

БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ  
ИНСТИТУТ ПО МАТЕМАТИКА И ИНФОРМАТИКА  
СЕКЦИЯ БИОМАТЕМАТИКА

Милен Колев Борисов

Устойчивост и бифуркации на равновесни точки в  
математически модели на биопроцеси

## Автореферат

на дисертационен труд  
за присъждане на образователна и научна степен „Доктор” по научна  
специалност 01.01.13 „Математическо моделиране и приложение на  
математиката”

Научен ръководител: доц. д-р Нели Стоянова Димитрова  
Институт по математика и информатика, БАН

София, 2013

## Съдържание

<b>1</b>	<b>Обща характеристика на дисертационния труд</b>	<b>1</b>
	Актуалност на проблема . . . . .	1
	Основни цели и задачи на дисертацията . . . . .	2
	Научна новост . . . . .	2
	Приложимост и полезност . . . . .	2
	Обем на дисертацията . . . . .	3
	Структура на дисертацията . . . . .	3
<b>2</b>	<b>Кратко съдържание на дисертационния труд</b>	<b>4</b>
	1. Увод . . . . .	4
	2. Обзор на литературата по темата . . . . .	4
	3. Алгоритми за бифуркационен анализ на динамични системи . . . . .	6
	4. Пакетът VifTools - програмна реализация на алгоритмите . . . . .	8
	5. Изследване на математически модел на непрекъснат биореактор . . . . .	10
<b>3</b>	<b>Авторска справка за приносите в дисертацията</b>	<b>17</b>
<b>4</b>	<b>Научни публикации, свързани с дисертацията</b>	<b>20</b>
<b>5</b>	<b>Доклади, свързани с дисертацията</b>	<b>20</b>
<b>6</b>	<b>Участие в проекти</b>	<b>21</b>

# 1 Обща характеристика на дисертационния труд

## Актуалност на проблема

Математическото моделиране на биологични системи представлява предизвикателство, както в областта на теоретичната биология, така и в приложната математика. Най-често моделите се описват с нелинейни параметрични динамични системи, които имат богато и разнообразно поведение в зависимост от параметрите на модела. Например стационарни решения могат да се появяват и изчезват, да променят устойчивостта си, да преминават в циклични осцилации и да доведат дори до хаос. Критичните стойности на параметрите, за които се осъществяват тези преходи, се наричат бифуркационни.

Обикновено появата на бифуркации в биологичните системи означава дестабилизиране на реалната система, което от своя страна заплашва съществуването на участващите в нея организми. Това е и основната причина да се обръща голямо внимание на бифуркациите при изследването на математическите модели на биологичните системи.

В момента съществуват няколко софтуерни пакета (продукти): AUTO<sup>1</sup>, XPPAUT<sup>2</sup>, MATCONT<sup>3</sup> и DDE-BIFTOOL<sup>4</sup>, които предоставят възможност за числен бифуркационен анализ на математически модели, т.е. предоставят и ползват числени методи както за изчисляването на бифуркационните точки, така и за пресмятането на коефициентите на бифуркационните нормални форми. В много случаи гореспоменатите числени софтуерни продукти вършат работа, но в случаите когато искаме да изследваме динамиката на модела при едновременното вариране на няколко параметъра (освен бифуркационните параметри), тези софтуерни продукти са неприложими. Именно тези случаи пораждаат нуждата от използването на софтуерни продукти, които предоставят възможност за символен бифуркационен анализ, в частност за символно пресмятане на бифуркационните нормални форми.

---

<sup>1</sup><http://indy.cs.concordia.ca/auto/>

<sup>2</sup><http://www.math.pitt.edu/~bard/xpp/xpp.html>

<sup>3</sup><http://www.matcont.ugent.be/>

<sup>4</sup><http://twr.cs.kuleuven.be/research/software/delay/ddebiftool.shtml>

## Основни цели и задачи на дисертацията

Основните цели на дисертацията и произтичащите от тях задачи са:

**Цел 1.** Разработване на алгоритми за символен бифуркационен анализ на математически модели.

- Задача 1.1. Запознаване с предметната област.
- Задача 1.2. Да се разработят алгоритми за пресмятане на нормалната форма на бифуркациите с една нулева собствена стойност, бифуркация на Хопф и бифуркация на Богданов-Такенс.
- Задача 1.3. Да се разработи алгоритъм за намиране на бифуркационните точки на Хопф, базиран на метода на резултантите.

**Цел 2.** Програмна реализация на разработените алгоритми в системата за компютърна алгебра (СКА) Maple.

- Задача 2.1. Да се направи обзор на съществуващите софтуерни продукти за бифуркационен анализ.
- Задача 2.2. В СКА Maple да се създаде софтуерен пакет BifTools, който да имплементира разработените алгоритми.

**Цел 3.** Приложение на алгоритмите за изследване на математически модели на биопроекти.

- Задача 3.1. Да се приложи и тества пакетът BifTools върху известни и добре изследвани математически модели, взети от различни приложни области.
- Задача 3.2. С помощта на пакета BifTools да се направи бифуркационен анализ на неизследвани до момента математически модели на биопроекти.

## Научна новост

Създаденият софтуерен пакет BifTools в СКА Maple се явява единственият публичен софтуерен продукт, който предоставя символно (аналитично) пресмятане на нормалните форми на следните локални бифуркации: бифуркации с една нулева собствена стойност, бифуркация на Хопф и бифуркация на Богданов-Такенс.

## Приложимост и полезност

Софтуерният пакет BifTools е създаден за символен бифуркационен анализ на математически модели на биопроекти, но може да бъде използван и за бифуркационен анализ на математически модели от други приложни области. Полезността на пакета BifTools е в това, че замества и спестява дългите и трудоемки пресмятания на бифуркационните нормални форми, които за някои „по-сложни“ математически модели е почти невъзможно да бъдат направени на ръка.

## Обем на дисертацията

Предложената дисертация се състои от 6 точки и 6 приложения. Използваната литература включва 36 заглавия. Обемът на основната част е 114 страници, а на използваната литература 3 страници. Списъкът на авторските публикации по темата съдържа 4 заглавия на английски език, от които 1 самостоятелно и 3 в съавторство. Списъкът на докладите по темата съдържа 10 доклада, като 5 от тях са изнесени на международни конференции и 1 на международен семинар.

## Структура на дисертацията

**Глава 1** е уводна част, която ни въвежда в темата и обхвата на дисертацията.

**Глава 2** има обзорен характер на литературата по темата.

В **Глава 3** са представени алгоритми за пресмятане на нормалната форма на бифуркациите с една нулева собствена стойност, бифуркацията на Хопф и бифуркацията на Богданов-Такенс. Представен е също и алгоритъм за намиране на бифуркационни точки на Хопф, базиран на метода на резултантата.

В **Глава 4** е разгледан пакетът BifTools, реализиран в СКА Maple, който представлява програмна реализация на алгоритмите, описани в предната глава. Даден е също и обзор на други софтуерни продукти за бифуркационен анализ, като е направена съпоставка между тях и пакета BifTools. Накрая са показани няколко примера, които илюстрират приложението на пакета BifTools върху известни и добре изследвани математически модели от различни приложни области.

