Биолог. журн. Армении, № 8.(43).1990 УДК 663:1.577.112.388.2

КРИТЕРИИ ВЫЯВЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ШТАММА-ПРОДУЦЕНТА *l*-ВАЛИНА

Л. С. КАЗАРЯН, К. Г. ВАРДАНЯН, В. Е. АКСЕНОВСКАЯ, Б. П. КАРАБЕКОВ

Научно-исследовательский технологический институт аминокислот, Ереван

Предложены критерии выявления активности штамма-продуцента l-валина, основанные на математической модели процесса биосинтеза данной аминокислоты.

[illegible]

Criteria for the evaluation of the *L*-valine producer activity is proposed based on the mathematical model of the biosynthesis process of this aminoacid.

Штамм-продуцент l-валина—математическая модель процесса биосинтеза.

В связи с тем, что в лабораторных экспериментах и в промышленности значения параметров процесса биосинтеза трудно поддерживать на фиксированных уровнях (они обычно изменяются в некоторых интервалах), то и предлагаемые критерии основаны соответственно не на фиксированных значениях параметров процесса биосинтеза, а на значениях, изменяющихся в пределах определяемых интервалов.

В предыдущем сообщении* были описаны условия проведения эксперимента. В частности, указывалось, что в зависимости от целей эксперимента в питательной среде варьировали концентрацию сахарозы (S_0), ростового фактора—изолейцина (J), а также изменяли условия аэрации (оценка по сульфитному числу—Q).

Ввиду того, что поддержание с высокой точностью уровня параметров процесса культивирования невозможно, то и определение активности штаммов-продуцентов по максимальному значению активности теряет смысл из-за изменения активности штамма-продуцента в пределах интервалов параметров культивирования. Следовательно, наиболее полно активность штамма-продуцента в пределах интервала изменения параметра культивирования $[x_a, x_b]$ будет отражать общая или интегральная активность штамма:

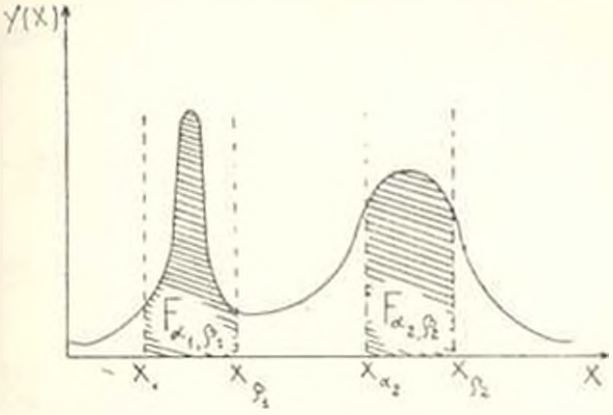
$$F_{a,b} = \int_{a}^{b} y(x)\,dx, \qquad (1)$$

где $y(x)$—функция активности штамма-продуцента от параметра культивирования x, изменяющегося в пределах x_a и x_b. Таким образом, в реальных условиях при выявлении оптимальных режимов культивирования с целью получения максимального урожая может возникнуть про-

* См. стр. 686.

диворечивая ситуация (рис.) между $y_1(x_1)$, $[x_{\alpha_1}, x_{\beta_1}] > y_{2\max}(x)$, $[x_{\alpha_2}, x_{\beta_2}]$ и $F_{\alpha_1-\beta_1} > F_{\alpha_2-\beta_2}$.

Если предположить, что вероятность принятия любого значения параметром x в интервалах $[x_{\alpha_1}, x_{\alpha_2}]$ и $[x_{\alpha_2}, x_{\beta_2}]$ одинакова, то очевидно, что режим культивирования в интервале $[x_{\alpha_1}, x_{\beta_1}]$ предпочтительнее (рис). Если же учесть, что при фиксированных значениях x=const,



Зависимость активности штамма-продуцента — y (x) от параметра культивирования x · $F_{\alpha_1-\beta_1}$, $F_{\alpha_2-\beta_2}$ — интегральная активность штамма-продуцента, соответственно в пределах интервалов $[x_{\alpha_1}, x_{\beta_1}]$ $[x_{\alpha_2}, x_{\beta_2}]$.

в реальных условиях достовернее y(x) отражать как вероятность распределения значений активности штамма—продуцента при определенном x=const, то в этом случае задача выявления активности штамма-продуцента усложняется.

