

# 不同条件下微生物生长的计算机数学建模

陈南瞳 191220008

(南京大学 计算机科学与技术系, 江苏 南京 210023)

E-mail: Australcnt@gmail.com

**摘 要:** 微生物生长一直是生物学中一直被重点关注的话题, 在生活的各个领域无不和微生物打交道, 因此研究微生物生长规律成为了人们的研究热点, 而计算机数学建模又为该领域提供了方便高效的研究手段, 极大的推动了该领域研究的进展。本文系统介绍了不同条件下微生物生长的计算机数学建模方法: 培养系统中的建模 (包括三种不同培养方式的生长模型), 自然条件下的建模模型 (包括宏观和微观下的生长模型) 和灭活之后的建模 (包括三种层级的模型); 最后本文还介绍了机器学习在微生物生长建模中的运用和前景。

**关键词:** 计算机数学建模; 微生物生长模型; 微生物灭活模型; 机器学习

微生物在我们生活的世界中无处不在, 由于我们肉眼无法直接捕捉到它们, 因而往往忽略了他们的存在。实际上, 微生物在我们世界中的各方各面都起到了无可替代的作用, 看似渺小、可有可无, 但在我们诸多的领域中, 如工业、医学、食品……微生物都能带来巨大的效益或具有极大的研究价值。

正是因为微生物的重要性, 我们对于微生物生长的规律格外感兴趣, 研究微生物生长的规律对于我们在不同场景下控制微生物的数量有着莫大的帮助。经过我们长年来的研究, 我们发现有许多因素能够影响微生物的生长趋势, 因此我们可以对微生物的生长进行多种计算机数学建模, 通过庞大的数据, 归纳出微生物不同条件下的生长规律, 进而辅助我们的生产和研究。

本文的分为以下几个板块进行介绍: 第一节介绍微生物生长在计算机数学建模中的研究现状; 在第二节中, 我们具体介绍了三种不同条件下的微生物生长模型, 并对其进行简单的原理阐释和代码实现; 之后第三节介绍了机器学习在微生物生长建模中的运用; 最后第四节对全文进行了一个总结。

## 1 微生物生长计算机数学建模的研究现状

在工业和医学领域, 微生物都对其生产或研究起到关键性的作用和影响, 而研究其生长曲线的特征对了解和利用微生物具有非常重要的指导意义。

生长曲线的分析通常是利用数学建模来拟合微生物生长, 估计出微生物生长的各种参数, 并以此研究微生物的生长规律。研究发现, 相同的微生物在不同的环境下的生长趋势不尽相同, 即使环境相同, 种群的大小也会产生生长差异, 因此在分析过程中需要根据不同的条件, 设置不同的参数, 改进已有的数学模型或者开发出新模型, 进一步优化分析方法, 筛选并获得有意义的生物学相关性的差异。此外, 由于近几年人工智能的发展, 使得机器学习算法被广泛应用于科学研究的多个领域, 特别是生物学范畴的多个研究方向。本文讨论了微生物生长

的关键模型构建，在面临微生物固有复杂性的挑战下，定量方法在微生物学具有预测的价值。

## 2 微生物在空间均匀环境中的生长

微生物在不同的条件下呈现出不同的生长趋势，在本节中，我将选取三种典型的条件设置进行介绍：培养系统中生长，自然条件下生长和灭活之后的生长。在每种条件下，又可以根据具体情况分为若干种模型，我将一一进行原理的阐释和模型的展示。

### 2.1 微生物培养系统生长模型

在实验室里，细菌往往在混合均匀的液体悬浮液中生长。这里我们简要概述了所设计的典型实验技术和用来描述种群动态的方程。

#### 2.1.1 分批培养 (batch culture) 生长模型

图1说明了“分批培养”生长实验的典型装置。将少量的细菌接种到装有液体营养的摇匀容器中，在一天的时间内，测量细菌的密度  $n(t)$ （通常通过测定悬浮液的浑浊度），并将结果绘制为时间  $t$  的函数。结果如图2所示，这些“增长曲线”有一个特征形状：初始阶段（称为滞后阶段），在这一阶段没有任何增长，随后是指数增长的时期（成为指数阶段），然后是一个放缓并最终停止的时期（成为稳定阶段）。一般来说，滞后阶段的产生是因为细菌需要适应液体介质（通常是在不同条件下储存的啤酒），而稳定阶段发生在群体耗尽其营养供应或积累废物时。然而，在滞后和稳定阶段发生的细节仍然是一个活跃的研究主题 [1,2]。

