

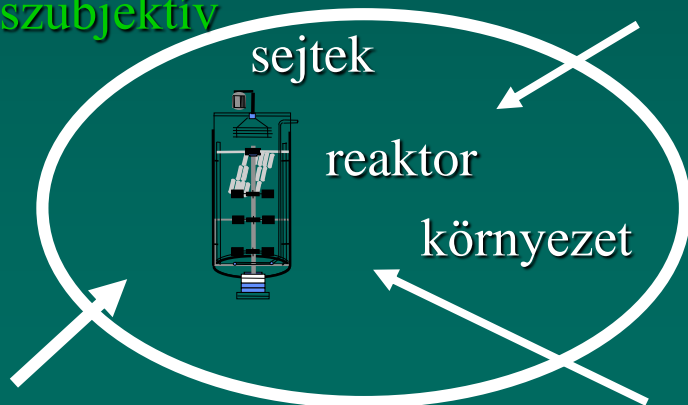
MODELLEK eddig: MONOD, sztöchiometriai...

Mit modellezünk?

BIOLÓGIAI RENDSZERT

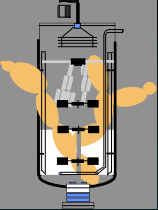
A biorendszer *Bartholomay* szerint "anyagilag objektumok sorozatának határozott csoportja (ezen szubmolekuláris részecskéket, molekulákat, sejtalkotó részeket, sejteket, sejtek populációját értjük), amelyeknek alkotó elemei meghatározott fizikai, fiziko-kémiai, morfológiai, topológiai és időbeni kapcsolatban vannak egymással és az őket körülvevő világgal, az un. környezettel”.

szubjektív



Nem statikus jellegű, állandó mozgásban van, szorosan összefügg a **folyamattal**, s utóbbi így nem más mint a rendszer önmozgását, környezetével való dinamikus kapcsolatát kifejező fogalom.

A fermentációs **rendszer** és a fermentációs **folyamat** egymástól elválaszthatatlan egységben van, de nem azonos vizsgálati objektumok, ha néha értelmezésük nem is különíthető el világosan.



Mi a matematikai modell?

A matematikai modell a rendszert és környezetét jellemző változók közötti kapcsolatokat a matematika formális nyelvén megfogalmazó hipotézisek sorozata.

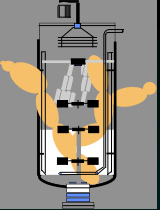
A változók célszerűen *mértek* vagy legalábbis *mérhetőek*, hiszen a modell hipotézis, amelyet csak a gyakorlat, a mérés, a kísérlet igazolhat vagy vethet el.

A modellezés is folyamat

Változók

Műveletek,
Alkalmazási forma!

\neq természeti törvény!!!
~~1:1 megfelelés~~



FERMENTÁCIÓS RENDSZEREK MATEMATIKAI MODELLEZÉSE

Mi célból modellezünk?

A rendszerről alkotott kvantitatív képünk pontosítása, tudás növelés

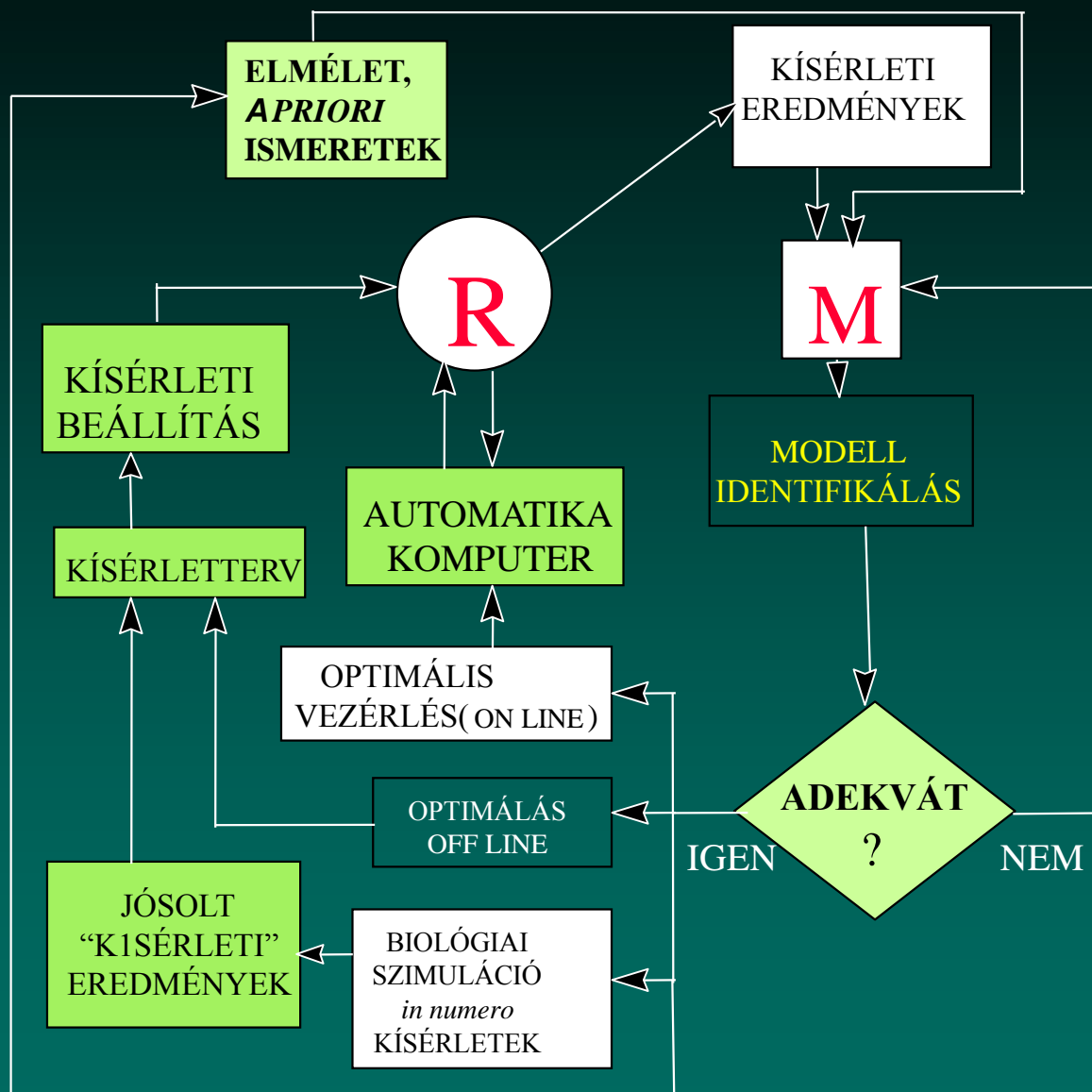
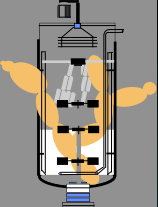
Változók közötti kapcsolatok kiderítése

Jövőbeni viselkedés megjósolása

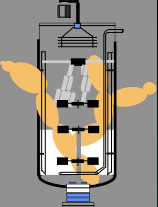
Szabályozás, vezérlés alapja

Optimálás (online, offline)

FERMENTÁCIÓS RENDSZEREK MATEMATIKAI MODELLEZÉSE



FERMENTÁCIÓS RENDSZEREK MATEMATIKAI MODELLEZÉSE



EGY SEJT

POPULÁCIÓ

Túl komplex



Utóbbi 10 évben:
teljes sejt kinetikai modellek pl.:
E.coli, *Mycoplasma genitalium* stb.

NIH Public Access
Author Manuscript
Cell Author manuscript; available in PMC 2013 July 20.
Published in final edited form as:
Cell. 2012 July 20; 150(2): 389–401. doi:10.1016/j.cell.2012.05.044.

A Whole-Cell Computational Model Predicts Phenotype from Genotype

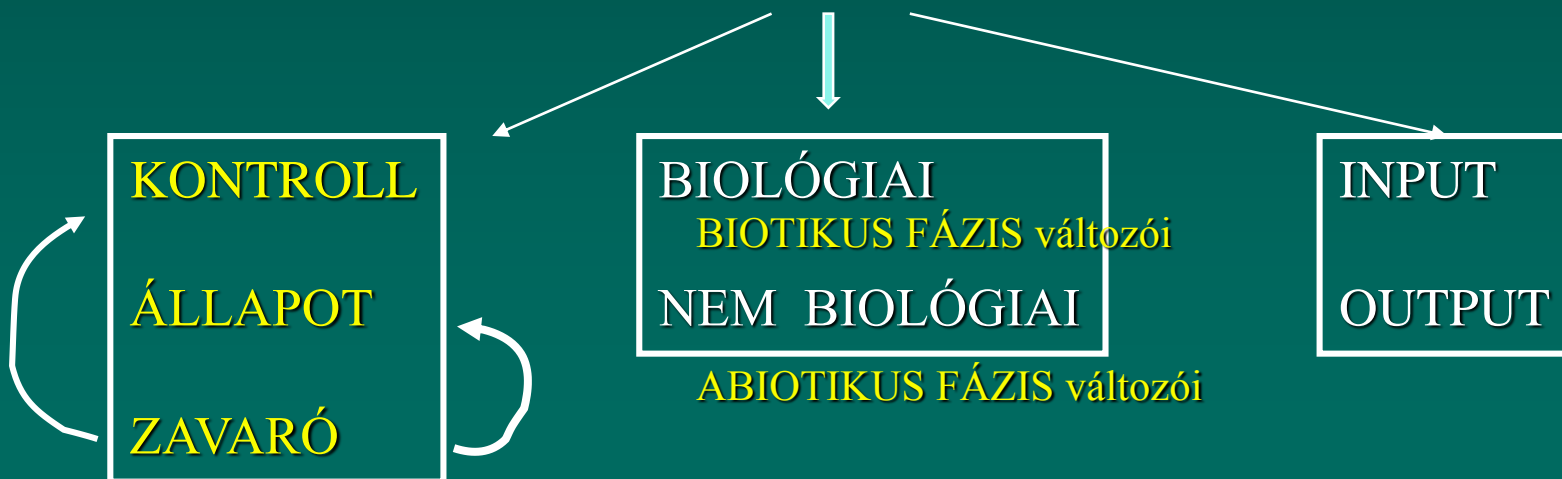
Jonathan R. Karr^{1,4}, Jayodita C. Sanghvi^{2,4}, Derek N. Macklin², Miriam V. Gutschow², Jared M. Jacobs², Benjamin Bolival Jr², Nacyra Assad-Garcia³, John I. Glass³, and Markus W. Covert^{2,7}

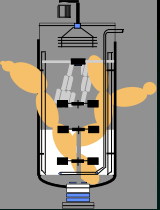
¹Graduate Program in Biophysics, Stanford University, Stanford, CA 94305, USA
²Department of Bioengineering, Stanford University, Stanford, CA 94305, USA
³J. Craig Venter Institute, Rockville, MD 20850, USA

SUMMARY

Understanding how complex phenotypes arise from individual molecules and their interactions is a primary challenge in biology that computational approaches are poised to tackle. We report a whole-cell computational model of the life cycle of the human pathogen *Mycoplasma genitalium* that includes all of its molecular components and their interactions. An integrative approach to modeling that combines diverse mathematics enabled the simultaneous inclusion of fundamentally different cellular processes and experimental measurements. Our whole-cell model accounts for all annotated gene functions and was validated against a broad range of data. The model provides insights into many previously unobserved cellular behaviors, including *in vivo* rates of protein-DNA association and an inverse relationship between the durations of DNA replication initiation

VÁLTOZÓK





FERMENTÁCIÓS RENDSZEREK MATEMATIKAI MODELLEZÉSE

Modellezés általános elvei

1. Fizikai alapelvek

1.1. anyagmegmaradás törvény: anyagmérleg a reaktorra

"általános" matematikai modell

folytonos működésű, ideális, tökéletesen kevert bioreaktorra

$$V \frac{dc_i}{dt} = f(c_{i,be} - c_i) + r_i V$$

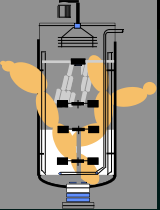
$$D = \frac{f}{V}$$

V állandó fermentlé térfogat,
 f adagolási és elvételi térfogatáram
 c_i az i -edik "anyag" koncentrációja



$$\frac{dc_i}{dt} = D(c_{i,be} - c_i) + r_i$$

r_i az i -edik anyag "növekedési sebessége".



FERMENTÁCIÓS RENDSZEREK MATEMATIKAI MODELLEZÉSE

1.2 Termodinamikai elvek

termodinamika első főtétele ✓

termodinamika második főtétele ?

Élő rendszer -- nyílt rendszer **irreverzibilis**

anyagcsere

Az egyes sejtek entrópiája csökkenhet vagy változatlan is maradhat, anélkül, hogy a II. főtétele érvényessége csorbát szenvedne.

A mikroorganizmus szervezett létforma, rendezettsége nagyobb, mint környezeté, ami csak a környezet rovására lehetséges.

