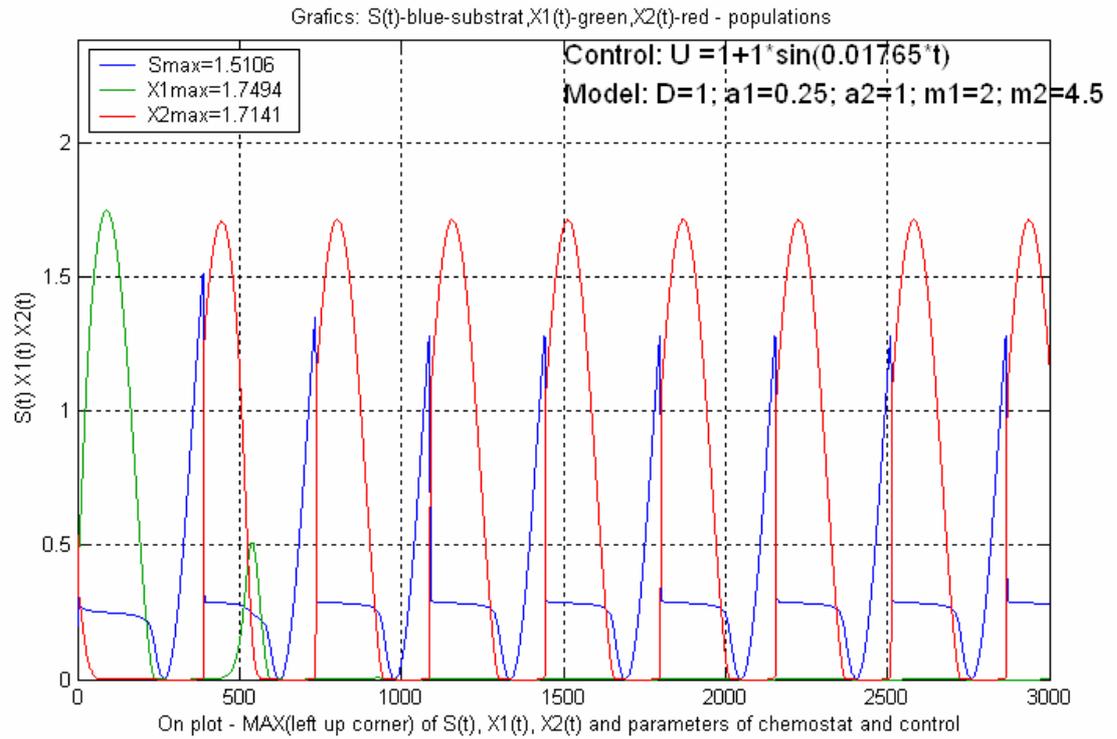


Рис. П8.1

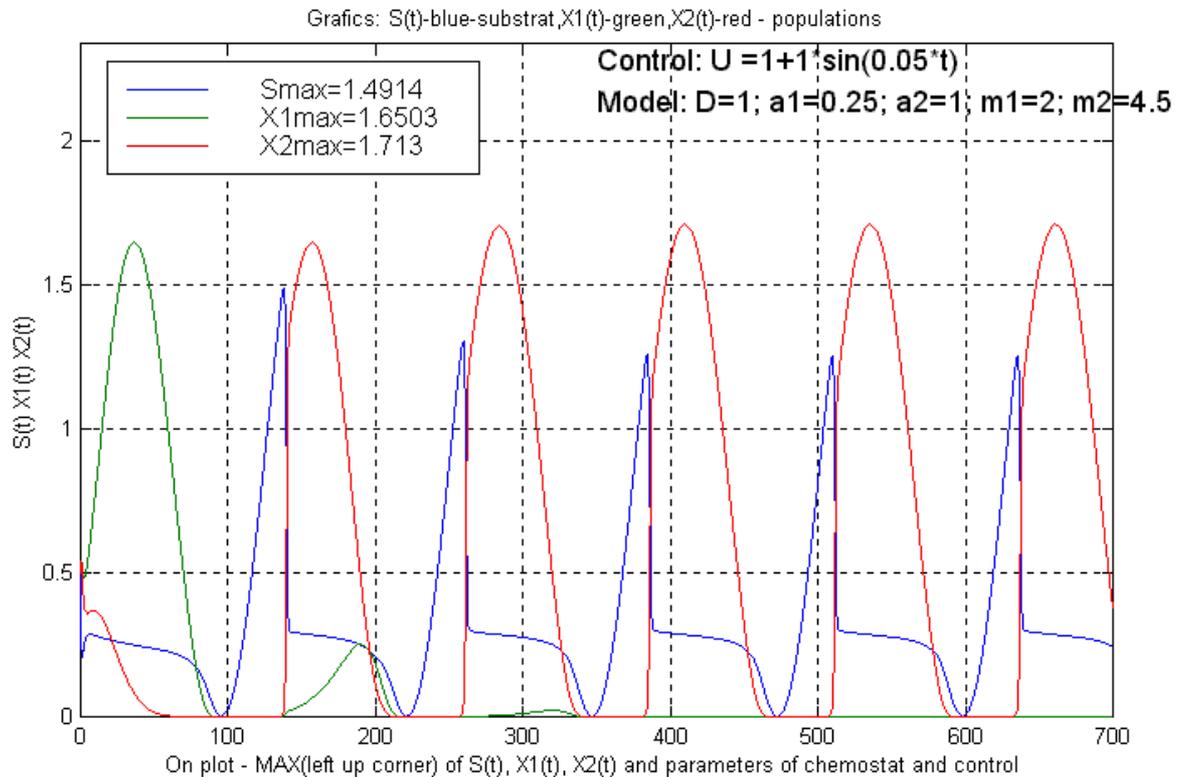


Рис. П8.2

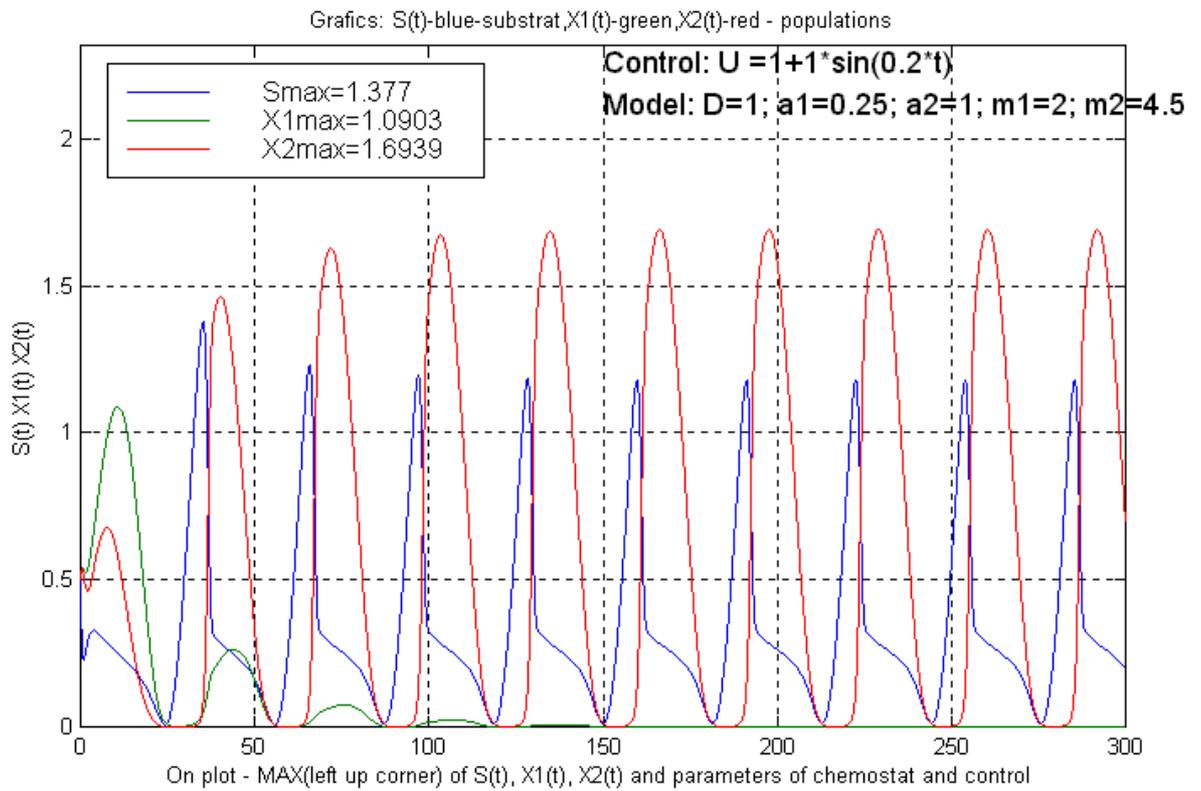


Рис П9.1

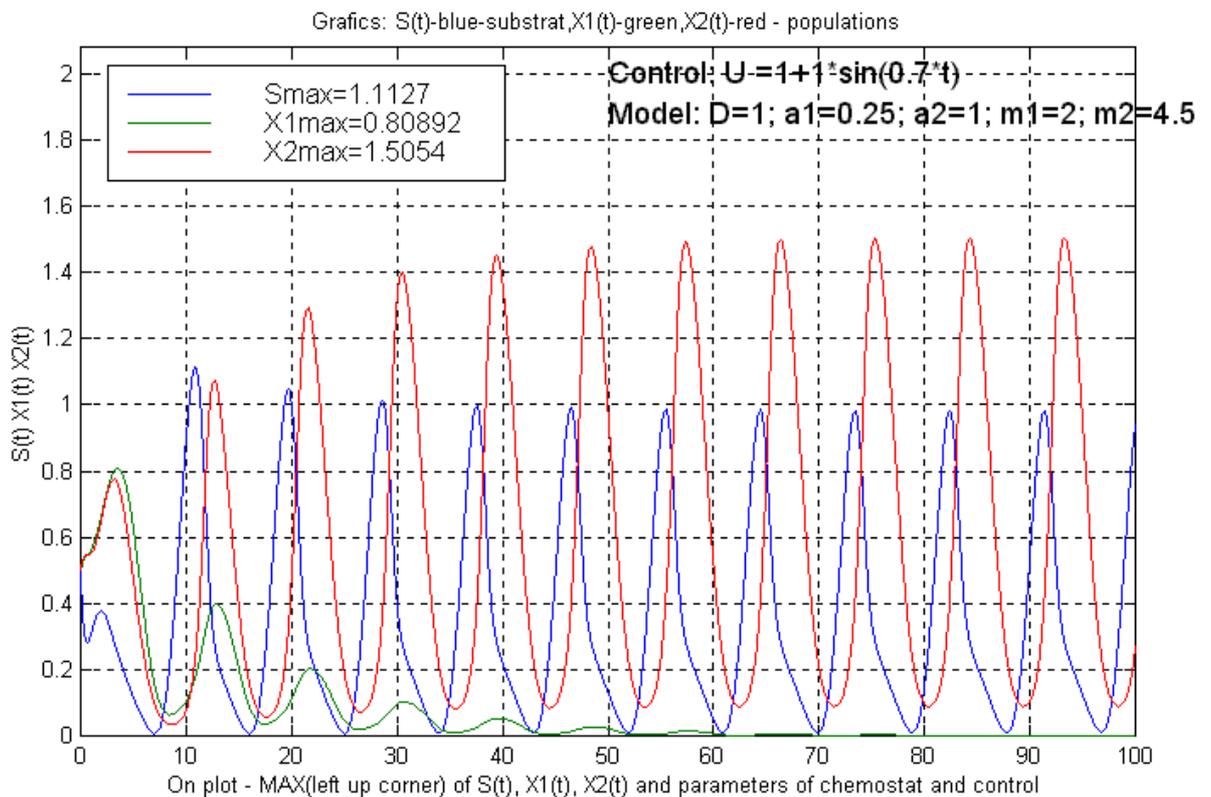


Рис. П9.2

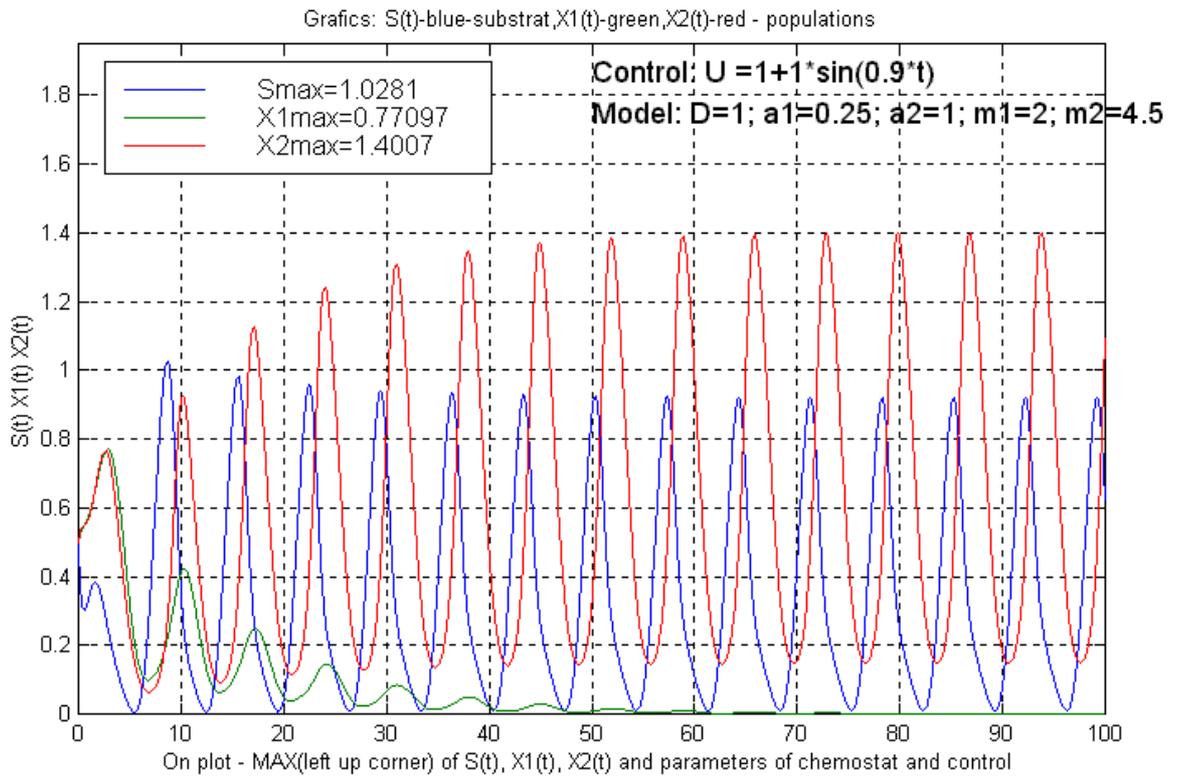


Рис. П10.1

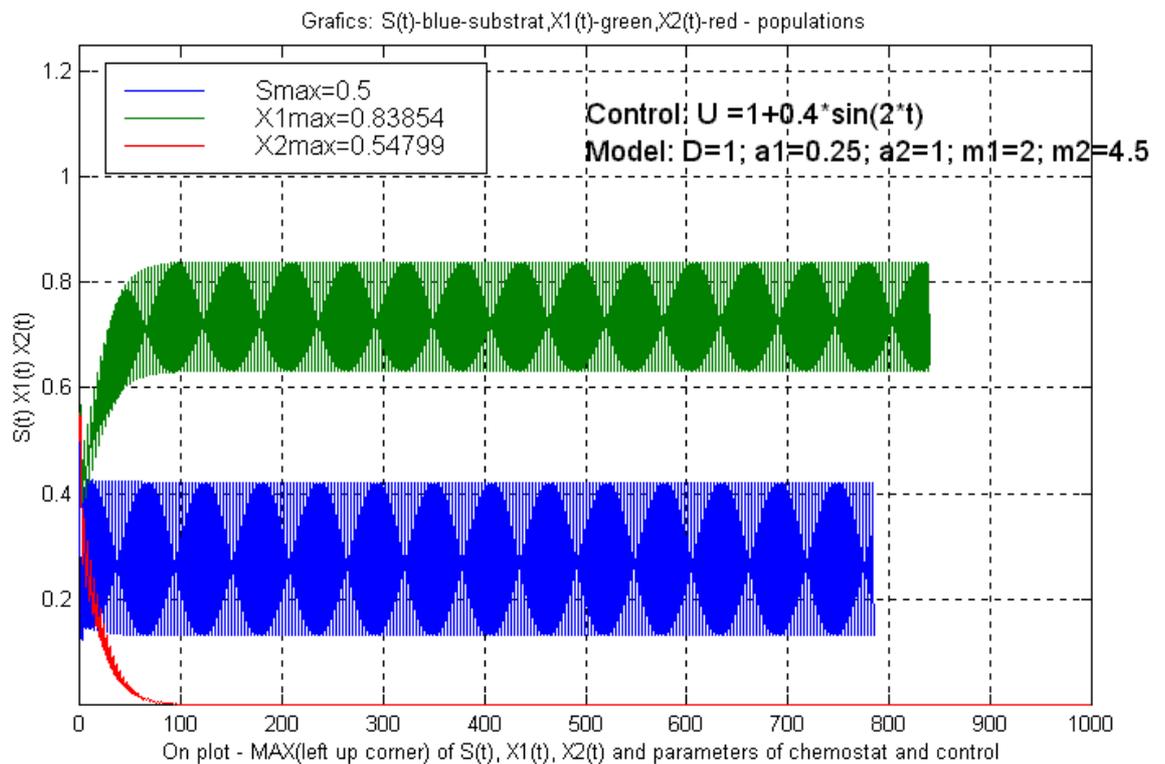


Рис. П10.2

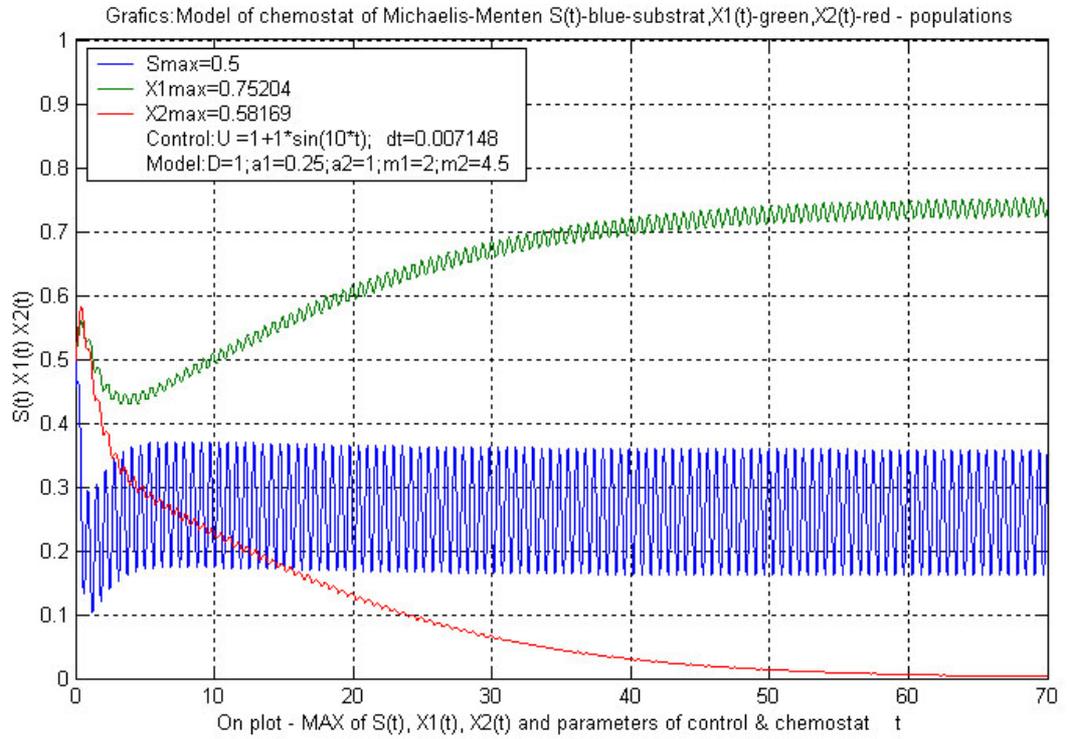


Рис. П11.1

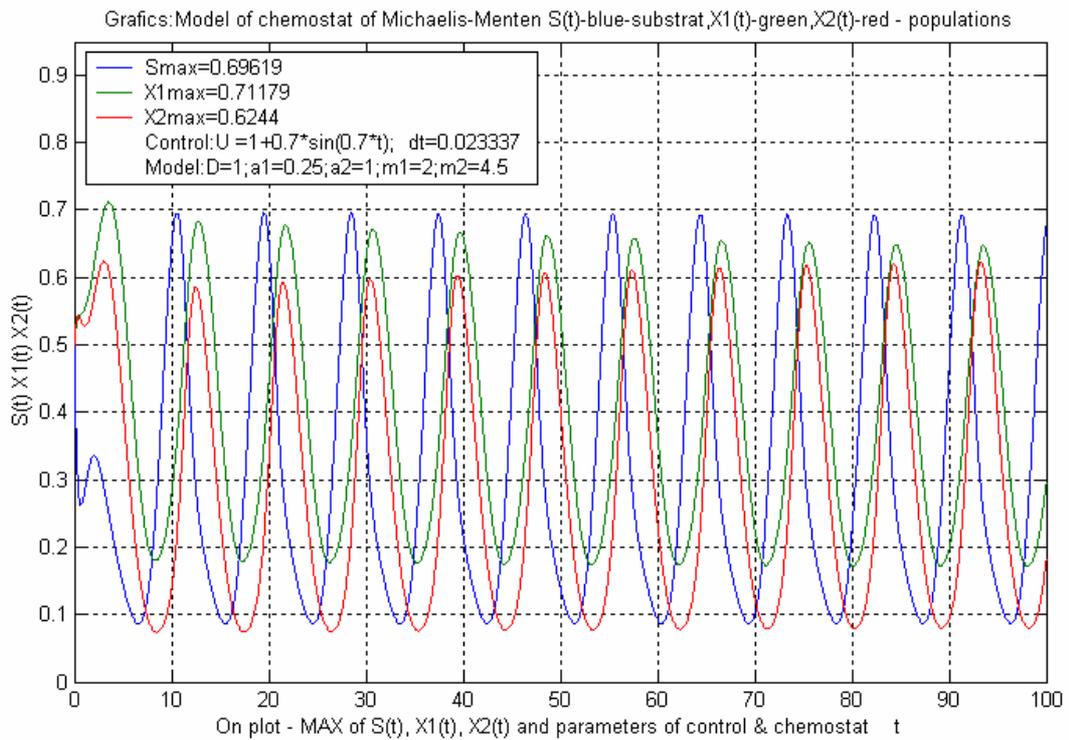


Рис. П11.2

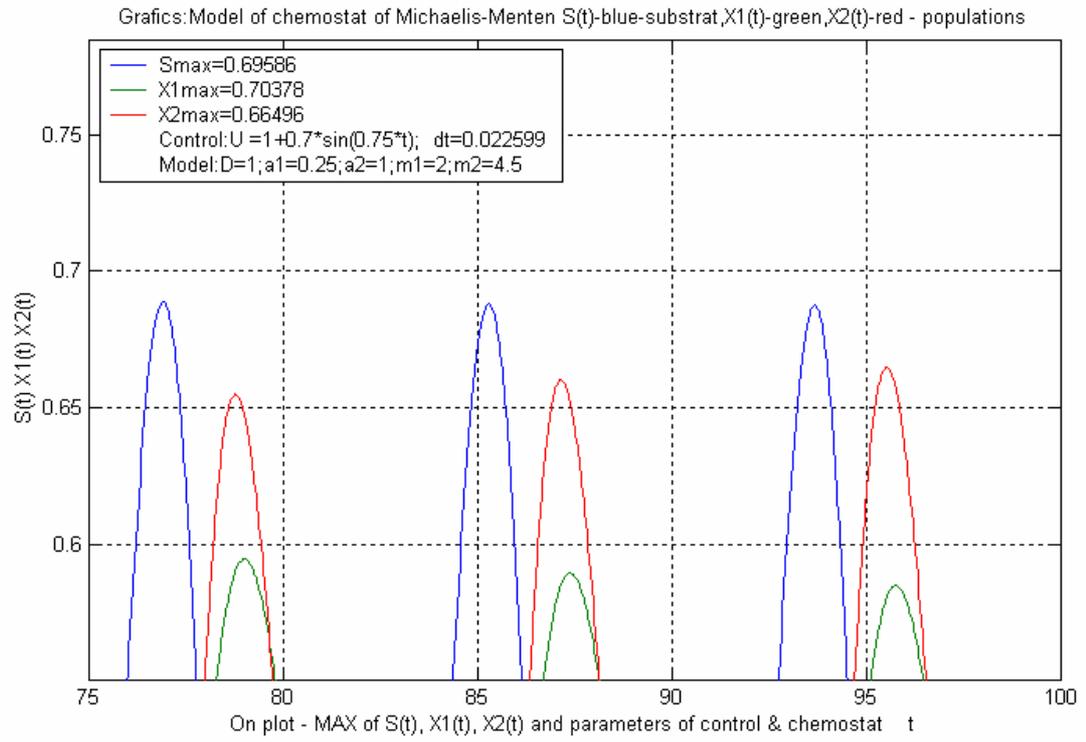


Рис. П12.1



Рис. П13.1