В предыдущем сообщении была предложена математическая модель процесса биосинтеза l-валина изолейцинзависимым мутантом *B. flavum*. Математическая модель представляла собой ряд кинетических трехфакторных уравнений, описывающих основные физиологические параметры культивирования штамма-продуцента l-валина. Для определения интегральной активности параметров штамма-продуцента l-валина непрерывный случай (из-за высокой точности) предпочтительнее по сравнению с дискретным [1]. Ниже приводится процесс интегрирования функций, приведенных в модели процесса биосинтеза l-валина, который позволит вычислить в заданных интервалах интегралы функций, описывающих характеристики параметров *B. flavum*.

Интеграл функции зависимости сульфитного числа—Q от объема культуральной жидкости в колбе (M) равен

$$Q(M_1, M_2) = \int_{M_1}^{M_2} Q(M)\,dM = -\frac{e^{(a_1-M)\,a_2}}{a_2}\Bigg|_{M_1}^{M_2}, \qquad (2)$$

где $Q(M) = \exp(a_1 - M)\,a_2$, a_1 и a_2—коэффициенты.

Для вычисления интеграла зависимости оптической плотности (D) от концентрации изолейцина (J), сахара (S_0) в исходной питательной среде и сульфитного числа (Q) в пределах соответствующих интерва-

лов $[J_1, J_2]$, $[S_{01}, S_{02}]$ и $[Q_1, Q_2]$ необходимо проинтегрировать тройной интеграл:

$$D_{\substack{J_1 J_2,\ Q_1 Q_2 \\ S_{01} S_{02}}} = \int_{S_{01}}^{S_{02}} \int_{Q_1}^{Q_2} \int_{J_1}^{J_2} a_3 (a_4 + Q)\, J^{(a_5 + a_6 |a_7 - S_0|)}\, dS_0\, dQ\, dJ =$$

$$= \int_{S_{01}}^{S_{02}} \int_{Q_1}^{Q_2} a_3 (a_4 + Q) \frac{J_2^{(a_5 + a_6 |a_7 - S_0|) + 1} - J_1^{(a_5 + a_6 |a_7 - S_0|) + 1}}{a_5 + a_6 (a_7 - S_0) + 1}\, dS_0 dQ =$$

$$= \int_{S_{01}}^{S_{02}} \int_{Q_1}^{Q_2} a_3 (a_4 + Q)\, A dS_0 dQ = \int_{S_{01}}^{S_{02}} A \frac{a_3}{2} [Q_2 (2a_4 + Q_2) - Q_1 (2a_4 + Q_1)]\, dS_0 =$$

$$= \int_{S_{01}}^{S_{02}} AB dS_0. \qquad (3)$$

Далее обозначим через $u = (a_5 + a_6 |a_7 - S_0|) + 1$, получим $du = -a_6 dS_0$ при $S \leqslant a_7$ и $du = a_6 dS_0$ при $S_0 > a_7$, продолжая интегрирование:

$$\int_{S_{01}}^{S_{02}} AB dS_0 = \int_{S_{01}}^{a_7} AB dS_0 + \int_{a_7}^{S_{02}} AB dS_0 = - \int_{a_5 + a_6 (a_7 - S_{01}) + 1}^{a_5 + 1} \frac{AB}{a_6} du +$$

$$+ \int_{a_5 + 1}^{a_5 + a_6 (S_{02} - a_7) + 1} \frac{AB}{a_6} du = - \int_{a_5 + a_6 (a_7 - S_{01}) + 1}^{a_5 + 1} \frac{B}{a_6} \cdot \frac{J_2^u - J_1^u}{u} du + \int_{a_5 + 1}^{a_5 + a_6 (S_{02} - a_7) + 1} \frac{B}{a_6} \cdot \frac{J_2^u - J_1^u}{u} du =$$

$$= \int_{a_5 + a_6 (a_7 - S_{01}) + 1}^{a_5 + 1} \frac{B}{a_6} \left[\frac{J_1^u}{u} - \frac{J_2^u}{u} \right] du + \int_{a_5 + 1}^{a_5 + a_6 (S_{02} - a_7) + 1} \frac{B}{a_6} \left[\frac{J_2^u}{u} - \frac{J_1^u}{u} \right] du =$$

$$= \frac{B}{a_6} \left[\int_{a_5 + a_6 (a_7 - S_{01}) + 1}^{a_5 + 1} \frac{J_1^u}{u} du - \int_{a_5 + a_6 (a_7 - S_{01}) + 1}^{a_5 + 1} \frac{J_2^u}{u} du + \int_{a_5 + 1}^{a_5 + a_6 (S_{02} - a_7) + 1} \frac{J_2^u}{u} du + \right.$$

$$\left. + \int_{a_5 + 1}^{a_5 + a_6 (S_{02} - a_7) + 1} \frac{J_2^u}{u} du - \int_{a_5 + 1}^{a_5 + a_6 (S_{02} - a_7) + 1} \frac{J_1^u}{u} du \right].$$