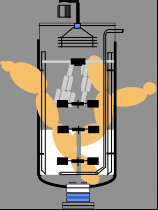
A mikroorganizmus úgy csökkenti vagy tartja állandóan entrópiáját, hogy környezetének entrópiája nagyobb mértékben növekszik.

nyugvó (de élő) sejtek életképessége fennmaradásának feltétele, hogy munkát kell végeznie környezetén:

ellenszegülés a sejteket szétroncsolni akaró ozmózisnyomásnak,
a sejt ionkoncentrációjának fenntartása,
a mozgás, reszintézis.

a nyugvó sejteknek is szükségük van tápanyagokra, hogy rendezettségüket fenntarthassák MAINTENANCE

FERMENTÁCIÓS RENDSZEREK MATEMATIKAI MODELLEZÉSE



Term.Din. Egyensúly nincs

=> Input=Output:
STEADY STATE - állandósult állapot

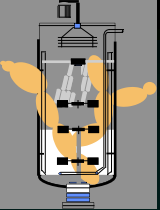
Ferm rendsz. St.St.:
kiegyensúlyozott növekedés

=>homeosztázis

$$\mu_i = \frac{1}{x_i} \frac{dx_i}{dt} \quad x = \sum x_i$$

$$\mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \dots \mu_i$$

- a) **Korlátolatlan ...:** semmilyen kémiai vagy fizikai tényező nem korlátozza a komponensek és az egész populáció növekedési sebességét.
szakaszos fermentáció exponenciális növekedési szakasza
turbidosztát elvû folytonos fermentáció (exponenciális szakaszban) ü
- b) **Korlátozottan kiegyensúlyozott növekedés:**
kemosztát elvû folytonos fermentáció



FERMENTÁCIÓS RENDSZEREK MATEMATIKAI MODELLEZÉSE

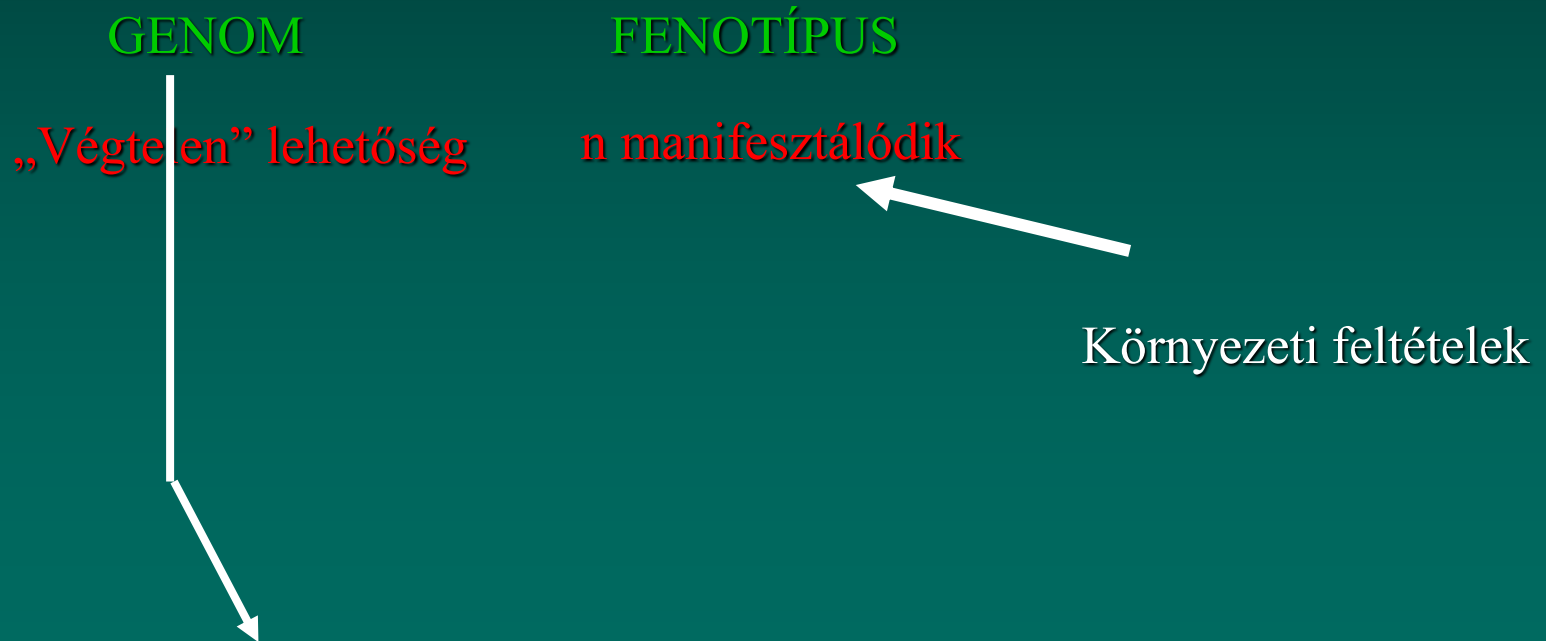
1.3. Konstitutív elvek r_i modellezése

szűk keresztmetszet

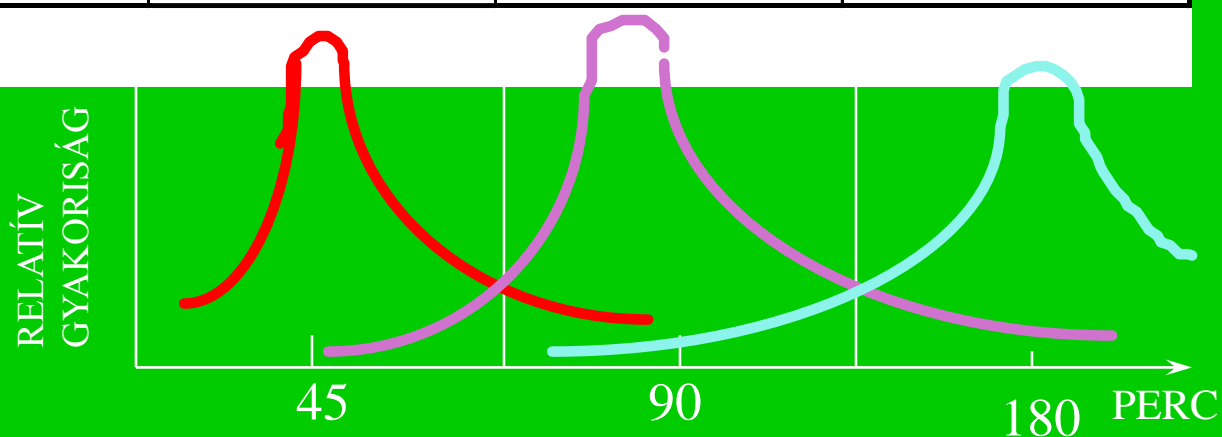
Reakciókinetikai apparátus
Tömeghatástörvény
-átadási egyenletek

$$r_i = r_i(\vec{S}, \vec{I}, \vec{P}, \mu, \dots)$$

2. Biológiai elvek



JELLEMZŐK	BAKTÉRIUMOK	ÉLESZTŐK	FONALAS GOMBÁK
A L A K	p á l c i k a , g ö m b , l á n c o k	ellipszoid, gömb, láncok	micélium fonadék
M É R E T	0,5-4 μm	5-25 μm	5-15 μm hossz: 500-5000 μm
REPRODUKCIÓ	azonos leánysejtek	nem azonos leánysejtek	hosszirányú növekedés
SŰRŰSÉG	1,0-1,1 gcm^{-3}	1,05-1,1 gcm^{-3}	1,05-1,1 gcm^{-3}
EGY SEJT TÖMEGE	10^{-12} g	10^{-11} g	-
FEHÉRJE TARTALOM	60-80 %	45-55 %	25-55 %
NUKLEINSAV TARTALOM	15-25 %	5-12 %	5-10%
SZÉNHIDRÁT ÉS LIPID TARTALOM	5-30 %	10-30 %	10-50 %

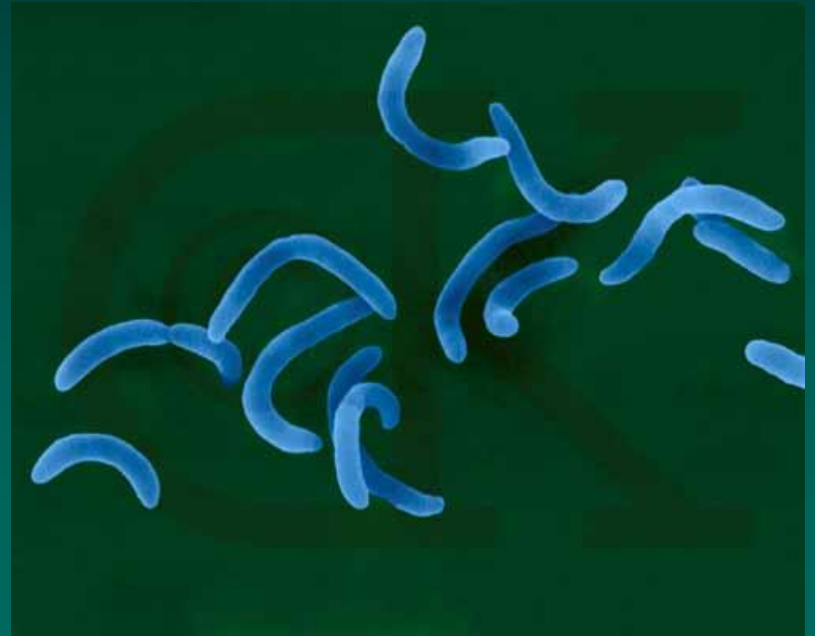


Bár különböznek, azonos modellekkel...

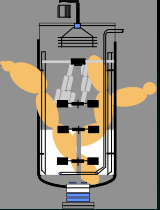


E.coli

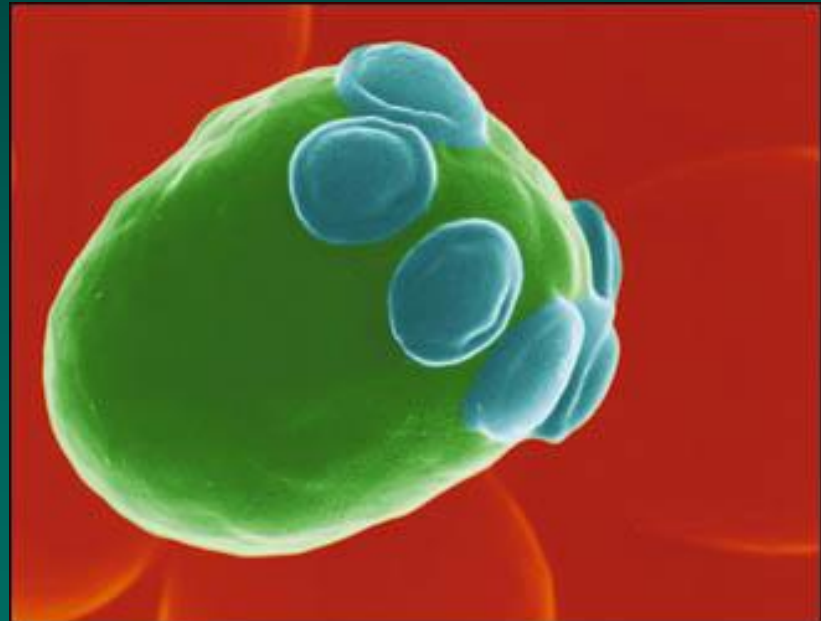
Vibrio cholerae

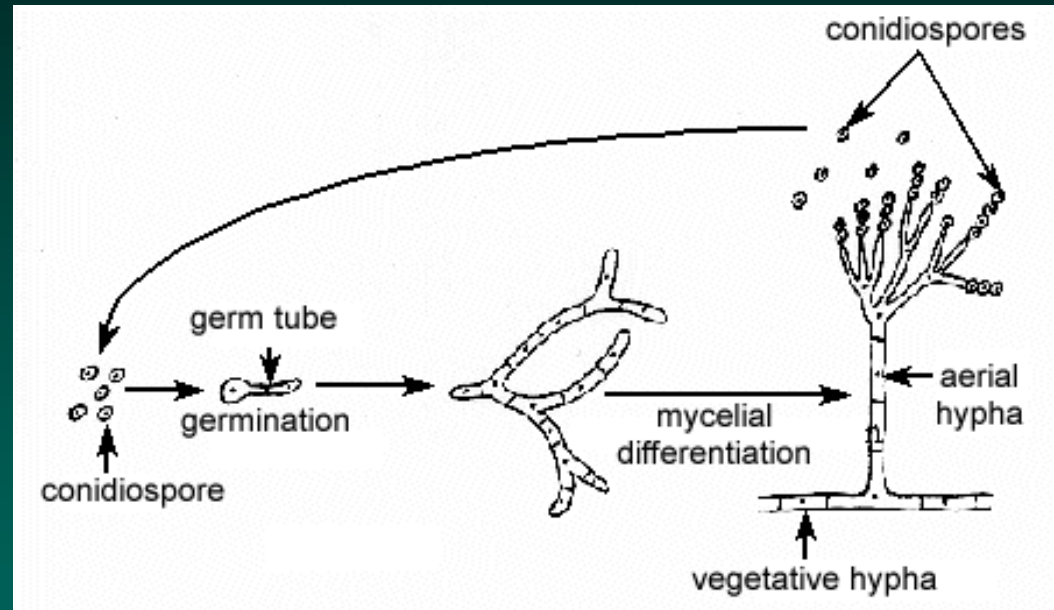


FERMENTÁCIÓS RENDSZEREK MATEMATIKAI MODELLEZÉSE



Saccharomyces cerevisiae

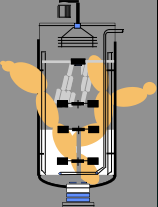




Aszexuális gombanövekedés

Mucor circenelloides

FERMENTÁCIÓS RENDSZEREK MATEMATIKAI MODELLEZÉSE



Mik a sejt esélyei, ha beoltjuk egy új tápoldatba?

SZAPORODÁS

MUTÁCIÓ

SEJTHALÁL - lízis

Elsőrendű kinetika

HŐMÉRSÉKLET HATÁSA

ARRHENIUS

$$\frac{1}{x} \frac{dx}{dt} = \mu - \alpha$$

Fajlagos pusztulási sebesség

Mivel $\Delta E_2 \gg \Delta E_1$ dominál

$$\mu_x = A_1 e^{-\frac{\Delta E_1}{RT}} - A_2 e^{-\frac{\Delta E_2}{RT}}$$

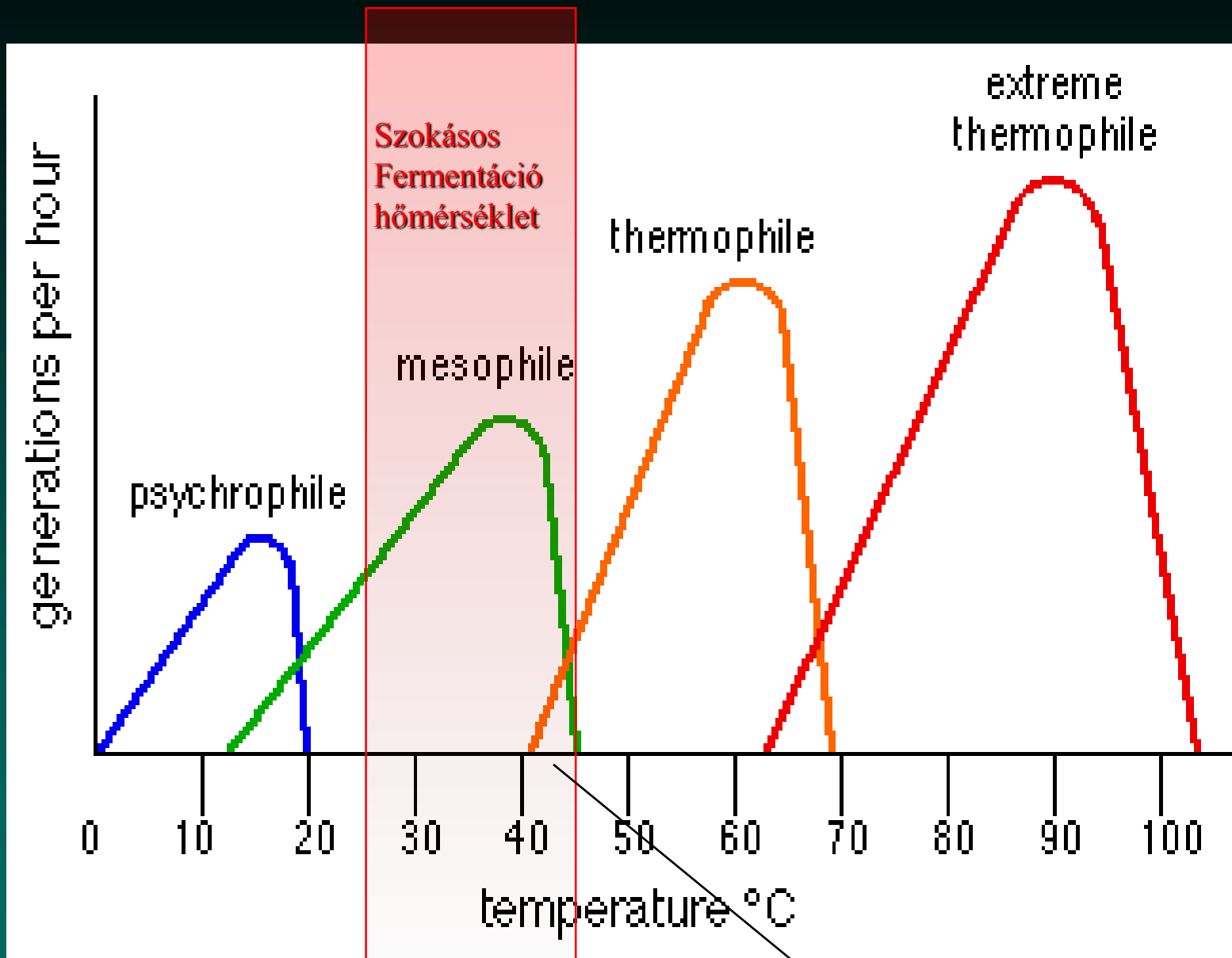
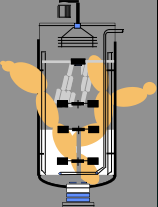
ΔE_1 látszólagos növekedési aktiválási energia