В **Глава 5** е направен математически анализ на един нов биотехнологичен модел. Моделът описва непрекъснат биореактор за биологично разграждане на токсични вещества чрез микроорганизми, имобилизирани (прикрепени) към повърхността на гранули активен въглен. По-точно изследван е моделът на био-разграждането на 1,2-дихлороетан (DCA) с помощта на микроорганизми от щам „Klebsiella oxytoca VA 8391”. При изследването са намерени равновесните точки на модела и е направен анализ на тяхната локална устойчивост/неустойчивост, като за някои от тях е доказано, че при определени условия се явяват глобални атрактори за системата. С помощта на пакета BifTools е направен и бифуркационен анализ на нехиперболичните равновесни точки на модела.

**Глава 6** е заключението, което обобщава свършената работа по темата на дисертацията.

## 2 Кратко съдържание на дисертационния труд

### 1. Увод

За да изследваме бифуркациите на дадена динамична система, първо трябва да намерим бифуркационните и равновесни точки. Един от методите за намирането им е методът на резултантите, който пресмята двойка централно-симетрични нули на полином с реални коефициенти. В контекста на теория на бифуркациите този метод е особено подходящ за откриване на бифуркационните равновесни точки както на бифуркации на Хопф, така и на бифуркации с по-висока ко-размерност (Богданов-Такенс и двойна бифуркация на Хопф).

След като вече сме намерили бифуркационните равновесни точки, следващата стъпка е да пресметнем нормалната форма на системата в околност на някоя от намерените точки. Фактически това означава да намерим „опростена“ динамична система (т.е. система с по-малка размерност и с опростена нелинейна част), чието поведение в околност на равновесната точка съвпада с поведението на изследваната динамична система. Намирането на нормалната форма изисква дълги и трудоемки пресмятания, които за „по-сложни“ динамични системи е почти невъзможно да бъдат направени на ръка. Такъв вид изчисления са много подходящи да бъдат правени на някоя от системите за компютърна алгебра (СКА) като Maple и Mathematica.

Настоящият докторски тезис е посветен на създаването на специализирания софтуерен пакет BifTools в СКА Maple и неговото приложение за изследване на локални бифуркации на математически модели на биопроцеси.

### 2. Обзор на литературата по темата

Тук са дадени основни понятия дефиниции и твърдения от теорията на динамичните системи. В изложението са използвани основно монографиите [5] и [10].

Да разгледаме автономна система от обикновени диференциални уравнения (ОДУ) от вида

$$x' = f(x), \quad (2.1)$$

където  $x \in \mathbb{R}^n$  са зависими променливи (функции на времето  $t$ ) и  $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ ; символът  $'$  означава  $\frac{d}{dt}$ . Ако за решението  $x(t, x^*)$  на (2.1) е изпълнено, че  $x(t, x^*) = x^*$  за всяко  $t \geq 0$  и  $x^*$  е константа, тогава това решение се нарича *равновесно* или *стационарно*, а точката  $x^*$  – *равновесна*, *стационарна* или *неподвижна точка*. Ако заместим  $x(t)$  с  $x^*$  в (2.1), ще получим  $f(x^*) = 0$ , т.е. равновесната точка  $x^*$  е решение на системата:

$$f(x) = 0, \quad x \in \mathbb{R}^n. \quad (2.2)$$

## Локални бифуркации на равновесни точки

За представянето на параметрични динамични системи се използват параметрични системи от ОДУ от вида:

$$x'(t) = f(x(t), p), \quad (2.3)$$

където  $x \in \mathbb{R}^n$  са променливи (функции на времето  $t$ ), а  $p \in \mathbb{R}^m$  са параметри.

Една равновесна точка  $(x^*, p^*)$  на система (2.3) се нарича *бифуркационна* при  $p = p^*$ , ако фазовият портрет на системата в равновесната точка  $(x^*, p^*)$  се различава качествено от фазовия портрет на системата за  $p_0$  близо до  $p^*$ . Появата на бифуркационни точки при изменение на параметрите на модела се нарича *бифуркации на равновесните точки (локални бифуркации)* или просто *бифуркации*.

### Бифуркации с ко-размерност едно

При бифуркации с ко-размерност едно е необходимо да се фиксират всички параметри на модела с изключение на един, който се оставя да варира в допустими за системата граници. Основните видове бифуркации с ко-размерност едно в зависимост от собствените стойности на Якобиана  $J(x^*, p^*)$  са следните:

- бифуркации с една нулева собствена стойност на Якобиана: седло-възел (англ. saddle-node), транскритична (англ. transcritical), вилообразна (англ. pitchfork).
- бифуркация на Хопф, когато Якобианът има една двойка комплексно спрегнати собствени стойности с нулева реална част.

### Бифуркации с ко-размерност две

Този тип бифуркации се получават при варирането на два параметъра на системата. Основните видове бифуркации с ко-размерност две в зависимост от собствените стойности на Якобиана  $J(x^*, p^*)$  са следните:

- *бифуркация на Богданов-Такенс* (англ. double-fold, double-zero bifurcation), когато Якобианът има една двойка нулеви собствени стойности.
- *бифуркация на Гаврилов-Гукенхаймер* (англ. fold-Hopf, zero-Hopf bifurcation), когато Якобианът има една нулева собствена стойност и една двойка чисто имагинерни собствени стойности. Този тип бифуркация може да се появи в системи с не по-малко от три диференциални уравнения.
- *Двойна бифуркация на Хопф* (англ. double-Hopf bifurcation), когато Якобианът има две двойки чисто имагинерни собствени стойности. Този тип бифуркация може да се появи в системи с не по-малко от четири диференциални уравнения.

- *Рогова* бифуркация (англ. cusp bifurcation), представлява изродена седло-възел бифуркация, при която Якобианът има една нулева собствена стойност и квадратичният коефициент на седло-възел бифуркацията е нула (т.е.  $f_{xx}(0,0) = 0$ ).
- *бифуркация на Баутин* (англ. Bautin bifurcation, generalized Hopf bifurcation), представлява изродена бифуркация на Хопф, при която Якобианът  $J(x^*, p^*)$  има двойка чисто имагинерни собствени стойности и първия коефициент на Ляпунов в бифуркационната точка е нула (т.е.  $l_1(0) = 0$ ).

## Методи за опростяване на динамични системи

За изучаването на локалните бифуркации в динамичните системи се използва теорията на централното многообразие и теорията на бифуркационните нормални форми. Първата теория ни позволява да редуцираме размерността на фазовото пространство на динамичната система, а втората – да опростим нелинейната част на редуцираната система. Накратко изучаването на динамиката на една „сложна“ динамична система в околност на бифуркационната точка се свежда до намирането на друга „попроста“ динамична система (наричана нормална форма), чиято динамика в околност на бифуркационната точка е локално топологично еквивалентна на динамиката на „сложната“ система.

## 3. Алгоритми за бифуркационен анализ на динамични системи

### Алгоритъм за пресмятане на нормалната форма на бифуркации с една нулева собствена стойност

Да разгледаме параметричната динамична система

$$x' = f(x, p), \quad x \in \mathbb{R}^n, \quad p \in \mathbb{R}^1, \quad (2.4)$$

където  $f$  е гладка векторна функция спрямо променливите  $x$  и параметъра  $p$ . Нека  $(x^*, p^*)$  е нехиперболична равновесна точка на (2.4), за която линеаризацията на системата  $f_x(x^*, p^*)$  има една нулева собствена стойност, а всички останали собствени стойности имат ненулеви реални части. При тези условия очакваме в точката  $(x^*, p^*)$  системата (2.4) да има бифуркация с една нулева собствена стойност.