**БИБЛИОГРАФИЯ**

1. А. Д.Базыкин. Математическая биофизика взаимодействующих популяций. М., Наука, 1985;
2. Р. А. Полуэктов и др. Динамические модели экологических систем. Л.: Гидрометеиздат, 1980;
3. Б.Г. Заславский, Р. А. Полуэктов. Управление экологическими системами. М.: Наука, 1988;
4. Hsu S. B., Hubbell S., Waltman P. A mathematical theory for single-nutrient competition in continuous cultures of microorganisms, *SAM S. Appl. Math.* 32, 1977;
5. Bailey J. E., Ollis D. F. *Biochemical engineering fundamentals*. N. Y.: McGraw-Hill, 1977;
6. Butler G. J., Hsu S. B., Waltman P. *A mathematical model of the chemostat with periodic washout rate // SIAM J. Appl. Math.* 1985. V. 45. P. 435-449;
7. Butler G. J., Wolkowicz G. S. K. *A mathematical model of the chemostat with a general class of functions describing nutrient uptake // SIAM J. Appl. Math.* 1985. V. 45. P. 138-150;
8. Smith Hal L. *Competitive co-existence in an oscillating chemostat // SIAM J. Appl. Math.* 1981. V. 40. No. 1. P. 498-522;
9. Afanas'ev V. N., Kolmanovskii V. B., Nosov V. R. *Mathematical theory of control systems design*. Dordrecht: Kluwer Acad. Publ., 1996;
10. Smith H.L., Waltman P. *The theory of chemostat: dynamics of microbial competition*. Cambridge University Press, 1995;
11. Г.Е. Колосов, Д.В. Нежеметдинова. Журнал Автоматика и Телемеханика №1, 2000 «Исследование установившихся колебательных процессов в хемостате», 2000 г;
12. ГОСТ ССБТ 12.1.045-84 «Электростатические поля. Допустимые уровни на рабочих местах»;