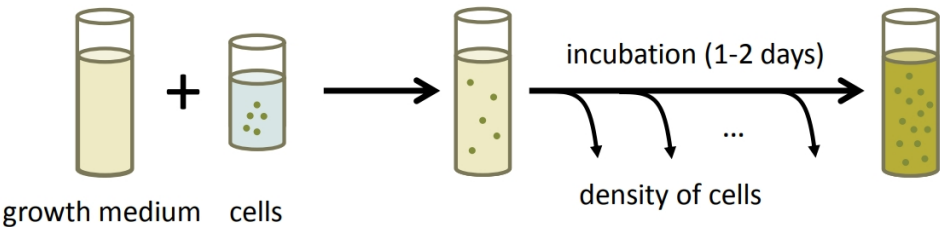


图1 分批培养装置

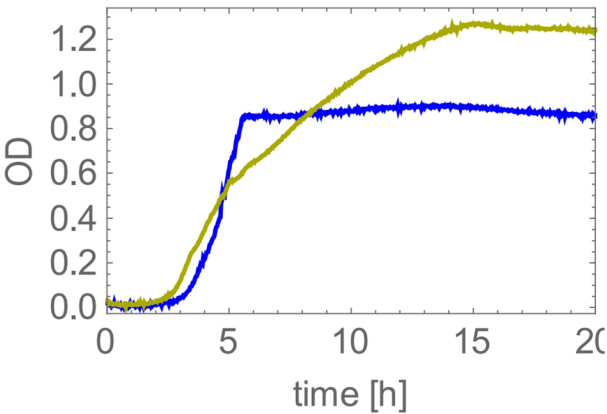


图2 细菌增长曲线

可以用简单的方程来描述分批培养生长实验的结果。假设一开始的营养是无限的，细菌种群的动态可以被建模为

$$\frac{dN(t)}{dt} = rN(t), \quad (1)$$

其中  $N(t)$  为  $t$  时可的细菌数量， $r$  为每个细菌的复制速率。Eq.(1) 预测了细菌数量呈指数增长

$$N(t) = e^{rt} N(0) = 2^{t/T} N(0), \quad (2)$$

其中  $T = \ln 2/r$  为倍增时间，定义为  $N(t+T) = 2N(t)$ 。对于大肠杆菌，在最佳条件下（37°C 的富营养肉汤）， $T \approx 20min$  时，有  $r \approx 2.1h^{-1}$ 。Eq.(1) 适用于相对较大的种群（远多于1000个细胞时）。对于较小的种群，重要的是要考虑复制不是一个连续的过程，而是可能作为同步的离散事件发生的。在某些情况下，用种群的总生物量作为动态变量可能比用细菌的数量  $N$  更方便。总生物量服从 Eq.(1)，但它是一个连续的量，不受离散细胞分裂事件的影响 [3]。

Eq.(1) 为细菌种群的指数增长阶段提供了一个很好的模型，如图3所示。

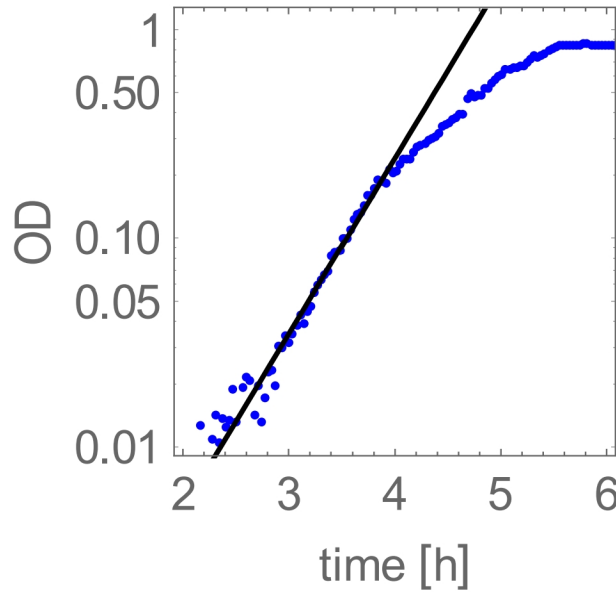


图3 细菌增长简单曲线

然而，它并没有捕捉到稳定阶段的转变，即种群达到饱和。捕获这种饱和的一个简单方法是使用 logistic 增长方程 [4]

$$\frac{dN}{dt} = rN(1 - N/K), \quad (3)$$

其中， $K$  为最大种群规模（或承载能力），当  $N$  变大时， $1 - N/K$  项降低了有效增长率，模拟了养分消耗或有毒废物累积的影响。Eq.(3) 的解， $N(t) = N(0)e^{rt}/[1 + (N(0)/K)(e^{rt} - 1)]$ ，确实是饱和的，如图4所示。该模型与简单营养介质中的生长曲线非常吻合。

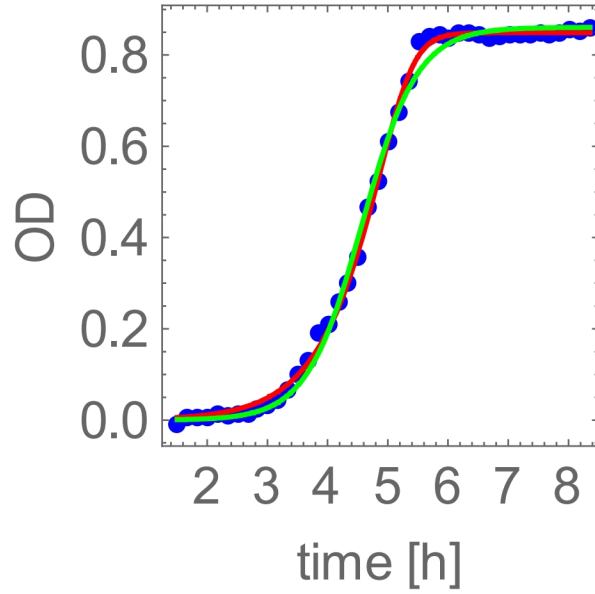


图4 细菌增长logistic曲线

通过将营养物质的动态明确地包括在方程中，饱和的种群增长也可以用一种生物学上更一致的方式来模拟。细菌种群营养浓度依赖性生长的经典方程为

$$\frac{dN}{dt} = \left( \frac{r_{max}s}{K_s + s} \right) N, \quad (4)$$

其中， $s$  为营养物质浓度， $r_{max}$  为每个细胞生长速率的最大值， $K_s$  为生长速率达到最大值一半时的营养物质浓度。在 Eq.(4) 中，每个细胞的生长速率用“Monod 函数”来描述 [5]

$$g(s) = r_{max}s / (K_s + s), \quad (5)$$

当营养浓度较低时，它线性地依赖于营养浓度  $s$ ，但也与营养无关，这抓住了一个事实，即对于高营养浓度，生长收到细菌吸收和使用营养的能力的限制，而不是受到环境中是否有可用的营养的限制。Eq.(4) 必须与养分浓度的动态方程相结合

$$\frac{ds}{dt} = -\gamma \left( \frac{r_{max}s}{K_s + s} \right) N, \quad (6)$$

其中  $\gamma$  是分裂系数，描述分裂出一个细菌所消耗的营养物质的单位数（除以体积）。

Eq.(4) 和 Eq.(6) 的数值解预测细菌种群大小随着营养物质的耗尽而饱和。该解与实验数据吻合良好，但通常并不比 logistic 增长方程 Eq.(3) 的解好很多。