Тук са представени основните стъпки на алгоритъма за пресмятане на нормалните форми на бифуркациите с една нулева собствена стойност, базирайки се на идеи от [5] и [10]. Формулирани са и условията за неизроденост на всяко една от трите вида бифуркации: седло-възел, транскритична и вилообразна.



## Алгоритъм за пресмятане на нормалната форма на бифуркация на Хопф

Да разгледаме параметричната динамична система от вида

$$x' = f(x, p), \quad x \in \mathbb{R}^n, \quad p \in \mathbb{R}^1, \quad n \geq 2, \quad (2.5)$$

където  $f$  е гладка векторна функция спрямо променливите  $x$  и параметъра  $p$ . Нека  $(x^*, p)$  са равновесни точки на (2.5) за достатъчно малко  $|p - p^*|$ . Нека също линейризацията  $f_x(x^*, p)$  на (2.5), пресметната в тези точки  $(x^*, p)$ , има двойка комплексно спрегнати собствени стойности  $\lambda_{1,2}(p) = \lambda_R(p) \pm \lambda_I(p)$ , за които  $\lambda_R(p^*) = 0$ ,  $\lambda_I(p^*) = w > 0$  и  $Re \lambda_j(p) \neq 0$ ,  $j = 3 \dots n$ . При така зададените условия, очакваме (2.5) да има бифуркация на Хопф в  $(x^*, p^*)$ . За да проверим това, трябва да видим дали (2.5) удовлетворява условията за неизроденост на бифуркация на Хопф в равновесната точка  $(x^*, p^*)$ , след което с помощта на тези условия да пресметнем нормалната форма на бифуркацията на Хопф в  $(x^*, p^*)$ .

Представен е алгоритъм за пресмятане на нормалната форма на бифуркацията на Хопф, базирайки се отново на идеи от [5] и [10].

## Алгоритъм за пресмятане на нормалната форма на бифуркация на Богданов-Такенс

Да разгледаме параметричната динамична система от вида

$$x' = f(x, p), \quad x \in \mathbb{R}^n, \quad p \in \mathbb{R}^2, \quad n \geq 2, \quad (2.6)$$

където  $f$  е гладка векторна функция спрямо променливите  $x$  и параметъра  $p$ . Нека  $(x^*, p^*)$  е нехиперболична равновесна точка на (2.6), за която линейризацията на системата  $f_x(x^*, p^*)$  има две нулеви собствени стойности, а всички останали собствени стойности имат ненулеви реални части. При тези условия очакваме в точката  $(x^*, p^*)$  системата (2.6) да има бифуркация на Богданов-Такенс. За да проверим това, трябва да пресметнем нормалната форма на бифуркацията, т.е. да проверим дали (2.6) удовлетворява условията за неизроденост на тази бифуркация в равновесната точка  $(x^*, p^*)$ .

Представени са основните стъпки на алгоритъма за пресмятането на нормалната форма на бифуркацията на Богданов-Такенс, използвайки проекционен метод за изчисляването на централното многообразие [5]; дадени са и условията за неизроденост на бифуркацията.

## Метод на резултантите за пресмятане на бифуркационни точки

Методът на резултантата предоставя аналитична тестова функция за намиране на бифуркационни равновесни точки на бифуркация на Хопф. От друга страна този

метод може да бъде лесно разширен и приложим за намирането и на други видове бифуркационни точки, които имат двойки централно симетрични собствени стойности. Такива са например бифуркационните точки на Богданов-Такенс, както и на двойната бифуркация на Хопф. Детайлно описание на метода на резултатите може да бъде намерено в [2], [3] и [4].

Да разгледаме динамичната система

$$x' = f(x, p), \quad x \in \mathbb{R}^n, \quad p \in \mathbb{R}^m, \quad (2.7)$$

където  $f$  е гладка векторна функция спрямо променливите  $x$  и параметрите  $p$ . Обобщеният аналитичен алгоритъм, базиран на метода на резултатите за намиране на бифуркационните точки на Хопф на системи от вида (2.7), се състои от следните стъпки:

*Стъпка 1.* Оставяме един от параметрите на модела да варира (т.е. бифуркационния параметър), а останалите се фиксират. Нека да означим избрания параметър с  $p$ .

*Стъпка 2.* Пресмятаме равновесните точки на (2.7), които в общия случай зависят от вариращия параметър  $p$ .

*Стъпка 3.* За всяка една от намерените равновесни точки се прави следното:

- намираме аналитичния израз на резултатата  $R(p)$ ;
- намираме стойностите на параметъра, за които  $R(p)$  се нулира;
- за всяка една от намерените стойности на параметъра, в които  $R(p)$  се нулира, се изчислява числото на Хопф и ако то е отрицателно, то тогава намерената равновесна точка е бифуркационна точка на Хопф.

## 4. Пакетът BifTools - програмна реализация на алгоритмите

### Описание на пакета BifTools

Алгоритмите, представени в предната глава, са в основата на реализацията на пакета BifTools<sup>5</sup> в СКА Maple. Самият пакет съдържа следните процедури за бифуркационен анализ на динамични системи:

- **BifTools[calcOneZeroEigenvalueBifPoints]**

Намира равновесните точки на система от ОДУ, в които Якобианът на системата има една нулева собствена стойност. Процедурата може да бъде използвана както със символна и рационална аритметика, така и с аритметика с плаваща точка.

---

<sup>5</sup><http://www.maplesoft.com/applications/view.aspx?SID=128951>

- **BifTools[calcOneZeroEigenvalueBif]**

Намира символно топологичната нормална форма на бифуркациите с една нулева собствена стойност в околност на равновесна точка, за която Якобианът на системата има една нулева собствена стойност.

- **BifTools[calcHopfBifPoints]**

Намира чрез метода на резултантите равновесните точки на система от ОДУ, в които Якобианът на системата има двойка чисто имагинерни собствени стойности. Процедурата може да бъде използвана както със символна и рационална аритметика, така и с аритметика с плаваща точка.

- **BifTools[calcHopfBif]**

Намира символно топологичната нормалната форма на бифуркацията на Хопф в околност на равновесна точка, за която Якобианът на системата има двойка чисто имагинерни собствени стойности.

- **BifTools[calcBTBif]**

Намира символно топологичната нормална форма на бифуркацията на Богданов-Такенс в околност на равновесна точка, за която Якобианът на системата има двойка нулеви собствени стойности.

## **Обзор на софтуерните продукти за бифуркационен анализ и мястото на BifTools сред тях**

От описанието на процедурите на пакета BifTools се вижда, че всички процедури работят със символна или рационална (точна) аритметика, като само процедурите за намиране на равновесни бифуркационни точки (calcOneZero-EigenvalueBif и calcHopfBifPoints) могат да бъдат използвани с аритметика с плаваща точка (компютърна аритметика). На практика от момента на създаването си, пакетът BifTools се явява единствения публичен софтуерен продукт, който предоставя символно (аналитично) пресмятане на нормалните форми на следните локални бифуркации: бифуркации с една нулева собствена стойност, бифуркация на Хопф и бифуркация на Богданов-Такенс.