(pl. *E. coli* esetében 55,4 kJ/mol egy adott fermentáció esetén)

ΔE_2 a denaturálódás látszólagos aktiválási energiája (250-300 kJ/mol)

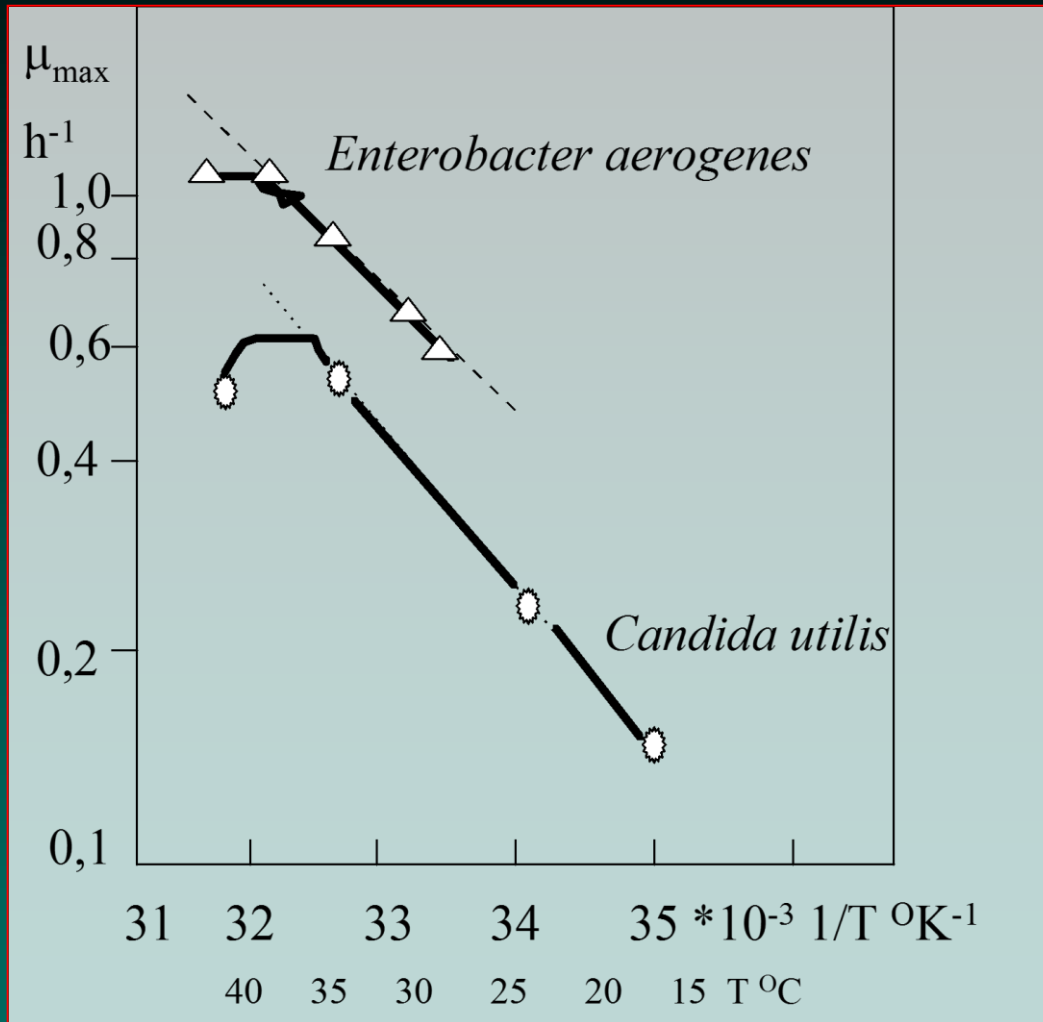
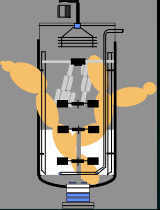
A_1 , és A_2 állandók.

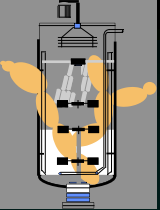
FERMENTÁCIÓS RENDSZEREK MATEMATIKAI MODELLEZÉSE



Miért szeretjük a magasabb tartományt?

FERMENTÁCIÓS RENDSZEREK MATEMATIKAI MODELLEZÉSE



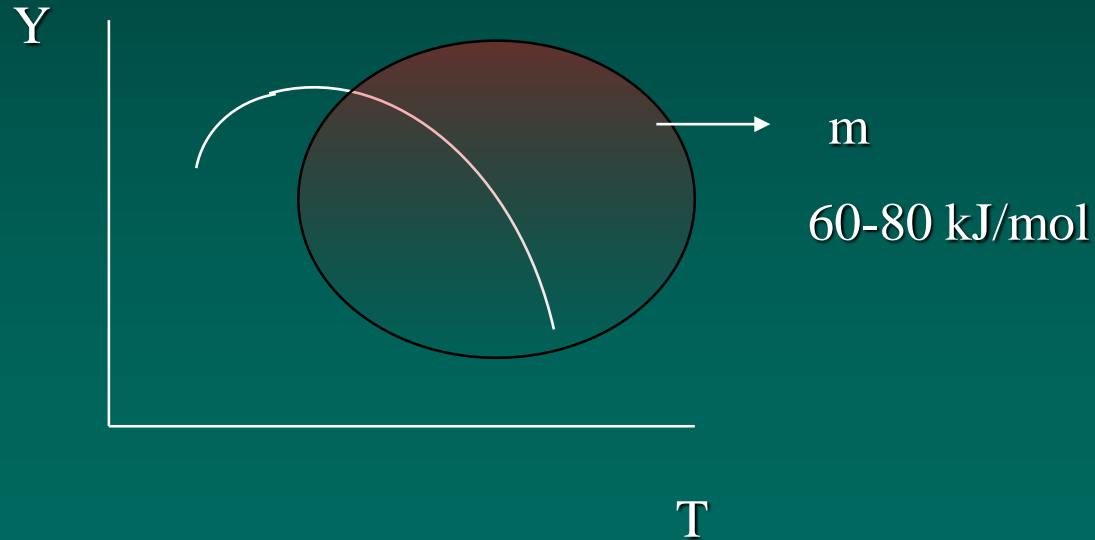


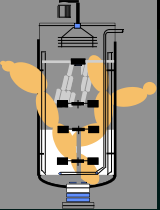
FERMENTÁCIÓS RENDSZEREK MATEMATIKAI MODELLEZÉSE

Hőmérséklet hatása a termékképződésre

optimális hőmérséklet \neq optimális növekedési hőmérséklet

Eredő hozam hőmérséklet függése





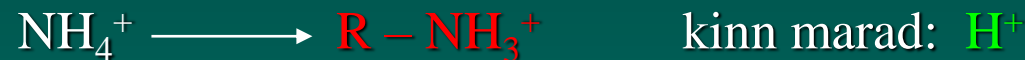
FERMENTÁCIÓS RENDSZEREK MATEMATIKAI MODELLEZÉSE

pH hatása – ld anyagtranszp.

Baktériumok	4-8	(pH felhasználása a „sterilitás fenntartására”)
Élesztők	3-6	
Penészek	3-7	

Miért változik magárahagyott rendszerben a fermentlé pH-ja?

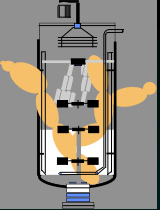
1. Savanyú termékek : PYR, AcOH, Gl-sav, tejsav.....
2. **Szekunder aktív transzport:** *E. coli*, laktóz permeáz, **1:1 laktóz: bepumpált proton arány. Más cukrok ill. mikrobák esetén a sztöchiometria nem szigorú.**
3. NH_3 ill NH_4^+ N-forrás esetében:



4. NO_3^- N-forrás esetében is $\text{R} - \text{NH}_3^+$ **bemegy H^+ azaz lúgosodik**
5. Aminosav esetén: dezaminálódik, lúgosodik

Belső pH???

Elsődleges hatás: transzportfolyamatok,
felületi töltés,
ta.disszociáció, termék disszociációja



FERMENTÁCIÓS RENDSZEREK MATEMATIKAI MODELLEZÉSE

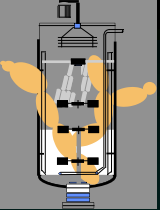
Konstitutív egyenletben:

$$r_i = r_i(\vec{S}, \vec{I}, \vec{P}, \dots, \mu, \dots, k_i)$$

→ továbbiakban

$$k_i = k_i(T) \quad k_i = k_i(\text{pH})$$

Paraméter modell



FERMENTÁCIÓS RENDSZEREK MATEMATIKAI MODELLEZÉSE

MODELLEK TÍPUSAI

DETERMINISZTIKUS
(meghatározott)

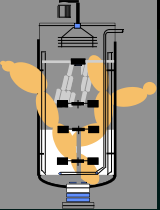
SZTOHASZTIKUS
(véletlenszerű)

STRUKTURÁLIS

STRUKTURA NÉLKÜLI

SEJTTÖMEG
(DISTRIBUTED)

SEJTSZÁM
(SEGREGATED)



FERMENTÁCIÓS RENDSZEREK MATEMATIKAI MODELLEZÉSE

DETERMINISZTIKUS

SZTOHASZTIKUS

minden biológiai folyamat, alapvetően sztochasztikus viselkedésű

JOGOS???

várható érték

$$m(t) = n_0 e^{\lambda t}$$

JULE-FURREY modell

szórásnégyzet

$$\sigma^2(t) = n_0 e^{\lambda t} (e^{\lambda t} - 1)$$

relatív szórás

$$\frac{\sigma(t)}{m(t)} = \left(\frac{1 - e^{-\lambda t}}{n_0} \right)^{1/2}$$

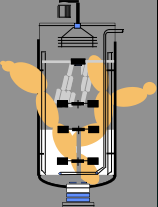
Determi-
nisztikus

JOGOS!!!

n_0 általában igen nagy ($10^4 - 10^8$ db/cm³ közé esik)
a relatív szórás igen kicsiny: $10^{-4} - 1\%$ közötti.

Nem
random

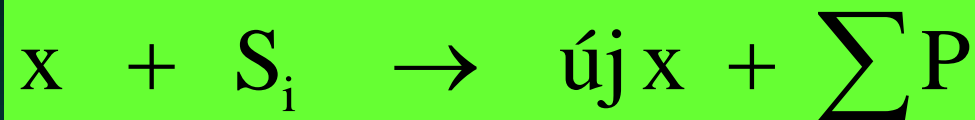
FERMENTÁCIÓS RENDSZEREK MATEMATIKAI MODELLEZÉSE



STRUKTURÁLIS

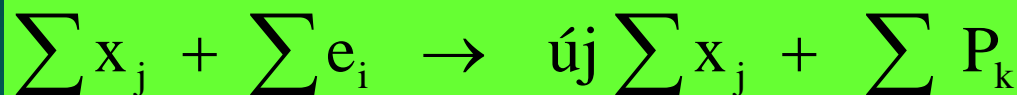


STRUKTURA NÉLKÜLI



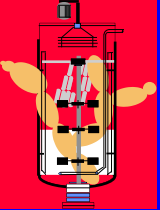
Homogén, szerkezet nélküli biomassza
Kémiai/enzimes reakciók eredője

BLACK BOX MODELL



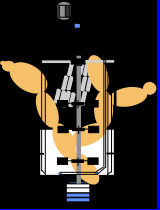
Abiotikus fázis komponensei és a
biotikus fázis komponensei között
Kémiai/enzimes reakciók

BLACK BOX MODELL *de szürkül*



STRUKTURÁLIS MODELLEK

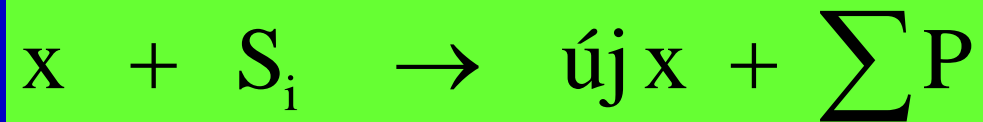
FERMENTÁCIÓS RENDSZEREK MATEMATIKAI MODELLEZÉSE



STRUKTURÁLIS

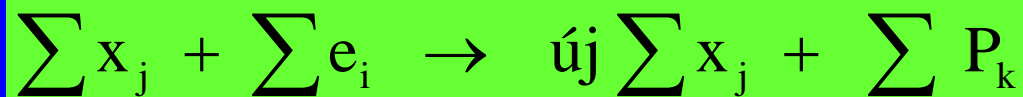


STRUKTURA NÉLKÜLI



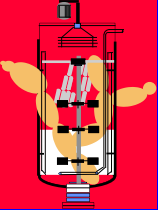
Homogén, szerkezet nélküli biomassza
Kémiai/enzimes reakciók eredménye

BLACK BOX MODELL



Abiotikus fázis komponensei és a
biotikus fázis komponensei között
Kémiai/enzimes reakciók

BLACK BOX MODELL *de szürkül*



STRUKTURÁLIS MODELLEK

Általános strukturális modell

BIOTIKUS FÁZIS ÁLLAPOTVEKTORA

$$\mathbf{X} = (X_1, X_2, \dots, X_j, \dots, X_B)$$

B a biotikus fázis komponenseinek száma

célszerűen

$$\mathbf{X} = \sum_{j=1}^B \mathbf{x}_j$$

sejttömeg

**biomassza
szerkezete**

\mathbf{x}_j

fehérjék összessége

nukleinsavak

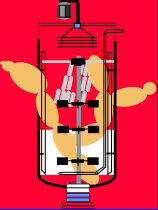
sejt organellumok

„genetikai anyag”

„szintetizáló anyag”....