### 2.1.2 恒化培养 (chemostat) 生长模型

图1所示的分批培养装置并不是进行混合均匀的细菌生长实验的唯一方法。另一种方法是使用恒化器：一种混合良好的容器，在该容器中，新鲜营养的培养基以恒定的速率从营养池中获取供给，容器中的物质（细菌和废培养基）以相同的速率去除，以保持体积恒定。在恒化器中，一个达到稳定的种群，其中细菌复制的速率将与细菌被清除的速率相匹配。

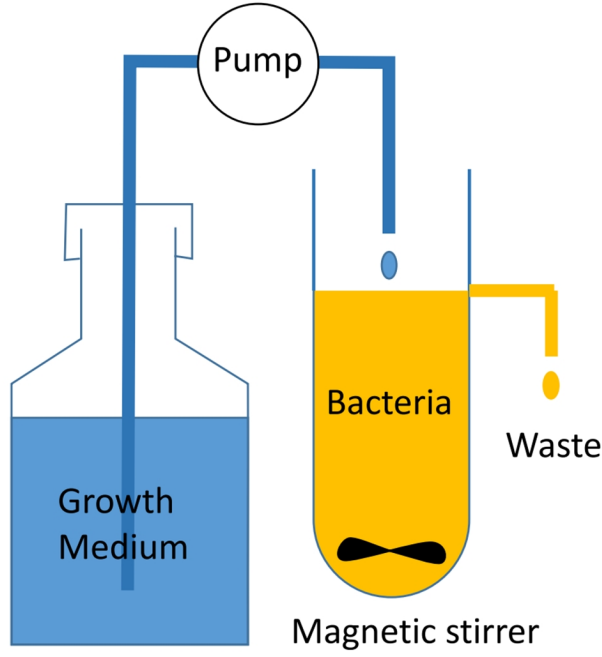


图5 恒化器装置示意图

通过对 Eq.(4) 和 Eq.(6) 进行少量的修改，考虑营养物质的流入和细菌及培养基的流出，可以出模拟恒化器中细菌生长的动态情况。推导出的方程为 [6]

$$\frac{dN}{dt} = \left( \frac{r_{max}s}{K_s + s} \right) N - Nd, \quad (7)$$

$$\frac{ds}{dt} = -\gamma \left( \frac{r_{max}s}{K_s + s} \right) N + s_0 d - sd, \quad (8)$$

其中， $d$  为液体进出恒化器的速率， $s_0$  为营养池中营养物质的浓度。这些方程有如下的恒定解

$$N^* = \frac{r_{max}s_0 - d(K_s + s_0)}{\gamma(r_{max} - d)}, \quad (9)$$

$$s^* = \frac{dK_s}{r_{max} - d}, \quad (10)$$

当  $d < d_{crit} = (r_{max}s_0)/(K_s + s_0)$ 。而当  $d \geq d_{crit}$  时，有  $N^* = 0, s^* = 0$ 。因此，只有当流速低于细菌的最大生长速率时，恒化器中的细菌才有可能继续增长。 $d$  分别取大于和小于  $d_{crit}$  的值，根据方程 Eq.(7) 和 Eq.(8) 可以预测出展示了细菌密度和营养物质随时间变化的情况，如图6所示

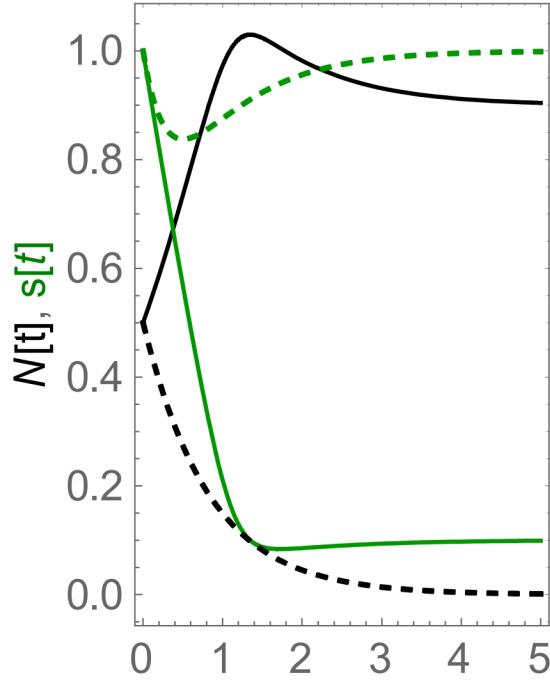


图6 恒化器中细菌生长预测曲线

恒化器的方程 Eq.(7) 和 Eq.(8) 可以扩展到预测多个竞争或合作的种群、被病毒入侵的种群、演化的种群等的动态 [7,8,9,10]，为许多生态场景提供了一个良好的数学模型。