От друга страна, съществуват няколко софтуерни пакета (продукти): AUTO, ХРРАUT, MATCONT и DDE-BIFTOOL, които предоставят възможност само за числен бифуркационен анализ, т.е. предоставят и ползват числени методи за изчисляването на бифуркационните точки, както и за пресмятането на коефициентите на бифуркационните нормални форми.

Както беше отбелязано по-горе, пакетът BifTools се базира на символно пресмятане на бифуркационни нормални форми. В [8] и [9] авторите използват символен

метод за намиране на подобласти от параметричното пространство, в които динамичната система има бифуркации на Хопф. Техният метод, както и този, предложен в настоящата работа, се базира на метода на резултантите, само че при тях не се конструира система от уравнения, а система от неравенства, в които участва не само детерминантата на Хурвиц, а и нейните поддетерминанти. За решаването на така конструираната система от неравенства авторите прилагат софтуерния продукт REDLOG<sup>6</sup>, който използва логически елиминации чрез квантори (англ. quantifier elimination), за да реши системата от неравенства.

## Примери за приложение на BifTools

Функционалността на базовите процедури на пакета BifTools е демонстрирана върху няколко добре известни и вече изследвани математически модели: модел на прост хемостат с един вид организми и модел на хемостат с два вида организми, конкуриращи се за общ субстрат; модел на Лоренц за атмосферна конвекция; модел, описващ химическа реакция, която се подчинява на закона за действие на масите.

## 5. Изследване на математически модел на непрекъснат биореактор

В тази глава е предложен пълен математически анализ за устойчивост на динамичен модел, описващ биологично разграждане на токсични вещества в биореактор за пречистване на отпадъчни води. Моделът описва биологичното разграждане на 1,2-дихлороетан (DCA) чрез щама *Klebsiella oxytoca* VA 8391 и е предложен в [6]. Моделът е изведен и проверен (валидиран) чрез реални експерименти в лабораторията на Института по инженерна химия на БАН. Предложеният модел съществено се различава от известни от литературата и добре изучени модели на биореактори, виж например [1] и [7]. Моделът е усложнен поради факта, че клетките на щама *Klebsiella oxytoca* VA 8391 са имобилизирани (прикрепени) върху гранули от активен въглен, но могат да се отделят и да действат като свободни клетки.

Математически моделът се описва със следната система от ОДУ

$$\begin{aligned}
 x_1' &= (\mu_1(s) - D)x_1 + k_{im}x_{im} \\
 x_{im}' &= (\mu_{im}(s) - k_{im})x_{im} \\
 s' &= -\left(\frac{1}{\gamma}\mu_1(s) + \beta_1\right)x_1 - \left(\frac{1}{\gamma}\mu_{im}(s) + \beta_{im}\right)x_{im} \\
 &\quad + D(s^{in} - s) - k_L a(1 - \mu_2(s))s \\
 p' &= \left(\frac{1}{\gamma}\mu_1(s) + \beta_1\right)x_1 + \left(\frac{1}{\gamma}\mu_{im}(s) + \beta_{im}\right)x_{im} - Dp
 \end{aligned} \tag{2.8}$$

където

---

<sup>6</sup>www.redlog.eu

	Дефиниция	Стойности
$x_1$	концентрация на свободните клетки [ $kg m^{-3}$ ]	-
$x_{im}$	концентрация на имобилизираните клетки [ $kg m^{-3}$ ]	-
$s$	концентрация на субстрата (DCA) [ $kg m^{-3}$ ]	-
$p$	концентрация на продуктите (хлориди) [ $kg m^{-3}$ ]	-
$D$	скорост на разреждане [ $h^{-1}$ ]	5.9
$k_{im}$	параметър на откъсване на имобилизираните клетки [ $m h^{-1}$ ]	0.01
$s^{in}$	входна концентрация на субстрата [ $mmol/l$ ]	0.05
$k$	параметър в изотермата на Langmuir [-]	0.612
$k_s$	константа на насищане [ $kg m^{-3}$ ]	0.26
$k_i$	константа на инхибиране [ $kg m^{-3}$ ]	0.984
$k_{La}$	обемен коефициент на масопренасяне при адсорбцията на субстрата [ $h^{-1}$ ]	0.51
$m_1$	макс. специфична скорост на растеж на свободните клетки [ $h^{-1}$ ]	0.972
$m_2$	гранична концентрация на субстрата в изотермата на Langmuir [ $g kg^{-1}$ ]	0.63
$m_{im}$	макс. специфична скорост на растеж на имобилизираните клетки [ $h^{-1}$ ]	0.18
$\beta_1$	скорост на биоразграждане на субстрата от свободните клетки [ $h^{-1}$ ]	0.001
$\beta_{im}$	скорост на биоразграждане на субстрата от имобилизираните клетки [ $h^{-1}$ ]	0.0015
$\gamma$	добивен коефициент [ $kg$ биомаса/ $kg$ субстрат]	77.6

Таблица 5.1: Дефиниция на променливите и параметрите

$\mu_1(s) = \frac{m_1 s}{k_s + s + s^2/k_i}$  е специфичната скорост на растеж на свободните клетки,

$\mu_{im}(s) = \frac{m_{im} s}{k_s + s + s^2/k_i}$  е специфичната скорост на растеж на имобилизираните клетки,

$\mu_2(s) = \frac{m_2 s}{k + s}$  е функция, моделираща капацитета на адсорбция на субстрата (DCA).

Дефинициите на фазовите променливи и параметрите на модела са дадени в Таблица 5.1, като последната колона на таблицата съдържа експериментално проверени числени стойности на параметрите, взети от [6]. Вземайки предвид тези стойности може да считаме, че са изпълнени следните неравенства

$$(A0) \quad k_{La} < 1, \quad m_2 < 1, \quad m_1 > m_{im}$$

които са естествени от гледна точка на реалния процес.

## Равновесни точки

Равновесните точки на модела (2.8) са:

Равновесни точки	Условия за съществуване
$E_0 = (0, 0, \zeta_0, 0)$	винаги, като $\zeta_0 < s^{in}$
$E_i = (\eta_i, 0, \xi_i, \rho_i)$	$D \leq \max_{s>0} \mu_1(s) = \mu_1(s^m)$ и $\phi(\xi_i) > 0, i = 1, 2$
$F_i = (\chi_1^{(i)}, \chi_{im}^{(i)}, \zeta_i, p^{(i)})$	$k_{im} \leq \max_{s>0} \mu_{im}(s) = \mu_{im}(s^m), D > \mu_1(\zeta_i)$ и $\phi(\zeta_i) > 0, i = 1, 2$

където

$$\phi(s) = D(s^{in} - s) - k_{La}(1 - \mu_2(s))s,$$

$\zeta_0$  е положителният корен на уравнението  $\phi(s) = 0$ .

## Локална устойчивост на равновесните точки

В сила са следните твърдения за локалната устойчивост на равновесните точки.

**Твърдение 5.4.** Нека е изпълнено предположението (A0). Равновесната точка  $E_0$  е локално асимптотично устойчива, ако са изпълнени едновременно  $\mu_1(\zeta_0) < D$  и  $\mu_{im}(\zeta_0) < k_{im}$ ; в противен случай  $E_0$  е седловидна равновесна точка (локално неустойчива).