KOMPARTMENTEK

KOMPARTMENT-MODELLEK



STRUKTURÁLIS MODELLEK

ABIOTIKUS FÁZIS ÁLLAPOTVEKTORA

$$\vec{e} = (e_1, e_2, \dots, e_A) = (S_1, S_2, \dots, S_N, P_1, P_2, \dots, P_M)$$

A az abiotikus fázis komponenseinek száma

N összes szubsztrát

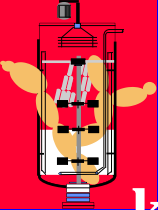
M összes termék

$$N+M=A$$

R db különböző („biokémiai”) reakció játszódik le az abiotikus fázis és a biotikus fázis komponensei között.

$$\vec{r} = [r_1, r_2, r_3, \dots, r_k, \dots, r_R]$$

Elemi reakciósebességek, egységnyi komponensek között



STRUKTURÁLIS MODELLEK

k-adik reakcióban az *abiotikus fázis* i-edik (e_i) komponensének A_{ki} mennyisége vesz részt, A_{ki} e komponens k-adik reakcióban érvényes "sztöhiometriai koefficiense." **Átalakulási sebessége ekkor: $A_{ki}r_k$**

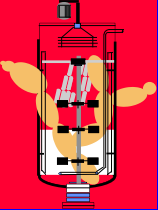
Az összes reakcióban:

$$\sum_{k=1}^R A_{ki} r_k$$

Biotikus fázis x_j komponensének sztöhiometriai együtthatója a k-adik reakcióban B_{kj} ,

x_j e reakcióban **$B_{kj}r_k$ sebességgel „képződik”**.
Az összes reakcióban x_j "képződési sebessége"

$$\sum_{k=1}^R B_{kj} r_k$$



STRUKTURÁLIS MODELLEK

Rendszer differenciálegyenletei egy **tökéletesen kevert folytonos** üzemű reaktorra:

abiotikus fázis

$$\frac{d\mathbf{e}_i}{dt} = \frac{\mathbf{f}_i}{V} (\mathbf{e}_{ibe} - \mathbf{e}_i) + \sum_{k=1}^R A_{ki} \mathbf{r}_k$$

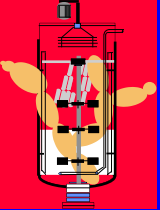
biotikus fázis

$$\frac{d\mathbf{x}_j}{dt} = \frac{\mathbf{f}}{V} (\mathbf{x}_{jbe} - \mathbf{x}_j) + \sum_{k=1}^R B_{kj} \mathbf{r}_k$$

Hány ilyen egyenlet van? Ahány komponense van az abiotikus(A) illetve a biotikus fázisnak (B)

$$\frac{d\vec{e}}{dt} = \mathbf{r} \cdot \underline{\underline{A}}$$

$$\frac{d\vec{x}}{dt} = \mathbf{r} \cdot \underline{\underline{B}}$$



STRUKTURÁLIS MODELLEK

$$\frac{d\vec{e}}{dt} = \mathbf{r} \cdot \underline{\underline{\mathbf{A}}}$$

$$\frac{d\vec{x}}{dt} = \mathbf{r} \cdot \underline{\underline{\mathbf{B}}}$$

Sztöhiometriai
mátrixok

\mathbf{A}

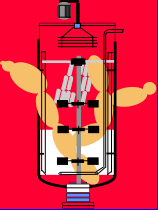
\mathbf{B}

Konstitutív egyenletek:

$$\vec{\mathbf{r}} = [\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{r}_3, \dots, \mathbf{r}_k, \dots, \mathbf{r}_R]$$

$$\mathbf{r} = \mathbf{r}(\mathbf{x}, \mathbf{e})$$

Sejttömeg modellek (sejtszám-modell elemekkel)



STRUKTURÁLIS MODELLEK

WILLIAMS MODELL

(**B=2**) x_1 : a sejtömeg “szintetikus része”,
S növekedést limitáló tápanyag (**A=1**)

$$\vec{e} = [S]$$

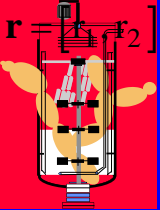
$$\vec{X} = [x_1, x_2]$$

x_1 S tápanyaggal táplálkozik

x_2 : a sejtömeg “strukturál-genetikus” része,
 x_1 asszimilált anyagaival “táplálkozik”,
a sejtek önreprodukciónak felelős

Egy sejt x_2 mennyisége γ \rightarrow sejtömeg sejtszáma $N = x_2 / \gamma$.

$$X = x_1 + x_2$$



STRUKTURÁLIS MODELLEK

$$(R=2, \vec{r} = [r_1, r_2])$$

Szubsztrát felvétel:

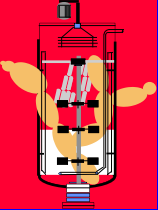
$$r_1 = k_1 S(x_1 + x_2) = k_1 Sx$$

vagy

$$r_1 = k_1 Sx_1$$

x_1 és x_2 közötti reakció

$$r_2 = k_2 x_1 x_2$$



STRUKTURÁLIS MODELLEK

Sztöhiometriai mátrixok

$$\underline{\mathbf{A}} = \begin{bmatrix} \mathbf{A}_{11} \\ \mathbf{A}_{21} \end{bmatrix} \quad \underline{\mathbf{B}} = \begin{bmatrix} \mathbf{B}_{11} & \mathbf{B}_{12} \\ \mathbf{B}_{21} & \mathbf{B}_{22} \end{bmatrix}$$

$\mathbf{A}_{11} = -1$, mivel az 1. reakcióban S fogy és egységnyi tömeg átalakulásokat figyelünk,

$\mathbf{A}_{21} = 0$, mivel S a 2. reakcióban nem vesz részt,

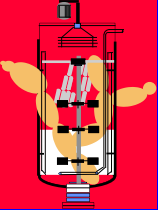
$\mathbf{B}_{11} = 1$, mivel az x_1 szintetikus rész az első reakcióban gyarapodik,

$\mathbf{B}_{12} = 0$, mivel x_2 az első reakcióban részt vesz ugyan, de mennyisége nem változik,

$\mathbf{B}_{21} = -1$, mivel x_1 jelenti a “tápanyagot” x_2 számára és

$\mathbf{B}_{22} = 1$ mivel a 2. reakcióban x_2 gyarapodik.

$$\underline{\mathbf{A}} = \begin{bmatrix} -1 \\ 0 \end{bmatrix} \quad \underline{\mathbf{B}} = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ -1 & 1 \end{bmatrix}$$



STRUKTURÁLIS MODELLEK

A modell differenciálegyenletei

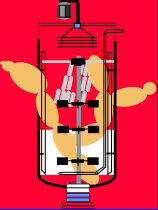
$$\frac{dx_1}{dt} = k_1 S(x_1 + x_2) - k_2 x_1 x_2 \quad \left(= \sum_1^2 B_{kj} r_k ; j = 1 \right)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = k_2 x_1 x_2 \quad \left(= \sum_1^2 B_{kj} r_k ; j = 2 \right)$$

$$\frac{dS}{dt} = -k_1 S(x_1 + x_2) \quad \left(= \sum_1^2 A_{ki} r_k ; i = 2 \right)$$

$$\frac{dN}{dt} = \frac{1}{\gamma} \frac{dx_2}{dt} = \frac{k_2 x_1 x_2}{\gamma} = k_2 x_1 N$$

$$\frac{dx}{dt} = k_1 S x$$



Oldjuk meg!

Mik a kezdeti értékek?

Oltóanyag legyen egy előző ferm vége

LEÁLLT:

$$k_2 x_1 x_2 = 0$$

$$-k_1 S(x_1 + x_2) = 0$$

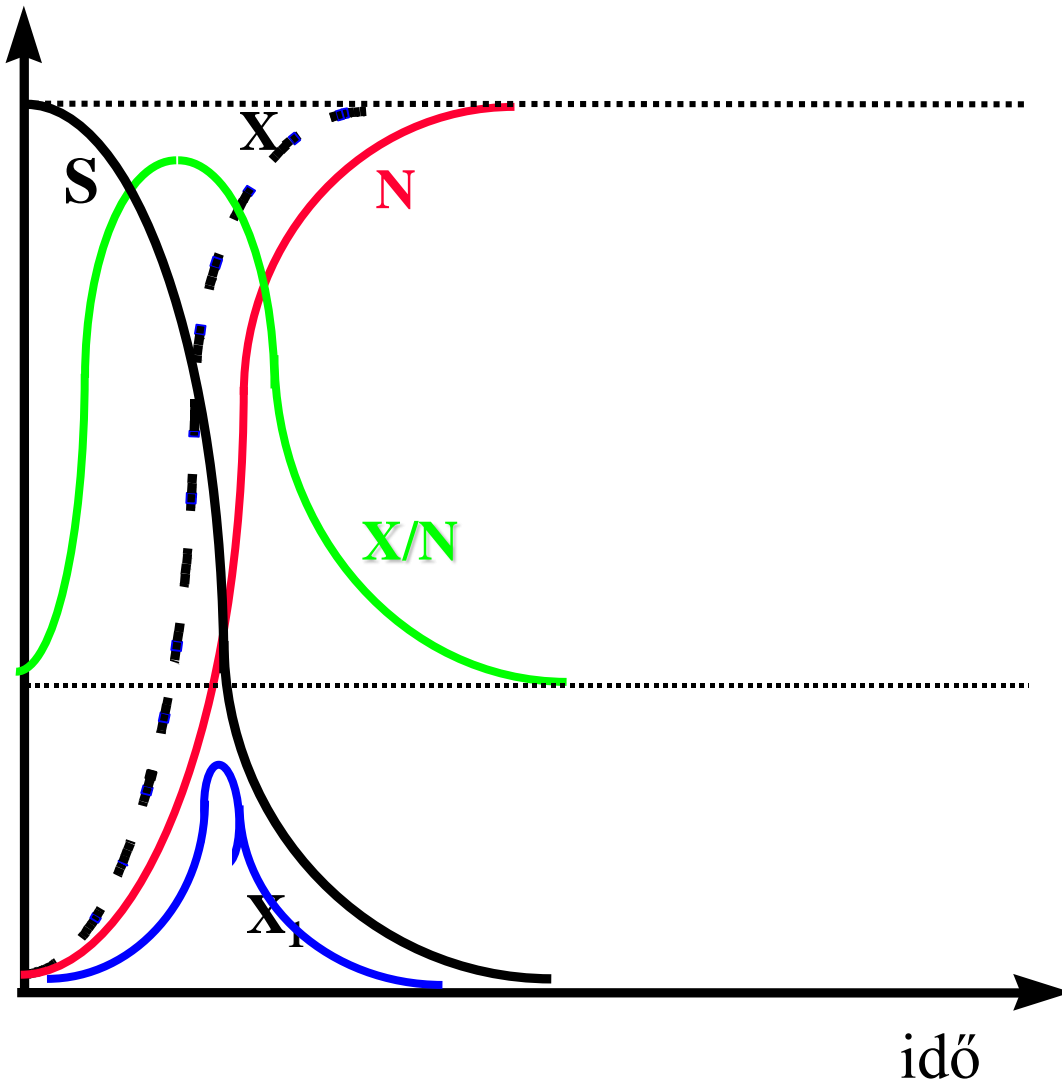
$$k_2 x_1 N = 0$$

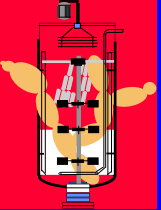
$S = 0$, de $x_2 \neq 0$ és $N \neq 0$ sem míg $x_1 = 0$

kezdeti értékek

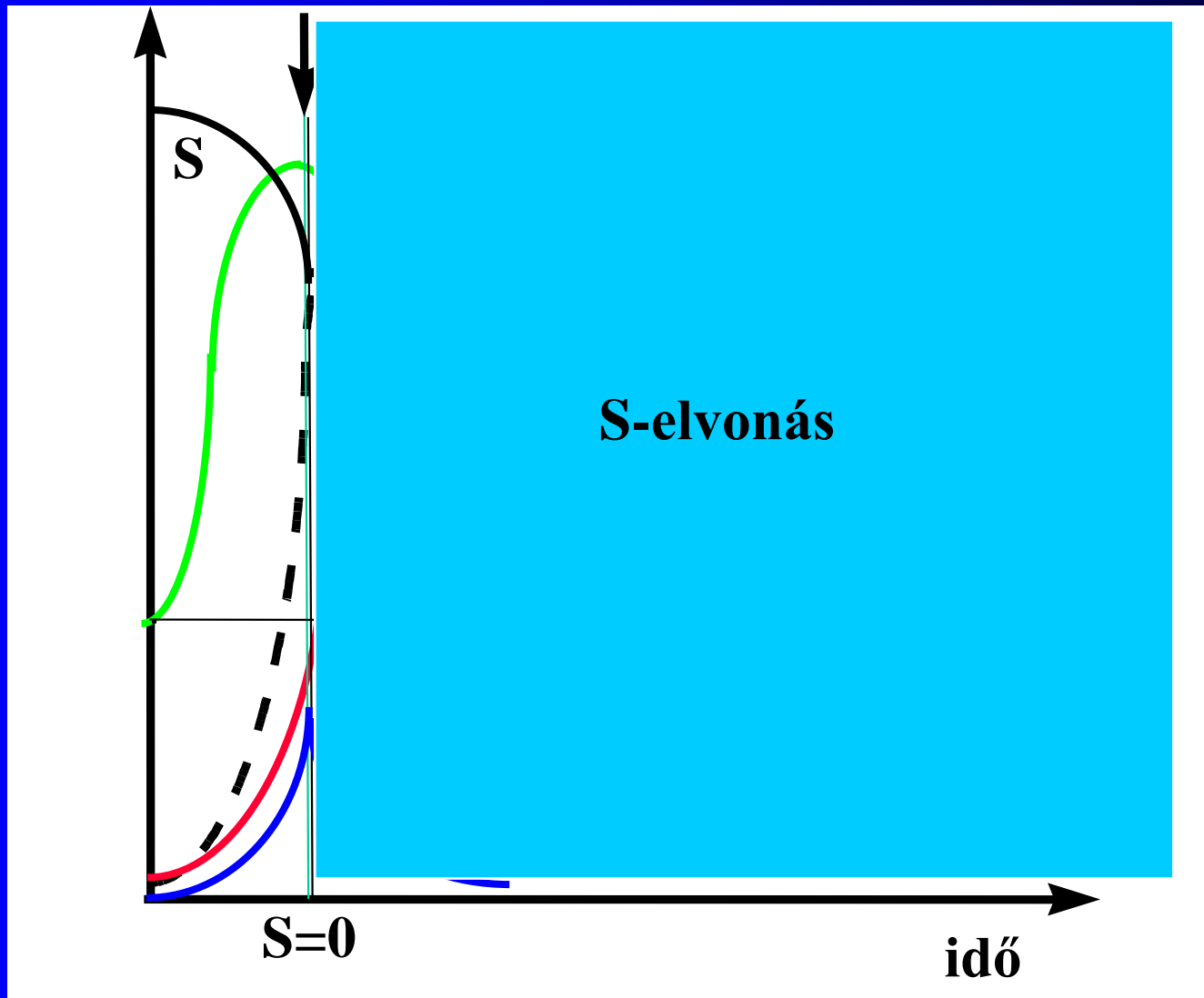
$$S = S_0, \quad x_2 = x_{20}, \quad N = N_0 \quad \text{és} \quad x_1 = 0.$$