Для дальнейшего решения интеграла покажем, как осуществляется вычисление интегралов типа:

$$\int_{u_1}^{u_2} \frac{J^u}{u} du = \ln(u) + \sum_{z=1}^{n} \frac{(J \cdot u)^z}{z \cdot z!} \Bigg|_{u_1}^{u_2}, \qquad (4)$$

где значение n берется в зависимости от необходимой величины точности вычислений интеграла, т. е. $\sum\limits_{z=n+1}^{\infty} \frac{(J \cdot u)^z}{z \cdot z!}$ не должно превышать

величину заданной точности. Интегрирование в данном случае (и ниже) осуществлялось с помощью таблицы интегралов**.

Для вычисления интеграла зависимости выхода валина от концентрации изолейцина (J), сахара (S_0) в исходной питательной среде и сульфитного числа (Q) в пределах соответствующих интервалов $[J_1, J_2]$, $[S_{01}, S_{02}]$ и $[Q_1, Q_2]$ необходимо проинтегрировать тройной интеграл:

$$V_{\substack{S_{01}\,S_{02}\\ J_1 J_2\\ Q_1\,Q_2}} = \int_{S_{01}}^{S_{02}}\int_{J_1}^{J_2}\int_{Q_1}^{Q_2} \frac{a_{10}^2}{a_{14}}\left[a_8 S_0 - a_7 (a_6 - S_0)^4\right](a_{12} J - a_{13} J^2)\, dS_0 dJ dQ =$$

$$= \frac{(Q_2^2 - Q_1^2)\cdot a_{10}^2}{2 a_{14}} \int_{S_{01}}^{S_{02}}\int_{J_1}^{J_2} \left[a_8 \cdot S_0 - a_7 (a_6 \cdot S_0)^4\right](a_{12} J - a_{13} J^2)\, dS_0 dJ =$$

$$= \frac{(Q_2^2 - Q_1^2)\cdot a_{10}^2}{2 a_{14}} \cdot \left[a_{12}\left(\frac{J_2^2 - J_1^2}{2}\right) - a_{13}\left(\frac{J_2^3 - J_1^3}{3}\right)\right] \int_{S_{01}}^{S_{02}} \left[a_8 \cdot S_0 - a_7 (a_6 \cdot S_0)^4\right] dS_0 =$$

$$= \frac{(Q_2^2 - Q_1^2)^2 \cdot a_8 \cdot a_{10}}{2 a_{14}} \left| a_{12}\left(\frac{J_2^2 - J_1^2}{2}\right) - a_{13}\left(\frac{J_2^3 - J_1^3}{3}\right)\right| \times$$

$$\times \int_{S_{01}}^{S_{02}} \left[a_8 \cdot S_0 - a_7 (a_6 \cdot S_0)^4\right] dS_0 = \frac{(Q_2^2 - Q_1^2)\cdot a_8 \cdot a_{10}}{2 a_{14}} \left| \frac{a_{12}(J_2^2 - J_1^2)}{2} - \right.$$

$$\left. - \frac{a_{13}(J_2^3 - J_1^3)}{3} \right| \left| \frac{S_{02}^2 - S_{01}^2}{2} - \frac{a_7^3 \cdot a_9}{5}\left(S_{02}^5 - S_{01}^5\right) \right|. \qquad (5)$$