**Твърдение 5.5.** Нека са изпълнени условията  $D \leq \max_{s>0} \mu_1(s) = \mu_1(s^m)$  и  $\phi(\xi_i) > 0$  за  $i = 1, 2$ , тогава ако  $\mu_{im}(\xi_i) < k_{im}$ , то  $E_1$  е локално асимптотично устойчива, а  $E_2$  е седловидна равновесна точка. Ако  $\mu_{im}(\xi_i) > k_{im}$ ,  $i = 1, 2$ , тогава  $E_1$  и  $E_2$  са седловидни равновесни точки.

**Твърдение 5.6.** Нека са изпълнени условията  $k_{im} \leq \max_{s>0} \mu_{im}(s) = \mu_{im}(s^m)$ ,  $D > \mu_1(\zeta_i)$  и  $\phi(\zeta_i) > 0$ , за  $i = 1, 2$ ; тогава  $F_1$  е локално устойчива, а  $F_2$  е седловидна равновесна точка.

## Бифуркации на равновесни точки с една нулева собствена стойност

1. Да предположим първо, че  $k_{im}$  е фиксирано, а  $D$  е вариращ параметър. Тогава получаваме следните подслучаи за съществуване на равновесни точки на модела с една нулева собствена стойност:

**1.1**  $D = \mu_1(s^m)$ ; това равенство води до  $\xi_1 = \xi_2 = s^m$  и сливането на двете равновесни точки  $E_1 \equiv E_2$ . Нека  $D$  е в достатъчно малка околност на  $\mu_1(s^m)$ . Ако  $D > \mu_1(s^m)$ , тогава двете равновесни точки  $E_1$  и  $E_2$  не съществуват. Ако  $D < \mu_1(s^m)$ , тогава двете равновесни точки  $E_1$  и  $E_2$  съществуват; нека допълнително  $k_{im}$  е фиксиран, така че:

(а)  $k_{im} > \mu_{im}(s^m)$ ; тогава  $E_1$  е локално асимптотично устойчива, а  $E_2$  е седловидна равновесна точка. В този случай, използвайки стойности на параметрите от Таблица 5.1 (представени като рационални числа в Maple), процедурата *calcOneZeroEigenvalueBif* на пакета BifTools връща, че моделът (2.8) има локална бифуркация седло-възел в равновесната точка.

(б)  $\mu_{im}(\zeta_0) < k_{im} < \mu_{im}(s^m)$ ; тогава новопоявилите се равновесни точки  $E_1$  и  $E_2$  са локално неустойчиви, докато  $D$  не стане по-малко от  $\mu_1(\zeta_i)$ . В този случай моделът (2.8) притежава изродена бифуркация седло-възел, защото двете новопоявили се равновесни точки  $E_1$  и  $E_2$  са локално неустойчиви.

**1.2**  $D = \mu_1(\zeta_i)$ ; това равенство води до  $E_i \equiv F_i$ ,  $i = 1, 2$ . Имаме, че за  $D < \mu_1(\zeta_i)$  равновесните точки  $F_i$  не съществуват от биологически съображения (т.е. не притежават положителни компоненти), но въпреки това може да се говори за транскритична бифуркация, защото в този случай настъпва обмен на устойчивост между равновесните точки  $F_1$  и  $E_1$ .

**1.3**  $D = \mu_1(\zeta_0)$ ; това равенство води до  $\xi_i = \zeta_0$  за  $i = 1$  или  $i = 2$ , откъдето  $E_i \equiv E_0$  за същия индекс  $i = 1$  или  $i = 2$ . В този случай няма бифуркация на равновесни точки с една нулева собствена стойност.

**2.** Да фиксираме  $D$  и да разгледаме  $k_{im}$  като бифуркационен параметър. Тогава получаваме следните подслучаи за съществуване на равновесни точки на модела с една нулева собствена стойност:

**2.1**  $k_{im} = \mu_{im}(s^m)$ ; това равенство води до  $\zeta_1 = \zeta_2 = s^m$ , откъдето  $F_1 \equiv F_2$ . За да съществуват  $F_1$  и  $F_2$ , то трябва  $D$  да бъде фиксирано, така че  $D > \mu_1(s^m)$ . Нека приемем, че това е така. Тогава, ако  $k_{im} < \mu_{im}(s^m)$ , то  $F_1$  и  $F_2$  съществуват, като  $F_1$  е локално устойчива, а  $F_2$  е локално неустойчива. От друга страна, ако  $k_{im} > \mu_{im}(s^m)$ , то  $F_1$  и  $F_2$  не съществуват. Така получаваме, че моделът (2.8) притежава локална бифуркация седло-възел в равновесната точка  $F_1 \equiv F_2$ . Потвърждение на горното твърдение получаваме и от процедурата *calcOneZeroEigenvalueBif* на пакета *BifTools*, която връща, че моделът (2.8) има локална бифуркация седло-възел в равновесната точка.

**2.2**  $k_{im} = \mu_{im}(\xi_i)$ ,  $i = 1, 2$ ; тогава  $F_i \equiv E_i$ ,  $i = 1, 2$ . Подобно на случай (1.2) и тук, за тази стойност на параметъра  $k_{im}$ , равновесните точки  $E_1$  и  $F_1$  обменят своята локална устойчивост, въпреки че  $F_1$  не съществува биологически за  $k_{im} > \mu_{im}(\xi_1)$ . Процедурата *calcOneZeroEigenvalueBif* на пакета *BifTools* връща, че моделът (2.8) има локална транскритична бифуркация в равновесната точка  $E_1 \equiv F_1$ .

**2.3**  $k_{im} = \mu_{im}(\zeta_0)$ ; това равенство води до  $\zeta_i = \zeta_0$  за  $i = 1$  или  $i = 2$ , откъдето  $F_i \equiv E_0$  за същия индекс  $i = 1$  или  $i = 2$ . В този случай няма бифуркация на равновесни точки с една нулева собствена стойност.

Нормалните форми на бифуркациите са дадени в Приложение 5.2 до 5.6.

### Бифуркации на равновесни точки с две нулеви собствени стойности

За този вид бифуркации разглеждаме  $D$  и  $k_{im}$  като вариращи параметри, тогава (2.8) притежава следните две равновесни точки  $\tilde{E}$  и  $E_0$ :

$$D = \mu_1(s^m), \quad k_{im} = \mu_{im}(s^m) : \quad \tilde{E} = \left( \frac{\phi(s^m)}{\frac{1}{\gamma}D + \beta_1}, 0, s^m, \frac{\phi(s^m)}{D} \right);$$

$$D = \mu_1(\zeta_0), \quad k_{im} = \mu_{im}(\zeta_0) : \quad E_0 = (0, 0, \zeta_0, 0).$$

При изпълнение на процедурата *calcBTBif* на пакета *BifTools* като резултат получаваме, че (2.8) няма локална бифуркация на Богданов-Такенс в нито една от

горните равновесни точки  $\tilde{E}$  и  $E_0$ , защото и за двете точки не са изпълнени условията за неизроденост на бифуркацията на Богданов-Такенс.