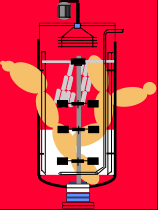
Numerikus megoldás





in numero "kísérleti" technika :SZIMULÁCIÓ





STRUKTURÁLIS MODELLEK

A szakaszos ferm bármely időpillanatában:

$$\mathbf{S}_0 + \mathbf{x}_0 = \mathbf{S} + \mathbf{x}$$

$$Y_{\mathbf{x}/\mathbf{S}} = 1!!!$$

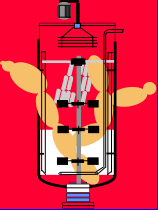
$$\frac{dx}{dt} = k_1 S X = k_1 (S_0 + x_0 - x) x = k_1 (S_0 + x_0) x - k_1 x^2$$

$$r_x = \frac{dx}{dt} = \mu \frac{1}{x_{\max}} x (x_{\max} - x)$$

LOGISZTIKUS DIFEGYENLET

LOGISZTIKUS EGYENLET

$$x = \frac{S_0 + x_0}{1 + \frac{S_0}{x_0} \exp\left(-\frac{k_1 t}{S_0 + x_0}\right)} = \frac{x_{\max}}{1 + \frac{S_0}{x_0} \exp\left(-\frac{k_1 t}{x_{\max}}\right)}$$



Komplikáltabb strukturális modellek 3

A metabolizmus és a növekedés strukturális modelljei

(H.W.Blanch,D.S.Clark: Biochemical Engineering, Marcel Dekker, NY 1996
Imanaka, T....:J.Ferment.Technol. 51(6) 423 (1973))

1. *Monascus* α -galaktozidáz termelése

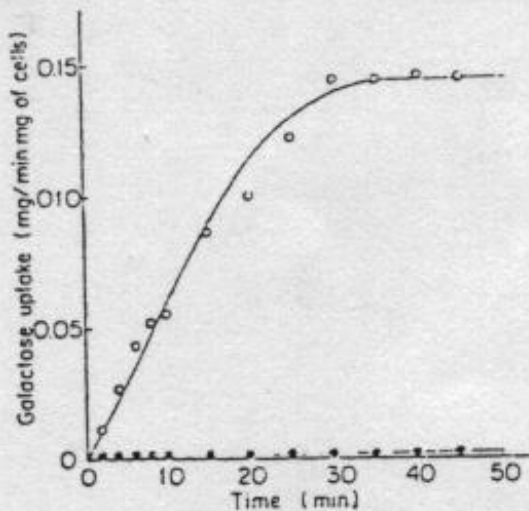
Háttér: Az α -g termelést katabolit represszió befolyásolja:

- 1.*Monascus* gombát glükóz egydéli C/en forráson növesztve nincs α -galaktozidáz termelés.,
- 2.Glükóz + galaktóz tápoldatban először a glükózt hasznosítja, elfogyása után tér át a galaktóznak a felvételére és felhasználására (diauxia).
- 3.Ha a glükóz koncentráció egy küszöbérték alá csökken az α -galaktozidáz indukálódik és termelése ~ 80 perccel a küszöb alá csökkenés után elkezdődik.
4. Ha egy α -galaktozidáz termelő tenyészethez glükózt adnak (küszöb fölé) ~40 perccel később represszió→enzim termelés leáll.

Imanaka (1973) strukturális modell:

szubsztrát transzportot , enzimtermelés génszintű kontroll

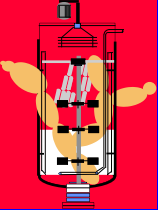
- *5 mg/l glükóz jelenléte esetén a galaktóz felvétel elhanyagolható,
- *A gal felvétel konstitutív és nincsen időkésés a felvételen.



A kísérlet során glükózon növesztett sejteket lecentrifugáltak és kimosták majd 5 mg/l galaktóz tartalmú tápoldatban inkubálták: a felső görbe szerint a galaktóz felvétel *azonnal elindul*.

Az alsó görbe azt mutatja, hogy ugyanezekhez a sejtekhez plusz 5 mg/l glükózt is adtak: a galaktóz felvétel nem indul el: represszió

Figure 3.26. Galactose uptake by Monascus. Uptake of galactose at 35°C, with a galactose concentration of 5 gm/liter containing 1 μ ci 14 C-galactose. Open circles represent cells grown on glucose, washed and incubated on 5 gm/liter galactose medium. Closed circles indicate incubation in the presence of 5 gm/liter glucose. No galactose uptake is evident under glucose repression. (From Imanaka et. al.)



STRUKTURÁLIS MODELLEK

S_D extracelluláris glükóz koncentráció: DEXTRÓZ

S_G galaktóz extracelluláris koncentráció

S_{Gi} sejten belüli galaktóz koncentráció

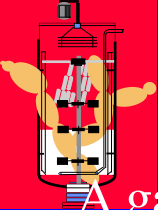
$$\mu = \frac{\mu_{mD} S_D}{K_{SD} + S_D + \frac{K_{SD}}{K_i} S_G} + \frac{\mu_{mG} S_G}{K_{SG} + S_G}$$

↓
Galaktóz-inhibeált glükóz
hasznosítás

↓
galaktóz hasznosítás

Ha $S_D \geq S_{Dc}$, galaktóz transzport a sejtbe azonnal megszűnik,
a transzport modellben $U=0$

és $\mu_{mG} = 0$!



STRUKTURÁLIS MODELLEK

A galaktóz transzportot hordozós transzporttal modellezzük.

A transzport-fehérje galaktóz-kötő helyeinek maximális cc.-ja legyen G_G ($\mu\text{g gal/mg s.sza}$).

Ehhez a transzport fehérjéhez kötődik az extracelluláris galaktóz és a hajtóerő „max” tagja (membránban lévő gal cc.) egy

Langmuir féle adszorpciós izoterma szerint függ a külső S_G cc-tól.

A transzport egyenlet:

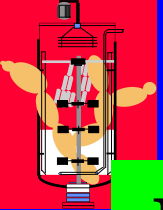
$$\text{gal.tr.sebesség} = U \left(\frac{G_G S_G}{K_m + S_G} - S_{Gi} \right)$$

belső gal cc.
($\mu\text{g gal/mg s.sza}$)

Transzport anyagátadási tényező (h^{-1})

külső gal cc.

$$J = \frac{k_3 E_T}{K_S + S_e + S_i} (S_e - S_i) = J_{\max} \frac{(S_e - S_i)}{K_S + S_e + S_i}$$



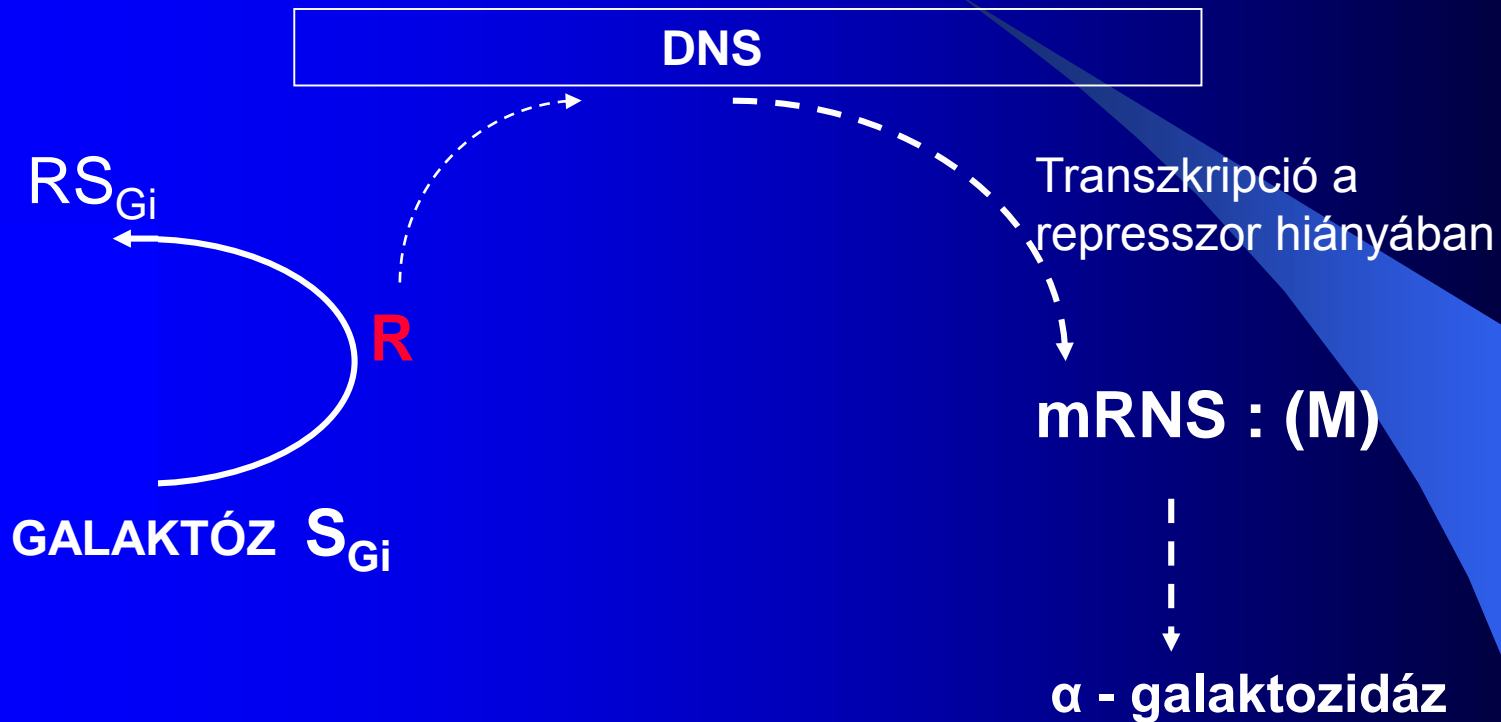
STRUKTURÁLIS MODELLEK

$$\frac{d(S_{Gi}X)}{dt} = U \left(\frac{G_G S_G}{K_m + S_G} - S_{Gi} \right) X - k_1 S_{Gi} X \quad ***$$

Bemegy=transzport a sejtbe

Felhasználódik
(Elsőrendű kinetika: feltételezés)

Az α -galaktozidáz termelést a **Jacob-Monod operon modellel** írjuk le. **gal** távollétében egy **R** represszor kapcsolódik a génhez és inhibeálja a mRNS szintézist.



Amikor gal jelen van a sejtben, az kapcsolódik a represszorhoz (**RS_{Gi}**) és így R nem képes az operonhoz kötődni \longrightarrow az enzimszintézis elkezdődhet.

A (nem azonosított) intracelluláris represszort a gomba állandó k_2 sebességgel **termeli** (a modell feltételezése szerint), ugyanakkor egy elsőrendű reakció szerint **bomlik is** : k_3R sebességgel, illetve reverzibilisen kapcsolódik illetve szétválik a galaktózzal/tól. A rá vonatkozó mérleg egyenlet tehát a következő:

Mitől változik a represszor cc-ja?

$$\frac{dRX}{dt} = (k_2 - k_3R - k_4RS_{Gi} + k_5 [RS_{Gi}]) X$$

A represszornak a DNS transzkripcióra= mRNS termelésre gyakorolt hatása:
A mRNS szintézise a szabad represszor koncentrációjától függ. Amikor gal van jelen, a represszor hozzákötődik, így a szabad represszor koncentráció csökken és így nem tudja megakadályozni a mRNS szintézist.

A mRNS szintézis sebességét arányosnak tételezzük fel a represszor koncentrációnak egy maximális értéktől (R_{max}) való eltéréseivel.

A mRNS bomlik is k_7 sebességi állandóval jellemezhető elsőrendű reakcióban. Így az anyagmérleg a mRNS-re:

$$\frac{dMX}{dt} = \{k_6 (R_{max} - R) - k_7M\} X$$

Ha 0 \rightarrow maximális

Ha maximális \rightarrow 0

Az enzimtermelés sebessége a mRNS aktuális szintjével arányos:

$$\frac{dEX}{dt} = k_8 MX$$

A rendszer mérlegegyenletei:

A belső galaktózra vonatkozó teljes derivált:

$$\frac{d(S_{Gi}X)}{dt} = X \frac{dS_{Gi}}{dt} + S_{Gi} \frac{dX}{dt} = X \frac{dS_{Gi}}{dt} + \mu X S_{Gi} ***$$

Sejttömeg növekedése

$$\frac{dX}{dt} = \mu X = \left\{ \frac{\mu_{mD} S_D}{K_{SD} + S_D + \frac{K_{SD}}{K_i} S_G} + \frac{\mu_{mG} S_G}{K_{SG} + S_G} \right\} X$$

Szubsztrátok fogyása

$$\frac{dS_D}{dt} = - \frac{X}{Y_D} \frac{\mu_{mD} S_D}{K_{SD} + S_D + \frac{K_{SD}}{K_i} S_G}$$

$$\frac{dS_G}{dt} = - \frac{X}{Y_G} \frac{\mu_{mG} S_G}{K_{SG} + S_G}$$

ha $S_D \geq S_{DC}$ akkor $\mu_{mG} = 0$

glükóz represszió

$$\frac{d(S_{Gi}X)}{dt} = U \left(\frac{G_G S_G}{K_m + S_G} - S_{Gi} \right) X - k_1 S_{Gi} X \quad \text{és} \quad \frac{d(S_{Gi}X)}{dt} = X \frac{dS_{Gi}}{dt} + S_{Gi} \frac{dX}{dt} = X \frac{dS_{Gi}}{dt} + \mu X S_{Gi}$$

$$\frac{dS_{Gi}}{dt} = U \left(\frac{G_G S_G}{K_m + S_G} - S_{Gi} \right) - k_1 S_{Gi} - \mu S_{Gi} \quad \text{ha} \quad S_D \geq S_{DC} \quad \text{akkor} \quad U = 0$$

glükóz gátolja a gal. felvételt.

$$\frac{dR}{dt} = (k_2 - k_3 R - k_4 R S_{Gi} + k_5 [R S_{Gi}]) - \mu R$$

$$\frac{dM}{dt} = \{k_6 (R_{max} - R) - k_7 M\} - \mu M \quad \text{ahol ha} \quad R \geq R_{max} \quad \text{akkor} \quad R = R_{max}$$

$$\frac{dE}{dt} = k_8 M - \mu E$$

$$\frac{d[RS_{Gi}]}{dt} = k_4 R S_{Gi} - k_5 [RS_{Gi}] - \mu [RS_{Gi}]$$

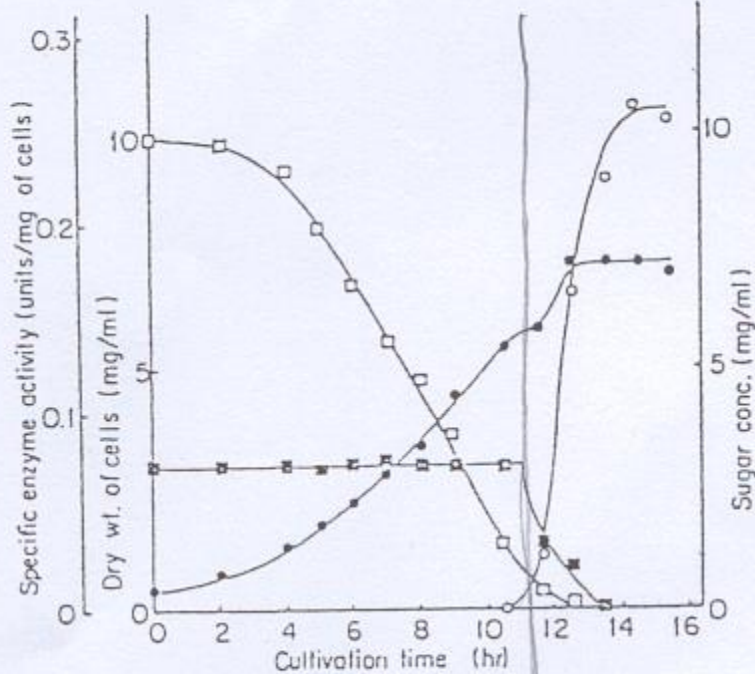
Teljes derivált!!!