### 2.1.3 小种群培养 (small populations) 生长模型

目前我们讨论的模型都是确定性的：它们代表了大细菌群体中的动态，其中种群大小的变化是可以忽略的。然而，最近，利用微流体装置结合显微镜研究小型细菌种群的动态已经成为可能 [11,12,13]。例如，细菌数量为  $10^2 - 10^4$  的微流体化学稳定器已经被建造 [14,15]。在这里，人口规模的函数变得很重要，需要使用随机模型。出生-死亡过程提供了一种自然的方法来模拟这样的种群。假设细菌的繁殖和死亡（从系统中去除）时概率为  $r$  和  $d$  的泊松过程，则  $t$  时刻  $N$  个细菌存在的概率  $P(N, t)$  可以写成如下的主方程形式

$$\frac{dP(N, t)}{dt} = -(r + d)NP(N, t) + r(N - 1)P(N - 1, t) + d(N + 1)P(N + 1, t), \quad (11)$$

这种出生-死亡过程的统计形式已经得到了很好的研究 [16,17,18]。我们可以把这个过程想象成一个在  $N$  的空间中的有偏随机游走， $N$  是种群大小，而偏置的强度由  $r - d$  给出。如果  $r < d$  那么死亡率就会超过出生率，可以预测该种群会在有限的时间内灭绝。另一方面，如果  $r > d$ ，那么平均数量将会呈指数增长， $N \sim \exp[(r - d)t]$ ，但在任何给定的动态实现中存在非零概率

$$\rho_{N_0} = (r/d)^{N_0}, \quad (12)$$

种群将会灭绝。由于每个初始细胞灭绝的概率为  $\rho_1 = r/d$  [18]，因此该概率随种群初始大小  $N_0$  呈指数衰减。在  $r = d$  的临界情况下，种群产生随机波动（作为  $N$  中的无偏随机游走），最终会灭绝，但到灭绝的平均时间是趋于无穷的。

类似于 Eq.(11) 的分支和出生-死亡过程已经被应用于细菌进化模型。一个经典的例子是 Luria-Delbruck 模型 [19]，或者更准确地说，Lea 和 Coulson 的随机版本 [20]。该模型预测了少量突变细菌在大量野生型（未突变）细菌种分布的情况。该实验查到的数量分布与模型预测进行比较，是估计细菌中突变概率的标准方法（称为“波动检验”）。有关该领域的最新发展，见 [21]。

## 2.2 微生物自然生长模型

在前面的部分我们用到了 Monod 方程，更一般地说，细菌生长模型可以用如下的形式表示 [22]

$$\dot{W} = \mu(x, u)W, \quad (13)$$

其中， $W \in \mathbb{R}^+$  是一个合适的生物量度量， $x \in \mathbb{R}^p$  代表内部状态， $u \in \mathbb{R}^q$  代表影响生长和代谢的外部条件， $\mu$  是  $\mathbb{R}^{p+q} \mapsto \mathbb{R}^+$  的一个函数，称为模型，变量上的点表示相对于时间的变化 [23]。这里， $W$ ， $x$  和  $\mu$  都可以是时间  $t$  的函数。经典模型的特征往往是  $p = 0$  或  $p = 1$ （它们很少或根本没有内部状态的结构），相比之下，在细粒度系统生物学或硅模型中， $p$  可能是几千的数量级 [24]。

### 2.2.1 经典宏观 (classic macroscopic) 生长模型

模型由函数  $\mu : \mathbb{R}^{p+q} \mapsto \mathbb{R}^+$  的选择而确定。我们已经看过 Monod 模型 [25]

$$\mu([N]) = \hat{\mu}(1 + K_S/[N])^{-1}, \quad (14)$$

其中  $[N]$  为环境极限养分浓度， $\hat{\mu}$  和  $K_S$  为正参数。Monod 模型指出参数  $K_S$  不应与 Eq. (2) 中的  $K_m$  混淆。在我们一般的描述中，即 Eq.(11)，我们有  $p = 0$  和  $q = 1$ ，因为没有除了  $W$  以外的状态变量，并且只有一个环境变量  $[N]$ ，被特定生长率  $\mu$  所依赖。如果我们允许  $[N]$  随时间变化，我们有  $W(t) = W_0 \exp\{\int_0^t \mu([N](\tau))d\tau\}$ 。一个将这个模型扩展到  $q > 1$  且  $p = 0$  的方法是假设一个乘法形式  $\mu(\mu_1, \mu_2, \dots) = \hat{\mu}f_1(u_1)f_2(u_2)\cdots$  [26,27]，其中  $\mu_1, \mu_2, \dots$  是相关的环境因素（如光照、营养和氧化还原底物水平）， $f_1, f_2, \dots$  是表达这些因素任何影响生长的合适函数  $\mathbb{R}^+ \mapsto [0, 1]$ 。

Pirt 的模型，包含了维护成本。内源性代谢的概念作为维持需求的生物学关联是由 Herbert 提出的 [28]。它提出了如下公式

$$\dot{W} = (\tilde{\mu} - a)W, \quad (15)$$

其中， $aW$  项表示由于维护成本而导致的生长耗竭；Pirt 和 Herbert 结合后可表达为  $a = \tilde{\mu} - \mu = Y_{s,max}m_s$ 。Marr 等人 [29] 提出  $a$  可以根据一下恒化平衡时生物量的经验公式来估计

$$W = W_{max}(1 + a/d)^{-1}, \quad (16)$$

其中， $D$  为稀释率，和前面一样， $W_{max}$  为  $a = 0$  时观察到的值。

在相反的情况下，假设生长仅依赖于微生物的内部状态，因此有  $p = 1$  和  $q = 0$ ，这一类模型，被称为著名的 Droop 方程

$$\mu(Q) = \tilde{\mu}(1 - Q_0/Q), \quad (17)$$

在这里， $Q$  表征了细胞的内部状态，即成为细胞配额的内部营养池，它包含了其需要的任何生物分子物种（如自由分子、一部分聚合物等）。参数  $Q_0$  是生存配额，可以解释为细胞维持其结构完整性所需的最小细胞配额。非零的生长率要求  $Q > Q_0$ 。Caperon [30] 扩展 Droop 方程为如下形式