### Локални бифуркации на Хопф в равновесните точки

Нека  $D$  е фиксиран, а  $k_{im}$  е вариращ бифуркационен параметър. Използвайки стойностите на коефициентите от Таблица 5.1, превърнати и въведени в Maple като рационални числа, процедурата *calcHopfBif* от пакета BifTools дава като резултат, че (2.8) не притежава бифуркация на Хопф в  $F_2$ . За останалите точки  $E_1$ ,  $E_2$  и  $F_1$  е доказано аналитично, че не могат да бъдат бифуркационни точки на Хопф.

### Глобална устойчивост на равновесните точки

Сега нека изследваме глобалната устойчивост на равновесните точки на модела (2.8) при предположения, които са смислени от гледна точка на реалния процес.

**Твърдение 5.8.** *Нека са изпълнени неравенства (A0) и още*

$$(A1) \quad \beta_{im} > \beta_1 \text{ и } \frac{1}{\gamma} > \frac{\beta_{im}}{k_{La}},$$

$$(A2) \quad D > 1 - k_{La}(1 - m_2).$$

Тогава множеството

$$\Omega = \{(x_1, x_{im}, s, p) : x_1 \geq 0, x_{im} \geq 0, s \geq 0, p \geq 0, Ds^{in} \geq s + \beta_1 x_1 + \beta_{im} x_{im}\}$$

е положително инвариантно за (2.8); и нещо повече, всички решения са равномерно ограничени за  $t \geq 0$  и съществуват за всяко  $t \in [0, +\infty]$ .

По-нататък се разглежда само редуцираната система

$$\begin{aligned} x_1' &= (\mu_1(s) - D)x_1 + k_{im}x_{im} \\ x_{im}' &= (\mu_{im}(s) - k_{im})x_{im} \\ s' &= -\left(\frac{1}{\gamma}\mu_1(s) + \beta_1\right)x_1 - \left(\frac{1}{\gamma}\mu_{im}(s) + \beta_{im}\right)x_{im} + \phi(s). \end{aligned} \tag{2.9}$$

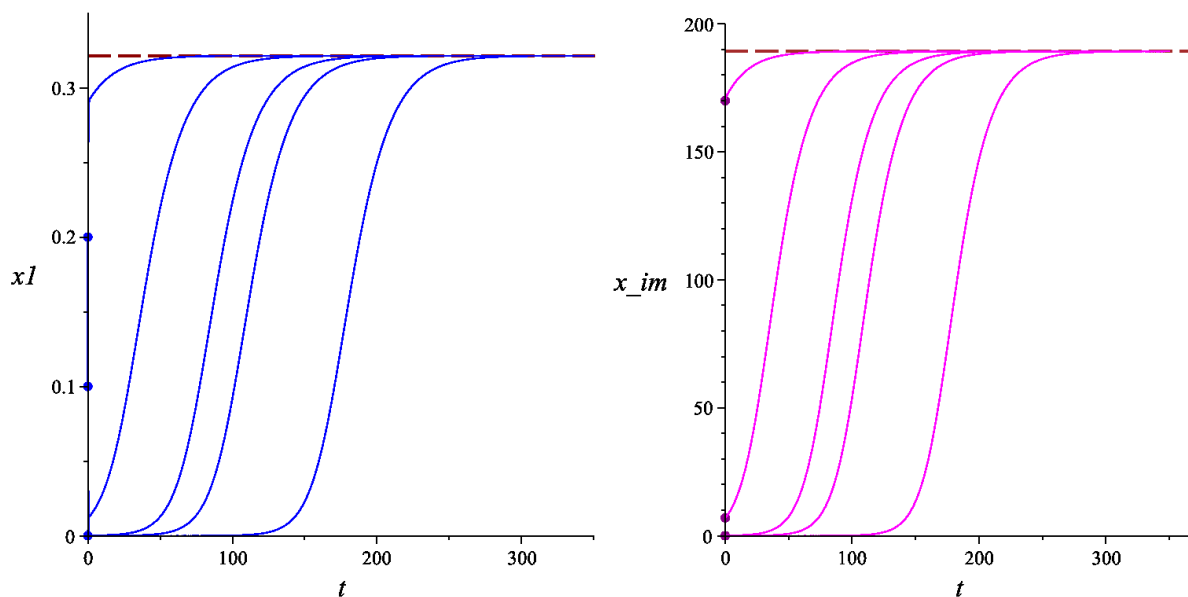
### Глобална устойчивост на равновесната точка $E_0$ .

Ако равновесната точка  $E_0$  е единствената равновесна точка за (2.8), тогава  $E_0$  е глобално асимптотично устойчива. По-точно в сила е следната теорема:

**Теорема 5.11.** *Нека са изпълнени условията (A0), (A1) и (A2). Ако  $D > \mu_1(s^m)$  и  $k_{im} > \mu_{im}(s^m)$ , то  $E_0^r = (0, 0, \zeta_0)$  е глобално асимптотично устойчива равновесна точка на (2.9) в  $\Omega$ .*

Глобалната асимптотична устойчивост на  $E_0$  означава, че двата вида клетки (свободните и имобилизираните) се отмиват от биореактора и средата остава непочистена от токсините (DCA). Това е и най-лошият случай, който може да се случи при работата на биореактора. За практическите нужди най-важната равновесна точка е





Фигура 5.10: Фазовите криви  $x_1(t)$  (лявата графика) и  $x_{im}(t)$  (дясната графика); хоризонталната пунктирна линия минава през  $x_1$ -компонентата и  $x_{im}$ -компонентата на глобално устойчивата равновесна точка  $F_1$ .

$F_1$  (със строго положителни компоненти). Съществуването на  $F_1$  означава, че двата вида клетки оцеляват в биореактора и средата се прочиства от токсините.

#### Глобална устойчивост на вътрешната равновесна точка $F_1$ .

За глобалната устойчивост на  $F_1$  ще са ни необходими още две условие:

(A3)  $s^{in} < s^m$  и  $k_{im} < \mu_{im}(\zeta_0)$ ;

(A4)  $D > \mu_1(s^{in}) + k_{im}$ ,

В сила е следната теорема:

**Теорема 5.18.** *Нека са изпълнени предположенията от (A0) до (A4). Тогава равновесната точка  $F_1$  е глобално асимптотично устойчива в множеството  $\Omega$ .*

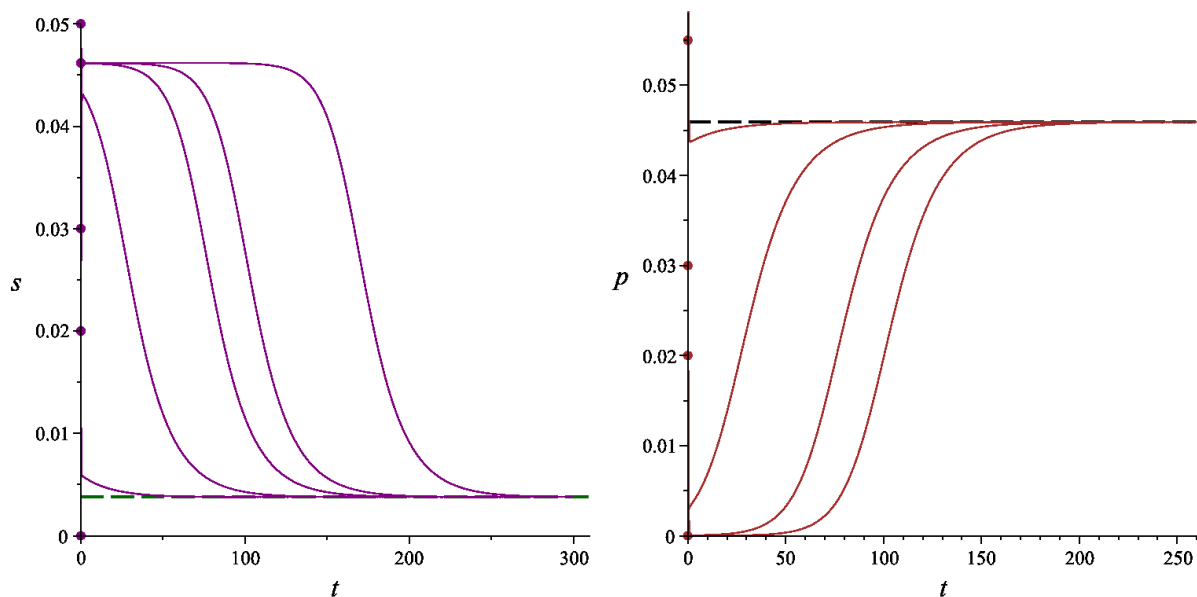
#### Числени симулации.