Imanaka a kinetikai paramétereket szakaszos és steady state folytonos tenyészeteket felhasználva határozta meg, az intracelluláris paramétereket becsléssel, a hozamokat kísérletileg állapította meg.

Table 3.14. Values of constants in the model of Imanaka et al.

Estimated		Experimental values			
k_1	= 40	hr^{-1}	$\mu_{mA,g}$	= 0.215	hr^{-1}
k_2	= 1	$\mu\text{g}/\text{mg cells}\cdot\text{hr}$	$\mu_{mB,g}$	= 0.208	hr^{-1}
k_3	= 1	hr^{-1}	$\mu_{mA,p}$	= 0.190	hr^{-1}
k_4	= 0.1	$\text{mg cells}/\mu\text{g}\cdot\text{hr}$	$\mu_{mB,p}$	= 0.162	hr^{-1}
k_5	= 1×10^{-4}	hr^{-1}	$K_{sA,g}$	= 1.54×10^{-4}	gm/ml
k_6	= 1	hr^{-1}	$K_{sB,g}$	= 2.58×10^{-4}	gm/ml
k_7	= 8	hr^{-1}	$K_{sA,p}$	= 1.54×10^{-4}	gm/ml
k_8	= 4.0	$\text{units}/\mu\text{g M}\cdot\text{hr}$	$K_{sB,p}$	= 3.07×10^{-4}	gm/ml
$k_{8,p}$	= 6.67	$\text{units}/\mu\text{g M}\cdot\text{hr}$	K_i	= 1.39×10^{-4}	gm/ml
S_{Ac}	= 2.25×10^{-4}	gm/ml	$Y_{A,g}$	= 0.530	gm/gm
U	= 100	hr^{-1}	$Y_{B,g}$	= 0.516	gm/gm
G_B	= 3.5	$\mu\text{g}/\text{mg cells}$	$Y_{A,p}$	= 0.377	gm/gm
K_m	= 1×10^{-8}	$\mu\text{g}/\text{mg cells}$	$Y_{B,p}$	= 0.361	gm/gm
R_c	= 0.803	$\mu\text{g}/\text{mg cells}$			

The subscripts g and p denote values during the growth phase and enzyme production phase respectively.



Inokulum: glükózon nőtt sejtek.

Tápanyag: 10 g/l glükóz, 3 g/l galaktóz, 5 g/l NH_4NO_3 és KH_2PO_4 , 1g/l $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 0,1g/l YE
 Kezdeti feltételek: $X=0,5$ g/l, $S_A=10$ g/l $S_G=3$ g/l, $S_{Gi}=0$ $\mu\text{g/gsejt}$, $R=0.91$ $\mu\text{g/gsejt}$,
 $M=0$ $\mu\text{g/gsejt}$, $E=0$ Unit/mg sejt, $[\text{RS}_{Gi}]=0$ $\mu\text{g/g sejt}$

A modell jól írja le: *a gal felvételnek gl által történő katabolit represszióját
 *az α -galaktozidáz előbb lassú, majd gyors növekedését
 miután a glükóz elfogyott és a gal transzport elindult.
 A modell lényege a JM operon modellnek a terméképzési kinetika
 leírására történő egyszerű felhasználása.

Strukturális modellek 4

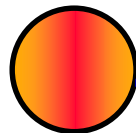
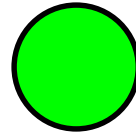
Koreloszlás (öregedés) modell antibiotikum termelésre

(H.W.Blanch,D.S.Clark: Biochemical Engineering, Marcel Dekker, NY 1996
241-244

Profázis -idiofázis

Éretlen sejt X_1

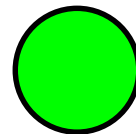
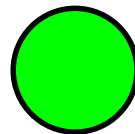
Öregedés



Érett sejt X_2

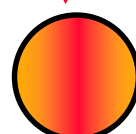
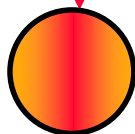
Szaporodás, növekedés

P



Éretlen sejtek

Öregedés, termékképzés



$$\frac{dX_1}{dt} = -a_{12} \cdot X_1 + \frac{2 \cdot \mu_{\max} \cdot S \cdot X_2}{S + K_S}$$

éretlenek érettek osztódása

átalakulása érettekké

$$\frac{dX_2}{dt} = a_{12} \cdot X_1 - \frac{\mu_{\max} \cdot S \cdot X_2}{S + K_S}$$

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{1}{Y} \cdot \frac{\mu_{\max} \cdot S \cdot X_2}{S + K_S} \quad \text{szubsztrátot az } X_2 \text{ populáció fogyaszt}$$

$$\frac{dP}{dt} = \left(\frac{1}{k} \right) \cdot \frac{dX_2}{dt} \quad \text{a terméket az érettek termelik}$$

X_1 - éretlen sejtek koncentrációja

X_2 - érett sejtek koncentrációja

P - termékkoncentráció

$X_1 + X_2$ - sejtpopuláció mérete

Y - sejthozam

a_{12} - érési sebességi konstans (ez egy μ tulajdonképpen, akár csak μ_{\max})

μ_{\max} illetve a K_S - érett sejt növekedési sebességének konstansai

(Monod-kinetika)

Bacillus brevis **gramicidin-S** (ciklikus dekapeptid) termelés szimulálása

A Gramicidin-S szintetáz aktivitás a növekedés kései exponenciális szakaszában drámaian megnő és ennek következtében ekkor kezdődik el a Gramicidin-S szintézis és a stacionárius fázisban folytatódik

A konstansok becslése szakaszos fermentációból származó adatok alapján a t_m - **érési idő** bevezetésével történt.

Az a sebesség, amellyel a sejtek öregednek (érnek) illetve átlépnek az idiofázisba, egy t_m idővel korábbi éretlen sejt növekedési sebességtől függ, azaz

$$\frac{dX_2}{dt} \Big|_t = \frac{dX}{dt} \Big|_{t-t_m}$$

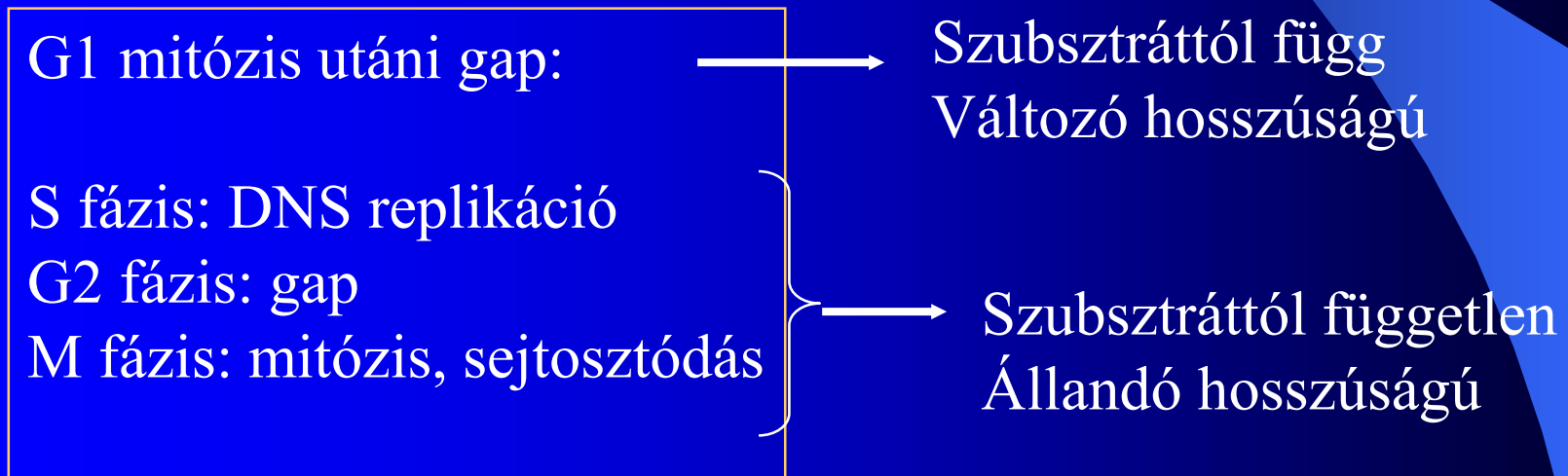
A termékképződési sebesség e definíció alapján, valamint annak integrálja a következő:

$$\frac{dP}{dt} \Big|_t = \left(\frac{1}{k} \right) \frac{dX}{dt} \Big|_{t-t_m}$$
$$P(t) = \left(\frac{1}{k} \right) \left\{ X(t-t_m) - X_0 \right\}$$

A metabolizmus és a növekedés strukturális modelljei

A *Saccharomyces cerevisiae* sejt energia és anyagcsere modellje

(H.W.Blanch,D.S.Clark: Biochemical Engineering, Marcel Dekker, NY 1996
231-236)



A modell a sejtciklusnak két fő állomásra bontásán alapszik. **G1** hossza a limitáló szubsztrát hozzáférhetőségétől függ míg a **S**, **G2**, **M** fázisok összegét a szubsztrát koncentrációjától függetlennek tételezzük fel.

A sejttömeg két részből áll = a modell kétkompartmentes (a biotikus fázis két komponensű)

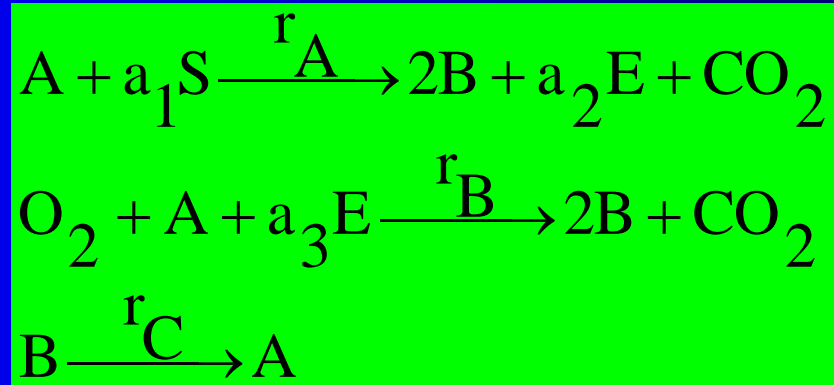
A tömeg, amely a *szubsztrát felvételét és az energia termelést* végzi és

B sejttömeg, amely reprodukcióért és osztódásért felelős.

Ebben ez a modell megegyezik a Williams modellel.

A B tömeg állandó sebességgel konvertálódik A-vá és

A pedig felveszi a S-ot és termeli a B-t mégpedig időben változó sebességgel.



$A + B = X$, ami a teljes sejttömeg

E az etanol koncentrációja.

Elemi reakciósebességek:

$$r_A = k_1 A \frac{S}{K_S + S}$$

a fermentáció sebessége

$$r_B = k_2 A \frac{E}{K_E + E}$$

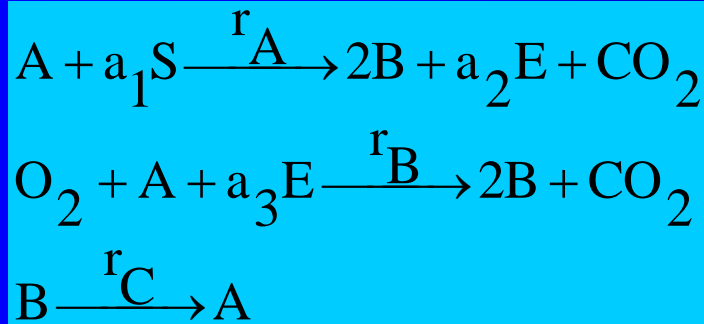
respiráció sebessége

$$r_C = k_B B$$

a sarjadzás sebessége

1,2,3,!!!!