$$\mu(q) = \hat{\mu}(1 + Q_0/q)^{-1}, \quad (18)$$

其中， $q = Q - Q_0$ 。

### 2.2.2 现代微观 (contemporary microscopic) 生长模型

经典的全生物体描述几乎没有动态自由度，与之形成鲜明对比的是，该模型明确地代表了单细胞物种；这种方法的自然结果是  $p \gg 1$ ；例如，细胞内有  $10^8$  个分子，一个朴素的分子动力学的方法将导致高要求的计算和难以分析和处理的模型。因此，构建和分析能够描述细胞作为一个整体系统的模型是具有挑战性的。一个很好的例子是细胞代谢模型，其中的状态变量是代谢物浓度、基因表达水平、转录因子活性、代谢通量和生物量浓度 [24]。然而，在很多情况下，研究的目的是描述整个细胞，而是关注细胞的特定子系统，如 Z-环 [31] 的组装或线粒体和自氧非硫细菌的电子传递链 [32,33]。

根据所考虑的给定生物网络的特定性质，可以采用不同的形式来模拟其动态行为。信号和调节网络关注的是信号流，而代谢网络处理质量和能量流。代谢网络已经用通量平衡分析 [34]、代谢通量分析、基本模式的路径分析或极端路径分析 [35,36] 进行了分析。信号网络同样可以通过各种技术来解决：从 ODEs [37,38] 到全球蜂窝模型中的布尔网络 [39,40]。

### 2.3 微生物灭活模型

当受到致死处理(假设致死剂的温度或浓度恒定)时，微生物种群与时间的关系遵循多种模式(图2)。这里假定这些失活模式是由于生物反应，而不反映实验人为现象（尽管后者在许多研究中显然是有可能的）。一些失活数据显示出了如下几种模式：(A) 一种有拖尾模式；(B) 由于孢子在失活之前的活化而导致的种群增加的模式；(C) 失活之前的有肩峰或滞后的模式；(D) 一种既有滞后又有尾拖尾的 sigmoid 模式。

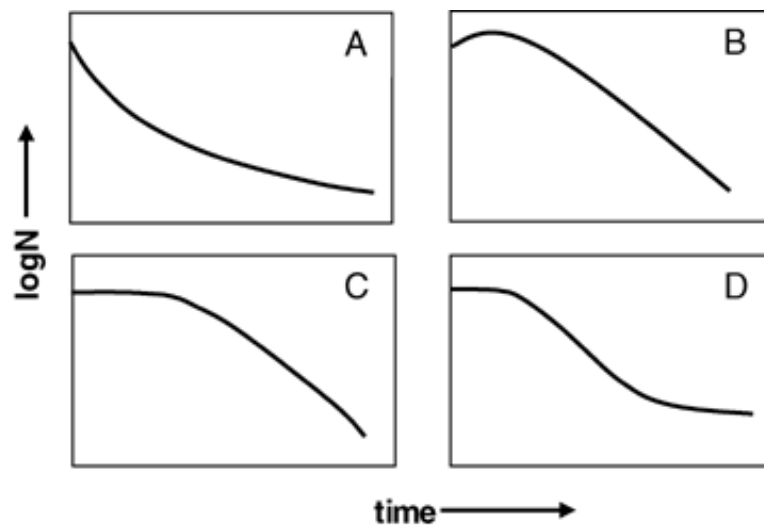


图7 四种灭活模式曲线



### 2.3.1 初级灭活 (primary inactivation) 模型

然而, 至今发布的绝大多数失活数据都被假定为随时间的对数-线性模式, 而且几乎所有失活建模应用程序都使用对数-线性形式。在预测微生物学领域, 任何特定模式形式的适宜性显然是一个没有共识答案的问题, 也没有特别的理由假设一种模式形式对所有生物体、基质和过程都是普遍有效的。其中, 对数-线性模型是从一阶反应动力学的数学类比推导而来的, 即

$$\frac{dN}{dt} = -kN, \quad (19)$$

进而得到

$$\ln(N/N_0) = -kt, \quad (20)$$

其中,  $N$  为存活菌数,  $k$  为灭活速率常数,  $t$  为时间。

从这种对数-线性关系中, 常用的  $D$  值(实现种群减少一阶对数所需的时间)可以计算为  $\ln(10)/k$ 。这种对数-线性关系从预测微生物学开始就被使用了, 当时的重点是低酸罐头食品中肉毒梭菌孢子的失活。在几乎所有的食品微生物学教科书中, 它是唯一描述的失活模型。

然而, 近年来, 大量的证据和工作已经验证了失活数据中观察到的非线性。解决这个问题的出版物几乎有很多可供选择的模型形式。有些是纯粹的经验主义, 而另一些则寻求提出一种机械论或现象学的解释。

其中, 可能最突出的是使用了由 Peleg (2006) 提出的 Weibull 模型。一个基本的前提是, 微生物群中的每个细胞都有自己的耐药性, 这种耐药性可以表示为从开始到该细胞无法继续生存的时间。Weibull 种群函数是描述种群内抗性分布的一种选择。Weibull 函数的累积分布可以用多种形式表示 (Peleg 2006), 包括

$$\log\left(\frac{N_t}{N_0}\right) = -bt^n, \quad (21)$$

其中  $b$  为非线性速率参数,  $n$  为形状因子。当  $n < 1$  时, 该函数呈现为下凸的半对数失活曲线 (图7A)。当  $n > 1$  时, 它呈现为上凸的曲线 (图7C)。当  $n = 1$  时, 基于 Weibull 的模型简化为与前面描述的一阶动力学一致的对数-线性模型。因此, Weibull 模型能够描述更广泛的失活现象, 其中对数-线性结果只是一个特例。将 Weibull 模型应用于有55个样例的失活的数据集中, van Boekel (2002) 给出的结果为:  $n > 1$  的有39例,  $n < 1$  的有14例,  $n = 1$  的仅有一例。