За числените симулации на глобалната устойчивост на  $F_1$  ще използваме стойности на коефициентите, взети от Таблица 5.1. За тези стойности всички условия от (A0) до (A4) са изпълнени, което означава, че е в сила Теорема 5.18, т.е.  $F_1$  е глобално асимптотично устойчива равновесна точка на (2.8).

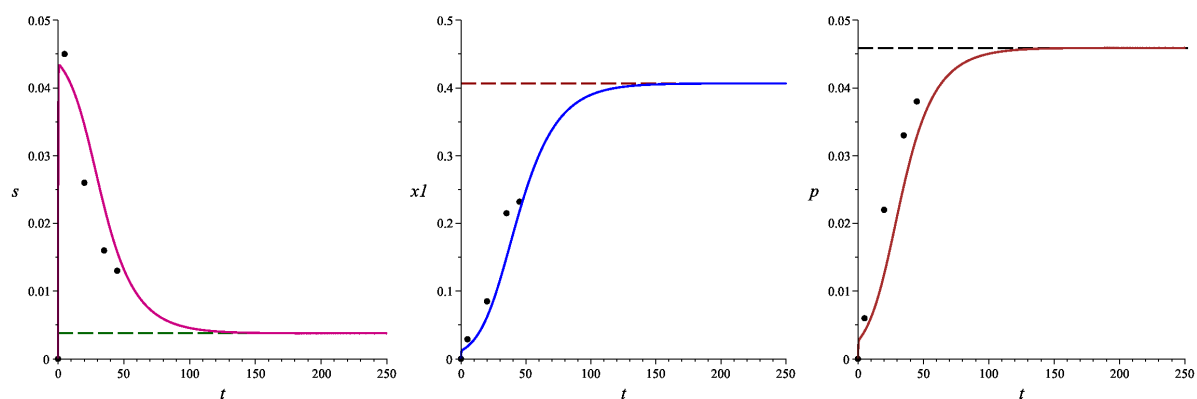
Фигури 5.10 и 5.11 изобразяват числени симулации на модела с различни начални условия  $x_1(0) \geq 0$ ,  $x_{im}(0) > 0$ ,  $s(0) \geq 0$ ,  $p(0) \geq 0$ , удовлетворяващи  $Ds^{in} \geq s(0) + \beta_1 x_1(0) + \beta_{im} x_{im}(0)$ . С кръгчетата по вертикалните оси са означени стойностите на компонентите на началните условия.

Числените симулации потвърждават теоретичните изследвания за глобалната устойчивост на  $F_1$ , както и експерименталните резултати в [6].

Фигура 5.12 визуализира данни от реални експериментални измервания проведе-



Фигура 5.11: Фазовите криви  $s(t)$  (лявата графика) и  $p(t)$  (дясната графика); хоризонталната пунктирна линия минава през  $s$ -компонентата и  $p$ -компонентата на глобално устойчивата равновесна точка  $F_1$ .



Фигура 5.12: Експериментални измервания.

ни в лабораторията на Института по инженерна химия при БАН от екипа на проф. Венко Бешков. Измерените стойности за  $s$ ,  $x_1$  и  $p$  са отбелязани със запълнени кръгчета. Непрекъснати криви са решенията на  $s(t)$ ,  $x_1(t)$  и  $p(t)$  на модела с начално условие  $(s(0), x_1(0), x_{im}(0), p(0)) = (0, 0, 7, 0)$  и стойности на коефициентите от Таблица 5.1.

В заключение ще отбележим, че представеният математически анализ на (2.8) може да бъде използван за определяне на стойностите на параметрите, при които биореакторът ще функционира в устойчиво състояние при непрекъснат режим на работа.

### 3 Авторска справка за приносите в дисертацията

Основните приноси на дисертационния труд са:

1. Създадени са алгоритми за пресмятане на нормалната форма на бифуркациите с една нулева собствена стойност, бифуркация на Хопф и бифуркация на Богданов-Такенс.

2. В СКА Maple е създаден пакетът BifTools за символен бифуркационен анализ на динамични системи, който предоставя на потребителя следните пет базови процедури:

- *calcOneZeroEigenvalueBifPoints* - намира равновесните точки на система от ОДУ, в които Якобианът на системата има една нулева собствена стойност;
- *calcHopfBifPoints* - намира равновесните точки на система от ОДУ, в които Якобианът на системата има двойка чисто имагинерни собствени стойности;
- *calcOneZeroEigenvalueBif* - пресмята нормалната форма на бифуркациите с една нулева собствена стойност;
- *calcHopfBif* - пресмята нормалната форма на бифуркацията на Хопф;
- *calcBTBif* - пресмята нормалната форма на бифуркацията на Богданов-Такенс.

Първите две процедури позволяват както символно, така и числено пресмятане на равновесните точки, докато останалите три позволяват само символно пресмятане на нормалните форми. Така, в момента пакетът BifTools е единственият публичен софтуерен продукт, който предлага символно пресмятане на нормалните форми на гореспоменатите локални бифуркации.

3. Направен е подробен математически анализ на един нов биотехнологичен модел от практиката. Моделът описва непрекъснат биореактор за биологично разграждане на токсични вещества от микроорганизми, имобилизирани (прикрепени) към повърхността на гранули активен въглен. Направеният математически анализ включва:

- намирането на равновесните точки на модела и определянето на тяхната локална устойчивост/неустойчивост, в зависимост от параметрите на модела;
- с помощта на пакета BifTools е направен бифуркационен анализ на равновесните точки на модела относно параметри, които са смислени от гледна точка на приложението;
- глобален анализ на решенията на модела. Показано е съществуването на инвариантно множество  $\Omega$  на динамичната система. При предположения, смислени

от гледна точка на приложението, е доказана глобалната устойчивост на вътрешната равновесна точка. За целта са доказани редица свойства на решенията и е конструирана явна функция на Ляпунов. Проведени са числени симулации в Maple, които илюстрират теоретичните резултати.

В таблицата по-долу е показана връзката на приносите с целите и задачите на дисертацията, както и с нейната структура и направените публикации.