Интегральное значение концентрации остаточной сахарозы S_k в зависимости от концентрации сахарозы в исходной питательной среде в пределах интервала $[S_{01}, S_{02}]$ определяется вычислением интеграла:

$$S_k(S_{01}, S_{02}) = \int_{S_{01}}^{S_{02}} a_{12}\left[(\exp a_{16} \cdot S_0) - 1\right] dS_0 = a_{12}\left| \frac{1}{a_{16}}(\exp a_{16} \cdot S_{02} - \right.$$

$$\left. - \exp a_{16} S_{01}) - S_{02} + S_{01} \right|. \qquad (6)$$

Для вычисления интегрального значения концентрации остаточной сахарозы в зависимости от концентрации изолейцина (J), сахара (S_0) и сульфитного числа необходимо проинтегрировать тройной интеграл:

$$S_{k\left(\substack{J_1 J_2\\ Q_1 Q_2\\ S_{01} S_{02}}\right)} = \int_{J_1}^{J_2}\int_{Q_1}^{Q_2}\int_{S_{01}}^{S_{02}} a_{12}\left| \frac{a_{11}}{a_{11} + (a_{10} \cdot J)^2} - a_{13} J - (a_{10} - J)\left(\frac{a_{11} - Q}{a_{11}}\right) - \right.$$

$$\left. - a_{11} J (a_{11} - S_0) \right| dJ dQ dS_0 = \int_{J_1}^{J_2}\int_{Q_1}^{Q_2} a_{12}\left| \frac{a_{11}}{a_{11} + (a_{10} \cdot J)^2}(S_{02} - S_{01}) + a_{12}\left(S_{02} - S_{01}\right) - \right.$$

** *Двайт Г. Б.* Таблицы интегралов и другие математические формулы. М., 1973.

$$-(a_{20}-J)\left(\frac{a_{14}-Q}{a_{14}}\right)^{3}(S_{02}-S_{01})-a_{21}a_{22}J(S_{02}-S_{01})+$$

$$+a_{21}J\left(\frac{S_{02}^{2}-S_{01}^{2}}{2}\right)\Bigg|\,dJdQ=\int_{J_1}^{J_2}a_{18}\Bigg|\frac{a_{13}}{a_{12}+(a_{18}\cdot J)^{2}}(S_{02}-S_{01})(Q_2-Q_1)+$$

$$-a_{19}J(S_{02}-S_{01})(Q_2-Q_1)-a_{21}a_{22}J(S_{02}-S_{01})(Q_2-Q_1)+$$

$$+a_{21}J\left(\frac{S_{02}^{2}-S_{01}^{2}}{2}\right)(Q_2-Q_1)-\frac{(a_{20}-J)(S_{02}-S_{01})}{a_{14}}\int_{Q_1}^{Q_2}a_{14}-Q\,dQ\Bigg|\,dJ=$$

$$=a_{16}\Bigg[a_{13}(S_{02}-S_{01})(Q_2-Q_1)\cdot\frac{1}{\sqrt{a_{17}}}\left(\operatorname{arctg}\frac{a_{18}J_2}{\sqrt{a_{17}}}-\operatorname{arctg}\frac{a_{18}J_1}{\sqrt{a_{17}}}\right)+$$

$$+a_{19}(S_{02}-S_{01})(Q_2-Q_1)\frac{(J_2^2-J_1^2)}{2}-a_{21}a_{22}(S_{02}-S_{01})(Q_2-Q_1)\frac{(J_2^2-J_1^2)}{2}+$$

$$+a_{21}\frac{(S_{02}^2-S_{01}^2)}{2}(Q_2-Q_1)\frac{(J_2^2-J_1^2)}{2}-a_{20}(S_{02}-S_{01})(Q_2-Q_1)(J_2-J_1)+$$

$$+(S_{02}-S_{01})(Q_2-Q_1)\left(\frac{J_2-J_1}{2}\right)-\frac{Q_2^2-Q_1^2}{2a_{14}}(J_2-J_1)\Bigg]. \qquad (7)$$

А для вычисления интеграла зависимости выхода сопутствующей аминокислоты—аланина (А) от концентрации сахарозы в исходной питательной среде следует проинтегрировать интеграл:

$$A(S_{01},S_{02})=\int_{S_{01}}^{S_{02}}\frac{a_{23}\left(\frac{S_0-a_9}{a_{24}}\right)^{4}}{a_{23}+\left(\frac{S_0-a_9}{a_{24}}\right)^{4}}dS_0=$$

$$=-a_{23}\int_{S_{01}}^{S_{02}}\left(1-\frac{a_{23}a_{24}^{4}}{a_{23}a_{24}^{4}+(S_0-a_{11})^{4}}\right)dS_0=-a_{23}(S_{02}-S_{01})+$$

$$+a_{23}^{1/4}a_{24}\left\{\frac{1}{4}\ln\left|\frac{a_{23}^{1/4}\cdot a_{24}+(S_{02}-a_9)}{a_{23}^{1/4}\cdot a_{24}-(S_{02}-a_9)}\right|+\frac{1}{2}\operatorname{arctg}\frac{S_{02}-a_9}{a_{23}^{1/4}\cdot a_{24}^{3}}-\right.$$

$$\left.-\frac{1}{4}\ln\left|\frac{a_{23}^{1/4}\cdot a_{24}+(S_{01}-a_9)}{a_{23}^{1/4}\cdot a_{24}-(S_{01}-a_9)}\right|-\frac{1}{2}\operatorname{arctg}\frac{S_{01}-a_9}{a_{23}^{3/4}\cdot a_{24}^{3}}\right\}.$$