鉴于这样的令人信服的证据表明, 微生物生存曲线很少是对数-线性的, 可能想知道为什么一个简单的对数-线性模型的使用在食品微生物学已持续了近一个世纪(并且在食品微生物学的出版物中占主导地位的模型)。当然, 原因有很多。传统, 虽然不是一个令人信服的逻辑论点, 但在科学界和整个社会中都是一股强大的力量。随着一代又一代的微生物学家被训练使用这些技术, 并随后撰写了专著、教科书和政府法规, 因此对数线性模型的延续并不是一个令人惊讶的结果。

然而, 还有其他更实际的原因。当然, 对数线性模型的计算简单性, 只需要幸存者数据的线性回归, 在早期是很重要的, 但在今天, 考虑到非线性回归(甚至是大数据集)的软件和计算能力, 这个理由就不那么有说服力了。但对数线性模型是单参数模型, 而威布尔模型(或其他替代模型)需要估计2个或2个以上参数。乍一看, 这似乎微不足道, 但具有更多参数的模型需要更多的数据, 以便通过生还者数据的非线性回归获得令人满意的参数估计, 而生成高质量的微生物灭活数据既不微不足道, 也不昂贵。

最后，如果我们承认大多数微生物失活曲线确实是非线性的，那么可以认为这可能会对食品安全产生显著的负面影响，特别是如果存在模型中的拖尾，并且在使用和外推对数线性模型中被忽略。那么，我们可能想知道，为什么微生物模型的实践者和使用者以及监管机构没有匆忙地修改微生物食品安全模型的范例。答案或许是，还没有令人信服的证据表明，使用“错误的”对数线性模型形式会显著影响产品安全或质量。这并不是对对数线性假设的一个论证，而是对尽管有重要的科学证据表明相反的情况下，为什么对数线性假设仍然存在的一个评估。

### 2.3.2 次级灭活 (secondary inactivation) 模型

关于个体变量(特别是温度)对细菌生长和失活的影响有重要的信息。例如，一些综述总结了各种病原体的耐热性的重要文献，如受食品材料、温度、pH值等的影响 (Doyle 和 Mazzotta 2000; Doyle 等人 2001)。不幸的是，这些信息中的很多都是特定于某一产品，组织和方法论的，并没有整合到可以用来预测未来结果的经过验证的次级模型中。

在理想情况下，与处理变量和微生物反应相关的基本机制将是已知的，并且可以采用适当的次级模型形式。然而，在现实中，对这些反应的了解很少，因此有各种各样的次级模型，用于生长和失活模型。

在传统的对数线性初级失活模型的基础上，许多已发表的研究利用了 Arrhenius 型的模型，使  $\ln(k)$  与逆绝对温度线性相关。McMeekin 等人 (1993) 广泛地比较了 Arrhenius 型的模型和 Bělehrádek (指数)型的模型。Arrhenius 型的模型，再次从化学动力学的类比推导而来，它有几个缺陷，包括失活的“活化能”的隐含性质，它不是温度的函数。

Peleg (2006) 则主张采用对数-线性 (log-logistic) 模型形式。虽然对数-线性次级模型不是机械性的，但它的优点是能显示出更符合所观察到的生物现象的性质。当应用于灭活速率常数时，这包括预测在温度低于致死范围时的零值，以及与温度成线性关系的灭活速率的增加。

对于许多生长模型，如美国农业部病原体建模计划 (USDA 2003) 中使用的那些模型，滞后阶段持续时间和最大生长速率的次级模型是纯粹的经验响应面模型。Baty and Delignette-Muller (2004) 比较了生长滞后期的各种模型，并报告了配方之间的差异 (包括来自不同生物学解释的配方) 导致的估计结果相当接近，估计的不确定性通常大于估计之间的差异。同样，正如预期的那样，原始数据集的质量在进行估计时特别重要。在任何情况下，当使用纯粹的经验次级模型时，都应该非常谨慎，避免外推，特别是，如果应用于估计参数的数据域之外，模型可能会产生无意义的结果。

在失活领域，一些研究人员报告了不同类型肉类中各种微生物的 D 值和 z 值 (如Veeramuthu 等人 1998; Juneja 2000; Juneja 等人 2001, 2003; Smith 等人 2001; Murphy 等人 2003, 2004)。但是，对于同一类型的肉类和微生物，估计的参数有显著差异。其中，在不同血清、脂肪含量、加热方式和回收方式下，60°C 火鸡肉中沙门氏菌的 D 值在 4.6 ~ 13.2 min 之间变化。这说明了各种方法的变化如何影响了这一领域的知识体系，并最终影响了次级模型参数。

### 2.3.3 三级灭活 (tertiary inactivation) 模型

PMP 是三级模型的一个例子, 该模型具有更大的功能, 可以根据温度、pH值、氯化钠和焦磷酸钠浓度计算病原体的生长、存活或失活。然而, 有一个问题是, 几乎所有模型都是使用基于肉汤的数据进行参数化的, 因此不能保证对特定食品系统的适用性。生长模型是修正的 Gompertz 方程, 失活模型是对数几率的。次级模型为二阶响应面方程。给定4个独立的环境变量, 这就产生了一个具有多达15个参数的次级模型。在PMP 中, Gompertz 方程是用一个假定的(固定的)渐近值实现的; 因此, 对于剩下的2个Gompertz 参数, 每一个都使用次级模型, 就会得到每个增长模型的30个参数。在某些情况下, 响应面模型的个别项在统计上并不显著; 然而, 模型包括所有条款 (Martino 2006)。虽然原始的基于肉汤的数据集很大 (数百条曲线), 因此可以从数据中真实地估计出30个参数, 但当一个模型包含如此多的参数时, 应该存在过拟合的问题。然而, 一些研究已经测试了PMP 增长模型与食品中独立数据的有效性, 并给出了合理的良好预测 (Campos 等人 2005; Martino 等人 2005)。