Цели	Задачи	Приноси	Точки в дисертацията	Научни публикации
1. Разработване на алгоритми за символен бифуркационен анализ на математически модели	1.1. Запознаване с предметната област		2	
	1.2. Да се разработят алгоритми за пресмятане на нормалната форма на бифуркациите с една нулева собствена стойност, бифуркация на Хопф и бифуркация на Богданов-Такенс	Създадени са алгоритми за пресмятане на нормалната форма на бифуркациите с една нулева собствена стойност, бифуркация на Хопф и бифуркация на Богданов-Такенс	3.1, 3.2, 3.3	1, 4
	1.3. Да се разработи алгоритъм за намиране на бифуркационните точки на Хопф, базиран на метода на резултантите		3.4	4
2. Програмна реализация на разработените алгоритми в СКА Maple	2.1. Да се направи обзор на съществуващите софтуерни продукти за бифуркационен анализ		4.2	
	2.2. В СКА Maple да се създаде софтуерен пакет, който да имплементира разработените алгоритми	В СКА Maple е създаден пакетът BifTools за символен бифуркационен анализ	4.1	1, 4
3. Приложение на алгоритмите за бифуркационен анализ за изследване на математически модели на биопроцеси	3.1. Да се приложи и тества пакетът BifTools върху известни и добре изследвани математически модели, взети от различни приложни области	Пакетът BifTools е приложен върху: два модела на хемостат, модел на Лоренц, модел на химическа реакция подчиняваща се на закона за действие на масите и др.	4.3	1, 4
	3.2 С помощта на пакета BifTools да се направи бифуркационен анализ на неизследвани до момента математически модели на биопроцеси	Направен е подробен математически анализ на един нов биотехнологичен модел от практиката, описващ непрекъснат биореактор за биологично разграждане на токсични вещества от микроорганизми имобилизирани към повърхността на гранули активен въглен	5	2, 3

## 4 Научни публикации, свързани с дисертацията

1. Borisov, M., Dimitrova, N., 2010. One-parameter bifurcation analysis of dynamical systems using maple. *Serdica Journal of Computing* 4 (1), 43–56. ISSN 1312-6555. IF 1.472
2. Borisov, M., Dimitrova, N., 2011. Stability analysis in a model of 1,2-dichloroethane biodegradation by *klebsiella oxytoca* va 8391 immobilized on granulated activated carbon. *AIP Conference Proceedings* 1404, 284–298. doi: <http://dx.doi.org/10.1063/1.3659931>
3. Borisov, M., Dimitrova, N., Beschkov, V., 2012. Stability analysis of a bioreactor model for biodegradation of xenobiotics. *Computers and Mathematics with Applications*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.camwa.2012.02.067>; vol. 64, No. 3, 361–373. ISSN 0898-1221.
4. Borisov, M., 2012. Biftools: Maple package for bifurcation analysis of dynamical systems. Bulgarian Academy of Sciences, Institute of Mathematics and Informatics, Scientific Reports No. 1/2012, 35 pages; ISSN 1314-541X

## 5 Доклади, свързани с дисертацията

1. Международен семинар-уъркшоп „Математическо моделиране и научни изчисления“, 23–26 септември 2009 г., Велинград; тема „*One-Parameter Bifurcation Analysis of Dynamical Systems Using Maple*”
2. Годишна отчетна сесия на секция „Биоматематика“ при ИМИ на БАН, 16 декември 2009, София; тема „*One-Parameter Bifurcation Analysis of Dynamical Systems Using Maple*”
3. Семинар по биоматематика, 26 – 27 май 2010 г., София; тема „*Реализация на метода на резултатите в пакета BifTools за намиране на бифуркации на Хопф*”
4. Международна конференция „Applications of Computer Algebra” (ACA’2010), June 24-27, 2010, Vlora, Albania; тема „*Symbolic and verification software tools for bifurcation analysis of bioprocess models*”
5. Семинар по биоматематика, 15 декември 2010 г., София; тема „*BifTools and IntervalTools: Maple packages for bifurcation analysis of dynamical systems*”
6. Международна конференция „Mathematical methods and models in Biosciences” (БИОМАТН’2011), June 15-18, 2011, Sofia, Bulgaria; тема „*Stability Analysis of a Bioreactor Model for Biodegradation of Xenobiotics*”

7. Международна конференция „Applications of Mathematics in Technical and Natural Sciences” (AMiTaNS’2011), June 20-25, Albena, Bulgaria; тема „*Bifurcation analysis in a model of 1,2-dichloroethane biodegradation by Klebsiella oxytoca va 8391 immobilized on granulated activated carbon using the Maple packages BifTools and IntervalTools*”
8. Годишна отчетна сесия на секция „Биоматематика” при ИМИ на БАН, 14 декември 2011, София; тема „*BifTools: пакет на Maple за бифуркационен анализ на динамични системи*”
9. Международна конференция „Applications of Mathematics in Technical and Natural Sciences” (AMiTaNS’2012), June 11-16, 2012, St.St. Constantine and Helena, Varna, Bulgaria; тема „*BifTools: Maple Package for Bifurcation Analysis of Dynamical Systems*”
10. Международна конференция „Applications of Computer Algebra” (ACA’2012), June 25-28, 2012, Sofia, Bulgaria; тема „*BifTools: Maple Package for Bifurcation Analysis of Dynamical Systems*”

## 6 Участие в проекти

1. „Компютърни симулации и иновационни моделни изследвания на биопроцеси” по договор ДО-02-359/2008 с ФНИ.

Основният принос на автора е в създаването на пакета BifTools, както и в изследване и провеждане на числени симулации в конкретни математически модели на биотехнологични процеси.

## Литература

- [1] Bastin, G., Dochain, D., 1991. On-line Estimation and Adaptive Control of Bioreactors. Elsevier, Amsterdam.
- [2] Borisov, M., 2008. Investigation of mathematical models of food chains in a chemostat: stability and bifurcation of equilibrium points. Master's thesis, Faculty of Mathematics and Informatics, St. Kliment Ohridski Univ., Sofia, Bulgaria.
- [3] Gross, T., 2004. Population dynamics: general results from local analysis. Ph.D. thesis, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Carl von Ossietzky Univ., Oldenburg, Germany.
- [4] Gross, T., Feudel, U., 2004. Analytical search for bifurcation surfaces in parameter space. *Physica D* 195 (4), 292–302.
- [5] Kuznetsov, Y., 1995. *Elements of Applied Bifurcation Theory*. Springer-Verlag, New York.
- [6] Mileva, A., Sapundzhiev, T., Beshkov, V., 2008. Modeling 1,2-dichloroethane biodegradation by *Klebsiella oxytoca* va 8391 immobilized on granulated activated carbon. *Bioprocess Biosyst Eng* 31, 75–85.
- [7] Smith, H., Waltman, P., 1995. *The Theory of the Chemostat: Dynamics of Microbial Competition*. Cambridge University Press.
- [8] Weber, A., El'Kahoui, M., 2000. Deciding Hopf bifurcations by quantifier elimination in a software-component architecture. *Journal of Symbolic Computation* 30 (2), 161–179.
- [9] Weber, A., Sturm, T., 2008. Investigating generic methods to solve Hopf bifurcation problems in algebraic biology. *Algebraic Biology - Third International Conference (AB 2008)* 5147, 200–215.
- [10] Wiggins, S., 1990. *Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos*. Springer-Verlag, New York.