Konstitutív egyenletek



a séma alapján:

$$\begin{aligned} \frac{dB}{dt} &= 2r_A + 2r_B - r_C \\ \frac{dA}{dt} &= -r_A - r_B + r_C \\ \frac{dE}{dt} &= a_2 r_A - a_3 r_B \\ \frac{dS}{dt} &= -a_1 r_A \end{aligned}$$

Kettő keletkezik,
egy fogy

$$\frac{dB}{dt} = 2r_A + 2r_B - r_C$$

$$\frac{dA}{dt} = -r_A - r_B + r_C$$

$$\frac{dE}{dt} = a_2 r_A - a_3 r_B$$

$$\frac{dS}{dt} = -a_1 r_A$$

$$r_A = k_1 A \frac{S}{K_S + S}$$

$$r_B = k_2 A \frac{E}{K_E + E}$$

$$r_C = kB$$

$$q_S = -\frac{1}{X} \frac{dS}{dt} = -\frac{a_1 r_A}{X}$$

$$q_E = \frac{1}{X} \frac{dE}{dt} = \frac{a_2 r_A - a_3 r_B}{X}$$

$$q_{O_2} (\text{mol/g} \cdot \text{óra}) = 0,048 \frac{r_B}{X}$$

$$k_1 = 5,5 \text{ h}^{-1}$$

$$k = 0,51 \text{ h}^{-1}$$

$$k_2 = 0,3 \text{ h}^{-1}$$

$$K_S = 0,5 \text{ g/l}$$

$$a_1 = 6,67$$

$$a_2 = 2,8$$

$$a_3 = 2,22$$

$$K_E = 0,02 \text{ g/l}$$

$$\mu = \frac{1}{X} \frac{dX}{dt}$$

$$q_{CO_2} (\text{mol/g} \cdot \text{óra}) = (0.4q_S - 0.52q_E - 0.48\mu) / 12$$

$$S_o = 10 \text{ g/l}$$

$$E_o = 0$$

$$X_o = 0.02 \text{ pl.}!$$

$$X = A + B$$

Modell paramétereinek meghatározása

1. becsléssel, 2. számítással, 3. kísérleti eredményekből

1. Hozamok

a fermentációra:

$$Y_{x/S} = \frac{1}{a_1} = 0.15 \text{ g/g}$$

$$\longrightarrow a_1 = 6,67$$

Respirációra:

$$Y_{x/S} = \frac{1}{a_3} = 0.45 \text{ g/g}$$

$$\longrightarrow a_3 = 2,22$$

Az etanoltermelés sztöchiometriájából becsülve: $a_2 = 2,80$ (higgyük el)

2. számítható fajlagos sebességek

fajlagos szubsztrát fogyasztási sebesség

$$q_S = -\frac{1}{X} \frac{dS}{dt} = -\frac{a_1 r_A}{X}$$

fajlagos termékképződési sebesség

$$q_E = \frac{1}{X} \frac{dE}{dt} = \frac{a_2 r_A - a_3 r_B}{X}$$

fajlagos növekedési sebesség

$$\mu = \frac{1}{X} \frac{dX}{dt}$$

Fajlagos légzési sebesség

$$q_{O_2} = \alpha \frac{r_B}{X}$$

α a sztöchiometriából: respirációnál az etanol teljes oxidációja CO_2 -dá
3 mól oxigént igényel minden két mól CO_2 -ra nézve
(e szerint a sztöchiometriai egyenlet szerint: $CH_3CH_2OH + 3O_2 \rightarrow 2CO_2 + 3H_2O$)

Az élesztő elemi összetétele szerint 1,53 g oxigénre van szükség ($Y_o=1,53$)
1 g új sejttömeghez, így $\alpha=1,53/32=0,048$

$$q_{O_2} (\text{mol/g} \cdot \text{óra}) = 1.53/32 * \frac{r_B}{X} = 0,048 \frac{r_B}{X}$$

A fajlagos CO_2 termelési sebesség, q_{CO_2} , a C-mérlegből kapható meg

CO_2 széntartalma = GLÜKÓZszéntart. - ETANOLszéntart. – SEJTSzéntart.

$$q_{CO_2} (\text{mol/g} \cdot \text{óra}) = (0.4q_S - 0.52q_E - 0.48\mu) / 12$$

$\alpha_1 = 72/180$
S C-tartalma

24/46

$\alpha_2 = 0,48$, sejt C-tartalma

Igen jól leírja a *Saccharomyces cerevisiae* szén- és energia metabolizmusát:

A **B-tömeg** lineárisan növekedik míg az **A-tömeg** a fajlagos növekedési sebességgel csökken.

Kis μ értékeknél a fajlagos S-felvételi sebesség kicsi és az A hányad, ami ezt végrehajta, nagy.

A sejtekbe irányuló S fluxus alacsony és így a sejtek a lassabb de sokkal hatékonyabb respirációs anyagcsereúton termelik energiájukat.

Ellenkező esetben, **ha a μ nagyobb**, akkor a sejtekbe irányuló (A-tömegeen keresztül történő) szubsztrát fluxus két okból is növekedik:

a sejtenkénti katabolizmus sebesség nő és az A-tömeg csökken.

A megnövekedett fluxus következtében a **respirációs út telítetté válik** egy a k_2 által meghatározott μ -nél. Ekkor a glikolízis sebessége nő.

Amikor a glikolízises anyagcsereút telítetté válik, a glükózra vonatkozó μ_{\max} – ot érjük el.

Így **szakaszos tenyészetben** azt látjuk, hogy a kezdeti, glikolízis-támogatta gyors katabolikus fluxus nagy fajlagos növekedési sebességet és kis A-tömeg hányadot eredményez egy csökkent respirációs aktivitással.

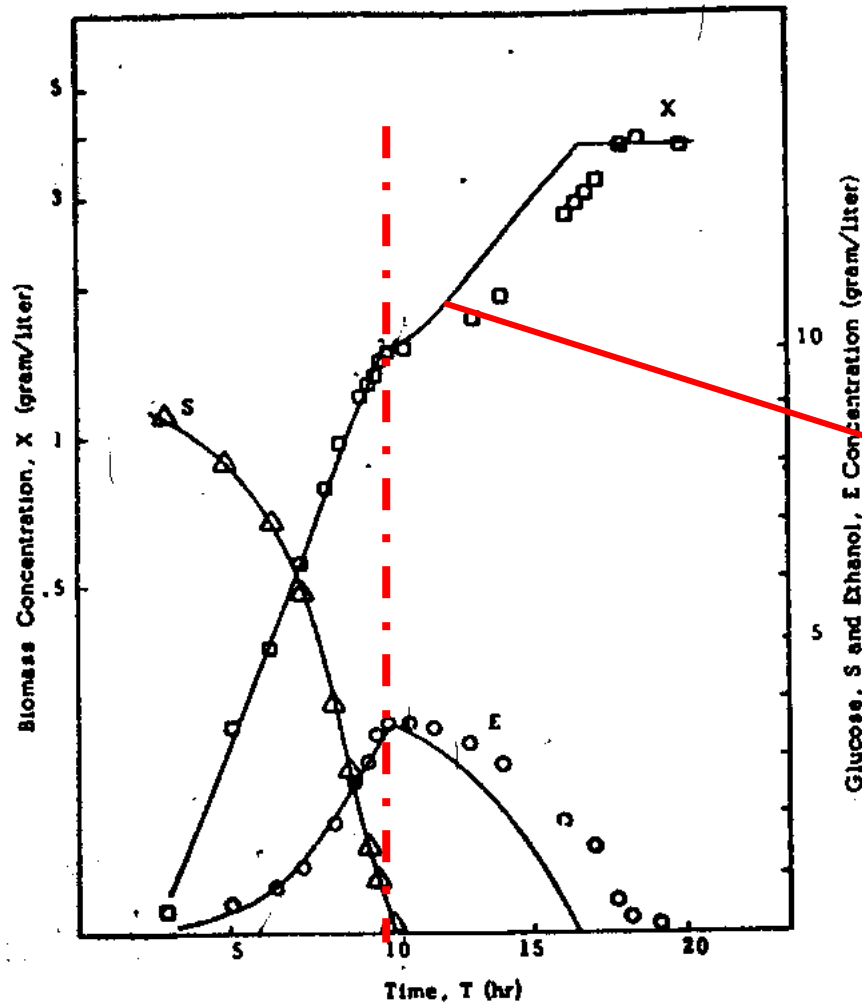
Etanol akkumulálódik, és végül ha a glükóz elfogyott, a tenyészet áttér a respirációra és a képződött etanolt asszimilálja.

A respirációkor elegendő alacsonyabb katabolizmus az A-tömeg növekedését idézi elő és így jelentkezik egy adaptáció és utána egy második növekedési fázis nagyobb A-tömeeggel és a kisebb szükséges katabolikus fluxussal.

3.kísérleti eredményekből

$$k_1 = 5,5 \text{ h}^{-1}$$
$$k = 0,51 \text{ h}^{-1}$$
$$k_2 = 0,3 \text{ h}^{-1}$$
$$K_S = 0,5 \text{ g/l}$$

$$a_1 = 6,67$$
$$a_2 = 2,8$$
$$a_3 = 2,22$$
$$K_E = 0,02 \text{ g/l}$$

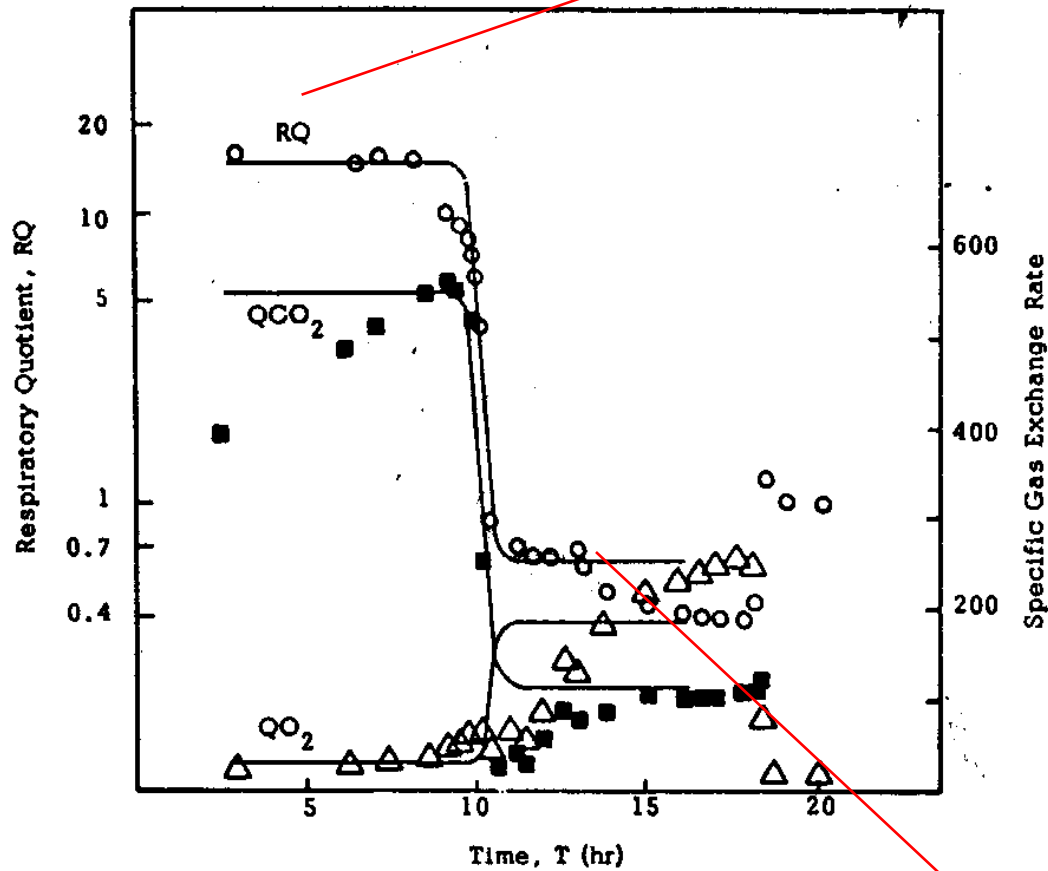


Modell predikció kísérleti adatokkal

(Von Meyenburg, PhD Dissert, ETH, 1969)