此外, PMP中现有的热失活模型没有考虑到非等温条件, 将其应用限制在真实的食品加工应用中, 可见三级模型仍具有局限性。

## 3 机器学习在微生物生长研究中的应用

过去, 人们利用物理学和数学已经建立了许多微生物生长和分裂的模型。常见模型, 往往使用连续时间随机过程, 其中单个或多个细胞以可变速率生长和分裂。然而, 这些模型对于高维数据通常不太有效, 因为它们往往受到公式中固有的过度简化假设的限制。

细胞生长和分裂的调节与协调是细胞生理学中长期存在的问题。最近使用微流体装置的单细胞测量提供了细胞各种生理参数的定量时间序列数据。为了阐明调控规律和相关参数, 已经建立了简单的数学模型, 并基于其重现测量数据的能力进行了测试。然而, 由于假定的假设或简化, 模型可能会捕获数据的某些方面, 特别是当数据是多维的时候。此外, 当我们处理嘈杂的多维数据时, 比较模型和数据进行验证并不容易。因此, 为了从数据中提取隐含规律, 需要一种比传统方法更灵活、更全面地处理和整合有噪声的多维数据的新方法。

为了解决这些挑战, 科学家们通过调整神经网络 (NN) 来应用人工智能深度学习。研究表明, 推断神经网络模型提供了一个更好的数据表示模型搜索比传统的描述性统计。因此, 神经网络方法可以作为一个强大的工具处理噪声数据, 以揭示隐藏的动态规律。

## 4 结束语

本文系统介绍了不同条件下微生物生长的计算机数学建模方法: 培养系统中的建模, 自然条件下的建模模型和灭活之后的建模。对于培养系统中的建模, 主要介绍了三种培养方式下的模型: 分批培养生长模型、恒化培养生长模型和小种群培养生长模型。对于自然条件下的建模, 主要介绍了两个层面下的模型: 宏观生长模型和微观生长模型。对于灭活之后建模, 主要介绍了三个层级的模型: 初级灭活模型、次级灭活模型和三级灭活模型。最后本文还介绍了机器学习在微生物生长建模中的运用和前景。

## 5 附录

绘图代码：略

## 参考文献

- [1] Rolfe MD, Rice CJ, Lucchini S, Pin C, Thompson A, Cameron ADS, Alston M, Stringer MF, Betts RP, Baranyi J, Peck MW, et al. Lag phase is a distinct growth phase that prepares bacteria for exponential growth and involves transient metal accumulation. *J Bacteriol.* 2012;194:686 – 701. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [2] Kolter R, Siegele DA, Tormo A. The stationary phase of the bacterial life cycle. *Annu Rev Microbiol.* 1993;47:855 – 874. [PubMed] [Google Scholar]
- [3] Schaechter M, Williamson JP, Hood JR, Koch AL. Growth, cell and nuclear divisions in some bacteria. *J Gen Microbiol.* 1962;29:421. [PubMed] [Google Scholar]
- [4] Murray JD. *Mathematical Biology*. Springer; 2002. [Google Scholar]
- [5] Monod J. The Growth of Bacterial Cultures. *Annu Rev Microbiol.* 1949;3:371 – 394. [Google Scholar]
- [6] Smith HL, Waltman PE. *The Theory of the Chemostat: Dynamics of Microbial Competition*. Cambridge University Press; 1995. [Google Scholar]
- [7] Ferenci T. Bacterial physiology, regulation and mutational adaptation in a chemostat environment. *Adv Microb Physiol.* 2008;53:169. [PubMed] [Google Scholar]
- [8] Butler GJ, Waltman P. Bifurcation from a limit cycle in a 2 predator one prey ecosystem modeled on a chemostat. *J math biol.* 1981;12:295 – 310. [Google Scholar]
- [9] Bohannan BJM, Lenski RE. Effect of resource enrichment on a chemostat community of bacteria and bacteriophage. *Ecology.* 1997;73:2303 – 2315. [Google Scholar]
- [10] Khatri B, Free A, Allen RJ. Oscillating microbial dynamics driven by small populations, limited nutrient supply and high death rates. *J theor biol.* 2012;314:120 – 129. [PubMed] [Google Scholar]
- [11] Wang P, Robert L, Pelletier J, Dang WL, Taddie F, Wright A, Jun S. Robust growth of *Escherichia coli*. *Curr Biol.* 2010;20:1099 – 1103. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [12] Balaban NQ, Merrin J, Chait R, Kowalik L, Leibler S. Bacterial persistence as a phenotypic switch. *Science.* 2004;305:1622 – 1625. [PubMed] [Google Scholar]
- [13] Keymer JE, Galajda P, Muldoon C, Park S, Austin RE. Bacterial metapopulations in nanofabricated landscapes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:17290 – 17295. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [14] Balagadde FK, You LC, Hansen CL, Arnold FH, Quake SR. Long-term monitoring of bacteria undergoing programmed population control in a microchemostat. *Science.* 2005;309:137 – 140. [PubMed] [Google Scholar]
- [15] Long Z, Nugent E, Javer A, Cicuta P, Sclavi B, Lagomarsino MC, Dorfman DK. Microfluidic chemostat for measuring single cell dynamics in bacteria. *Lab Chip.* 2013;13:947 – 954. [PubMed] [Google Scholar]
- [16] Athreya KB, Ney PE. *Branching Processes*. Courier Corporation; 2004. [Google Scholar]