Значения коэффициентов модели, записанные в безразмерной форме, приведены ниже:

$a_1=45$	$a_{10}=100$	$a_{19}=0{,}4$
$a_2=0{,}03332$	$a_{11}=32{,}1837$	$a_{20}=0{,}25$
$a_3=0{,}1$	$a_{12}=2{,}6$	$a_{21}=0{,}32$
$a_4=5{,}5$	$a_{13}=4{,}25$	$a_{22}=15$
$a_5=0{,}325$	$a_{14}=2{,}7182$	$a_{23}=7{,}5$
$a_6=0{,}025$	$a_{15}=0{,}0743$	$a_{24}=4$
$a_7=13$	$a_{16}=0{,}24$	
$a_8=0{,}0263$	$a_{17}=5$	
$a_9=3$	$a_{18}=10$	

Используя вышеприведенные интегралы и зная интервалы

$$[Q_1, Q_2], [J_1, J_2] \text{ и } [S_{01}, S_{02}],$$

(где $Q_1 = \overline{Q} - \nu\overline{Q}$, $Q_2 = \overline{Q} + \nu\overline{Q}$; $J_1 = \overline{J} - \varphi\overline{J}$, $J_2 = \overline{J} + \varphi\overline{J}$; $S_{01} = \overline{S}_0 - \omega\overline{S}_0$, $S_{02} = \overline{S}_0 - \omega S_0$; ν, φ, $\omega < 1$), можно предварительно по отношениям (3), (5) и (7) определить значения выходных параметров культивирования D, V, S_k, как в лабораторных, так и в производственных условиях.

Если $f(x_1, x_2, ..., x_n)$, где n—мерная непрерывная функция активности штамма-продуцента, интегральное значение активности для непрерывного случая можно выразить следующим образом:

$$AK\begin{pmatrix} X_{1,1}\ X_{1,2} \\ X_{2,1}\ X_{2,2} \\ \vdots\ \vdots \\ X_{n,1}\ X_{n,2} \end{pmatrix} = \int_{x_{n,1}}^{x_{n,2}} \cdots \int_{x_{2,1}}^{x_{2,2}} \int_{x_{1,1}}^{x_{1,2}} f(x_1, x_2, \cdots, x_n)\, dx_1 dx_2, \cdots, dx_n. \quad (9)$$

Определение интегрального значения активности штамма-продуцента целесообразно особенно в тех случаях, когда $f(x_1, x_2, ..., x_n)$ не монотонна (скачкообразна или с резкими перепадами), а параметры культивирования $X_1, X_2, ..., X_n$ не удается поддерживать в узких интервалах.

Поступило 28 IV 1990 г.

Биолог. журн. Армении, № 8 (43) 1990 УДК 613.2 (479.25)

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СРЕДНЕСУТОЧНОГО НАБОРА ПИЩЕПРОДУКТОВ СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ РАЙОНОВ АРМЕНИИ

П. А. БАКАЛЯН, О. А. АНТОНЯН, Р. Л. МАТЕВОСЯН, Л. Г. ОГАНЕСЯН

Ереванский медицинский институт, кафедра гигиены санитарно-гигиенического факультета

Анкетно-опросным методом изучено фактическое питание сельского населения девяти районов Армении. Установлена несбалансированность питания и необходимость рационализации его структуры.

Անկետա-հարցումային եղանակով ուսումնասիրված է 22 ինը շրջանների գյուղական բնակչության փաստական սնունդը։

Հաստատված է գյուղական բնակչության սննդի կառուցվածքի անհամապատասխանություններ և նրա ռացիոնալիզացիայի անհրաժեշտություններ։

By means of questionnaire the factual nutrition of the village population of nine regions of Armenia is studied.

A disbalance of the structure of nutrition and the necessity of its rationalization is established.