13. ГОСТ 12.4.124-83 «Средства защиты от статического электричества»;
14. ГОСТ 12.0.003-86 «Опасные и вредные производственные факторы»;
15. ГОСТ 12.1.030-81 «Электробезопасность . Защитное заземление, зануление»;
16. Гигиенические требования к видеотерминалам и персональным ЭВМ и организация работы с ними (СанПиН 2.2.2.542-96);
17. Сибаров и др. Охрана труда на ВЦ. М. 1994;
18. Нормы радиационной безопасности НРБ 76/87.

## Интернет ресурсы

1. [http://www.ibp.psn.ru/Products/OKA01\\_R.htm](http://www.ibp.psn.ru/Products/OKA01_R.htm)
2. <http://www.techcare.ru/>
3. <http://users.kaluga.ru/webpublic/matlab/default.htm>
4. <http://www.mathworks.com/>
5. [http://www.cde.spbstu.ru/CD\\_ED/consulting/svs/consult\\_sinepol.html](http://www.cde.spbstu.ru/CD_ED/consulting/svs/consult_sinepol.html)
6. [http://www.riis.ru/PS/ode/theme\\_1/theme.html](http://www.riis.ru/PS/ode/theme_1/theme.html)
7. <http://www.exponenta.ru>
8. [http://www.np.edu.sg/~dept-bio/biochemical\\_engineering/lectures/bioferm3\\_main.htm](http://www.np.edu.sg/~dept-bio/biochemical_engineering/lectures/bioferm3_main.htm)
9. <http://www.cbtop.ru/matlab/index.htm>
10. <http://www.mapleapps.com/categories/science/biology/html/chemostat.html>
11. [www.rubrikon.ru](http://www.rubrikon.ru)
12. [www.krugosvet.ru](http://www.krugosvet.ru)
13. <http://www.imamod.ru/~vab/matmod/MatMod.htm>
14. <http://math.ras.ru/>
15. <http://www.srcc.msu.su/num-meth/>
16. [www.bioreactor.ru](http://www.bioreactor.ru)
17. <http://www.chemnet.ru/rus/teaching/eremin/1-2.html>