- [17] Nowak MA. *Evolutionary Dynamics*. Harvard University Press; 2006. [Google Scholar]
- [18] Durrett R. *Branching Process Models of Cancer*. Springer; Cham: 2015. Branching Process Models of Cancer; pp. 1 – 63. (Mathematical Biosciences Institute Lecture Series). [Google Scholar]
- [19] Luria SE, Delbrück M. Mutations of Bacteria from Virus Sensitivity to Virus Resistance. *Genetics*. 1943;28:491 – 511. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [20] Lea DE, Coulson CA. The distribution of the numbers of mutants in bacterial populations. *J Genet*. 1949;49:264. [PubMed] [Google Scholar]
- [21] Nicholson MD, Antal T. Universal asymptotic clone size distribution for general population growth. *Bull Math Biol*. 2016;78:2243 – 2276. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [22] van den Berg, H. A. (2011). *Mathematical Models of Biological Systems*. New York: Oxford University Press. [Google Scholar]
- [23] Dawes, E. A. (1989). Growth and survival of bacteria. In J. S. Poindexter and E. R. Leadbetter (Eds.), *Bacteria in Nature III: Structure, Physiology, and Genetic Adaptability*, pp. 67 – 187. Plenum. [Google Scholar] [Crossref]
- [24] Ederer, M., S. Steinsiek, S. Stagge, M. D. Rolfe, A. T. Beek, D. Knies, M. J. T. de Mattos, T. Sauter, J. Green, R. K. Poole, K. Bettenbrock, and O. Sawodny (2014). A mathematical model of metabolism and regulation provides a systems-level view of how *Escherichia coli* responds to oxygen. *Front. Microbiol.* 5, 124 – 135. [Google Scholar] [Crossref] [Medline]
- [25] Monod, J. (1949). The growth of bacterial cultures. *Annu. Rev. Microbiol.* 3, 371 – 394. [Google Scholar]
- [26] Gottschal, J. C. (1992). Continuous culture. In J. Lederberg (Ed.), *Encyclopaedia of Microbiology*, Volume 1, pp. 559 – 572. San Diego, CA: Academic Press. [Google Scholar] [Crossref]
- [27] de Wit, R., F. P. van den Ende, and H. van Gernerden (1995). Mathematical simulation of the interactions among cyanobacteria, purple sulfur bacteria and chemotrophic sulfur bacteria in microbial mat communities. *FEMS Microbiol. Ecol.* 17, 117 – 136. [Google Scholar]
- [28] Herbert, D. (1958). Some principles of continuous culture. In G. Tunevall (Ed.), *Recent Progress in Microbiology*, Stockholm, pp. 381 – 396. Almquist & Wiksell. [Google Scholar] [Crossref]
- [29] Marr, A. G., E. H. Nilson, and D. J. Clark (1962). The maintenance requirement of *Escherichia coli*. *Ann. N. Y. Acad. Sci* 102, 536 – 548. [Google Scholar] [Crossref]
- [30] Caperon, J. (1968). Population growth response of *Isochrysis galbana* to nitrate variation at limiting concentration. *Ecology* 49, 866 – 872. [Google Scholar] [Crossref] [Medline]
- [31] Dow, C. E., A. Rodger, D. I. Roper, and H. A. van den Berg (2013). A model of membrane contraction predicting initiation and completion of bacterial cell division. *Integr. Biol.* 5, 778. [Google Scholar] [Crossref]

- [32] Beard, D. A. (2005). A biophysical model of the mitochondrial respiratory system and oxidative phosphorylation. *PLoS Comput. Biol.* 1, e36. [Google Scholar] [Crossref] [Medline]
- [33] Klamt, S., H. Grammel, R. Straube, R. Ghosh, and E. D. Gilles (2008). Modeling the electron transport chain of purple non-sulfur bacteria. *Mol. Syst. Biol.* 4, 156 – 174. [Google Scholar] [Crossref] [Medline]
- [34] Varma, A., B. W. Boesch, and B. O. Palsson (1993). Stoichiometric interpretation of *Escherichia coli* glucose catabolism under various oxygenation rates. *Appl. Environ. Microbiol.* 59, 2465 – 2473. [Google Scholar] [Crossref] [Medline]
- [35] Schilling, C. H., D. Letscher, and B. Ø. Palsson (2000). Theory for the systemic definition of metabolic pathways and their use in interpreting metabolic function from a pathway-oriented perspective. *J. Theor. Biol.* 203, 229 – 248. [Google Scholar] [Crossref] [Medline]
- [36] Price, N., J. Reed, J. Papin, S. Wiback, and B. O. Palsson (2003). Network-based analysis of metabolic regulation in the human red blood cell. *J. Theor. Biol.* 225, 185 – 194. [Google Scholar] [Crossref] [Medline]
- [37] Kholodenko, B., M. B. Yaffe, and W. Kolch (2012). Computational approaches for analyzing information flow in biological networks. *Sci. Signaling* 5, re1. [Google Scholar] [Medline]
- [38] Hlavacek, W. S., J. R. Faeder, M. L. Blinov, R. G. Posner, M. Hucka, and W. Fontana (2006). Rules for modeling signal-transduction systems. *Sci. STKE* 2006, re6. [Google Scholar] [Crossref] [Medline]
- [39] Morris, M. K., J. Saez-Rodriguez, P. K. Sorger, and D. A. Lauffenburger (2010). Logic-based models for the analysis of cell signaling networks. *Biochemistry* 49, 3216 – 3224. [Google Scholar] [Crossref] [Medline]
- [40] Karlebach, G. and R. Shamir (2008). Modelling and analysis of gene regulatory networks. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 9, 770 – 780. [Google Scholar] [Crossref]