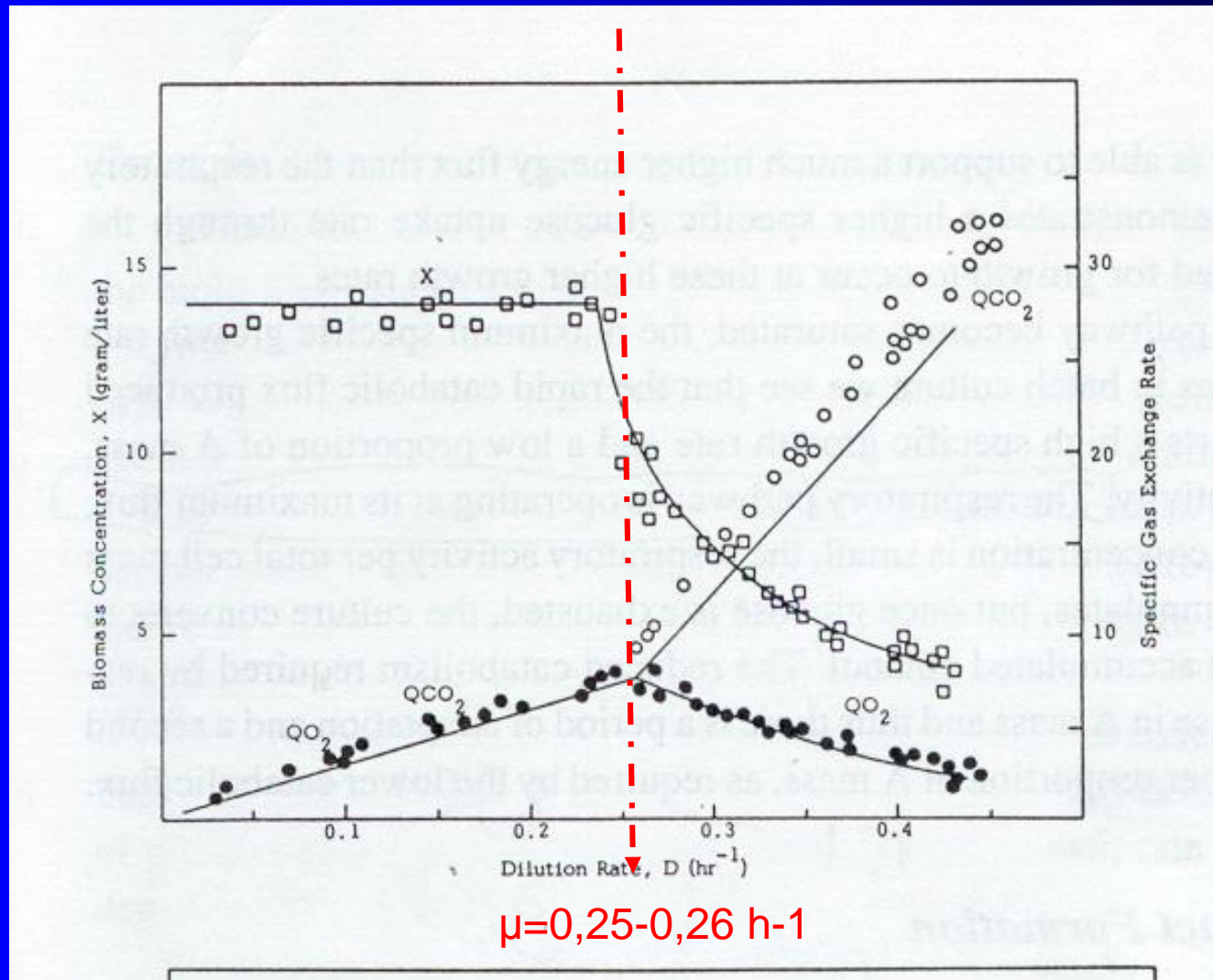
Diauxia: a megtermelt etanolon nő

Alkoholos erjesztés: Crabtree effektus

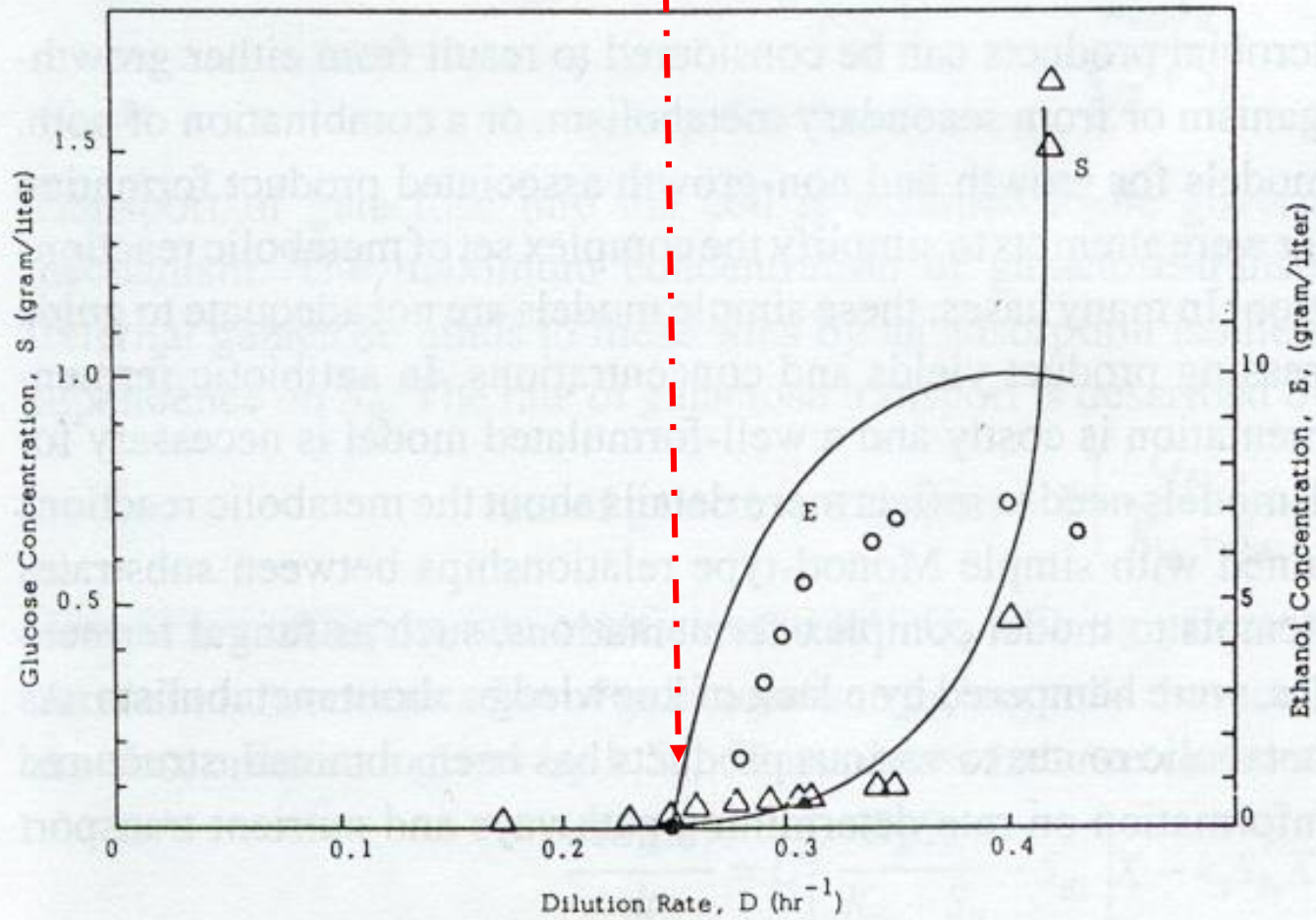


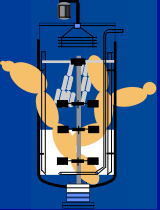
Aerob növekedés etanolon

Model predikció folytonos fermentációnál 1



Model predikció folytonos fermentációnál 2





Hogyan határozzuk meg a modellek állandóit

$$\dot{x} = f(x)$$

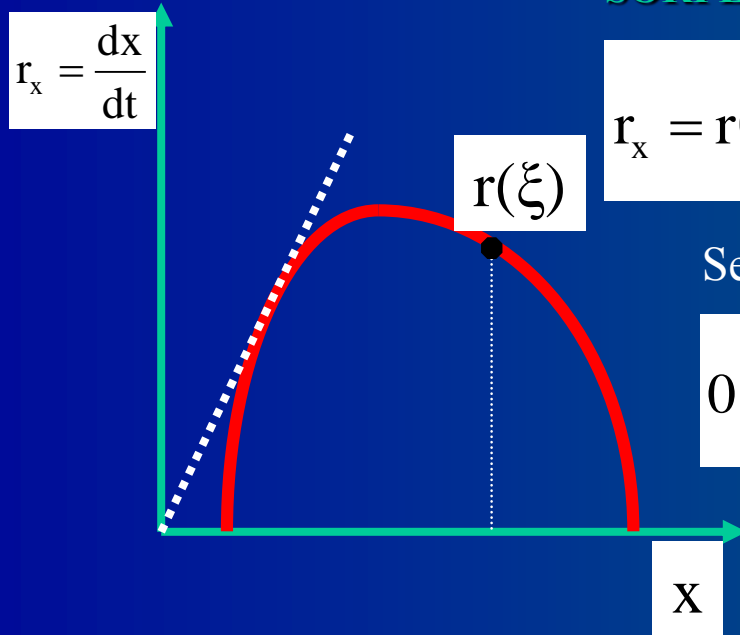
AUTONOM rendszer

SORFEJTÉS (Mc Laurin) TETSZŐLEGES HELYEN

$$f(x) = f(\xi) + f'(\xi)(x - \xi) + \frac{1}{2} f''(\xi)(x - \xi)^2 + \Theta(x - \xi)^2$$

Sejt csak sejtől: $x=0$ -nál $f(0)=0$

$$0 = f(\xi) + f'(\xi)(-\xi) + \frac{1}{2} f''(\xi)(-\xi)^2 + \Theta(-\xi)^2$$



Tetszőleges helyen vettük fe, akárhol, azaz x -nél is igaz:

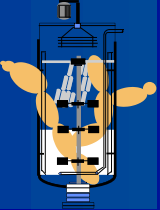
$$f'(\xi) = f'(x) = f'(x)$$

írható

$$0 = f - \frac{df}{dx} x + \frac{1}{2} \frac{d^2f}{dx^2} x^2$$

.2

: x^2



Hogyan határozzuk meg a modellek állandóit

$$\frac{d^2 r}{dx^2} - \frac{2}{x} \frac{dr}{dx} + \frac{2}{x^2} r = 0$$

2.Rendű Euler típusú difegy.
Homogén, változó együtthatójú

Megoldás: helyettesítéssel

$$x=e^z$$

$$\frac{d^2 r}{dz^2} - 3 \frac{dr}{dz} + 2r = 0$$

Egyszerű 2.rendű difegy.
Állandó együtthatós

Karakterisztikus egyenlete

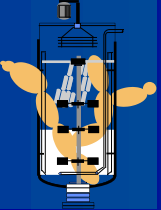
$$\lambda^2 - 3\lambda + 2 = 0$$

$$\lambda_{1,2} = \frac{3 \pm \sqrt{9-8}}{2} \prec \begin{matrix} 1 \\ 2 \end{matrix}$$

$$0 = r - \frac{dr}{dx} x + \frac{1}{2} \frac{d^2 r}{dx^2} x^2$$

A megoldás:

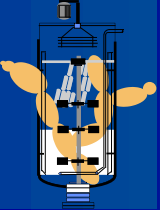
Hogyan határozzuk meg a modellek állandóit



$$x = e^z$$

$$\frac{dz}{dx} = \frac{1}{x} = e^{-z} \leftarrow \ln x = z$$

$$\frac{dr}{dx} = \frac{dr}{dz} \frac{dz}{dx} = \frac{dr}{dz} e^{-z} \quad \text{és} \quad \frac{d^2r}{dx^2} = \frac{d^2r}{dz^2} e^{-2z} - \frac{dr}{dz} e^{-2z}$$



Hogyan határozzuk meg a modellek állandóit

$$r = C_1 e^z + C_2 e^{2z} = C_1 x + C_2 x^2$$

Komplementer megoldás

visszahelyettesítve

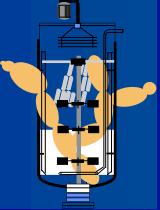
Emeljük ki x -et! És legyen $C_1/C_2 = -\beta$ és $C_1 = \mu$

$$r_x = \frac{dx}{dt} = \mu\beta x \left(\frac{1}{\beta} - x \right) = \mu x (1 - \beta x)$$

Oldjuk meg!

$$x = \frac{\frac{1}{\beta}}{1 + \frac{\frac{1}{\beta} - x_0}{x_0} e^{-\int_0^t \mu dt}}$$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = \frac{1}{\beta} \quad \beta \equiv x_{\max}$$



Hogyan határozzuk meg a modellek állandóit

$$r_x = \frac{dx}{dt} = \mu \frac{1}{x_{\max}} x (x_{\max} - x)$$

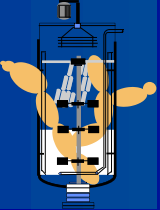
Oldjuk meg!

$$x = \frac{x_{\max}}{1 + \frac{x_{\max} - x_0}{x_0} \exp(\mu t)}$$

Logisztikus egyenlet

Mit ír le?

Exponenciális
Hanyatló fázis



Hogyan határozzuk meg a modellek állandóit

Edwards-Wilke (1968) μ változik az időben

$$\mu(t) = a'_0 + a'_1 t + a'_2 t^2 + \dots + a'_{n-1} t^{n-1}$$

$$X = \frac{X_{\max}}{1 + \frac{X_{\max} - X_0}{X_0} \exp(\mu t)}$$

Végezzük el a kijelölt műveleteket:

$$X = \frac{X_{\max}}{1 + \exp(a_0 + a_1 t + a_2 t^2 + \dots + a_n t^n)}$$

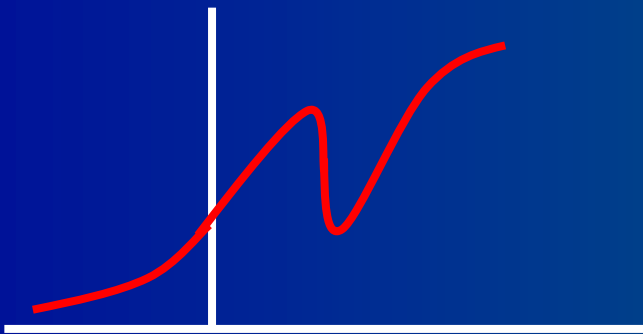
Általánosított logisztikus egyenlet

Hogyan határozzuk meg a modellek állandóit

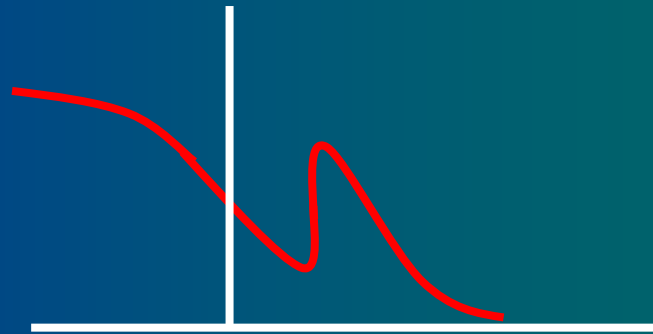
$$X = \frac{X_{\max}}{1 + \exp(a_0 + a_1 t + a_2 t^2 + \dots + a_n t^n)}$$

Tulajdonságai: folytonos

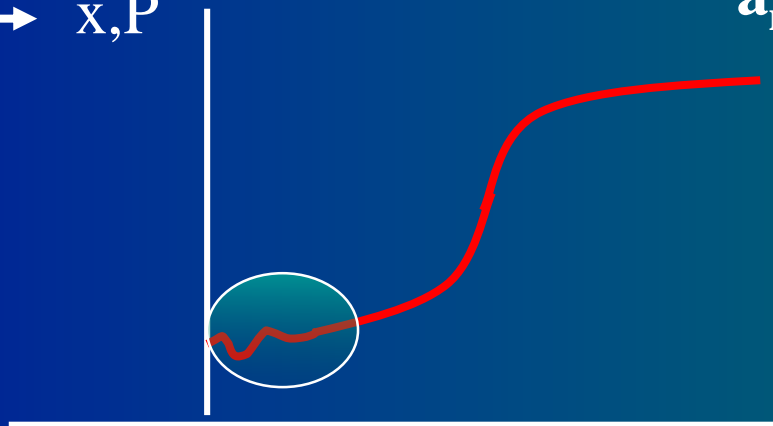
$n = 1, 3, 5$

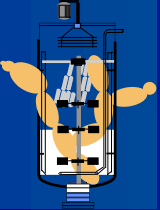


$a_n < 0 \rightarrow x, P$



$a_n > 0 \rightarrow S$





Hogyan határozzuk meg a modellek állandóit

Az ÁLE alkalmazása a szubsztrátra és termékre

$$\frac{dx}{dS} = Y \quad S_0 - S = \frac{1}{Y} (x - x_0) \quad \rightarrow \quad x = Y \left(S_0 - S + \frac{1}{Y} x_0 \right)$$

$$\frac{dS}{dt} = -\mu(t) \frac{Y}{X_{\max}} S \left(\frac{X_{\max}}{Y} - S \right)$$

$$-\frac{dS}{dt} = \frac{\partial S}{\partial x} \frac{dx}{dt} + \frac{\partial S}{\partial P} \frac{dP}{dt} = \frac{1}{Y_x} \frac{dx}{dt} + \frac{1}{Y_p} \frac{dP}{dt}$$

$$\text{ha} \quad \frac{\frac{1}{Y_p} \frac{dP}{dt}}{\frac{1}{Y_x} \frac{dx}{dt}} = \text{állandó}$$

$$x = \frac{X_{\max}}{1 + \exp(a_0 + a_1 t + a_2 t^2 + \dots + a_n t^n)}$$

$$\exp(a_0 + a_1 t + a_2 t^2 + \dots + a_n t^n) = \frac{x_{\max}}{x} - 1$$

$$(a_0 + a_1 t + a_2 t^2 + \dots + a_n t^n) = \ln\left(\frac{x_{\max}}{x} - 1\right)$$

Konstansok első közelítése

X_{\max} becslése

$$(a_0 + a_1 t_1 + a_2 t_1^2 + a_3 t_1^3) = \ln\left(\frac{X_{\max}}{X_1} - 1\right)$$

$$(a_0 + a_1 t_2 + a_2 t_2^2 + a_3 t_2^3) = \ln\left(\frac{X_{\max}}{X_2} - 1\right)$$

$$(a_0 + a_1 t_3 + a_2 t_3^2 + a_3 t_3^3) = \ln\left(\frac{X_{\max}}{X_3} - 1\right)$$

$$(a_0 + a_1 t_4 + a_2 t_4^2 + a_3 t_4^3) = \ln\left(\frac{X_{\max}}{X_4} - 1\right)$$

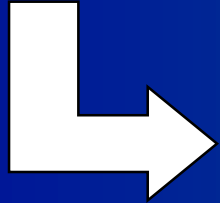
a_0, a_1, a_2, a_3

Nemlineáris regresszió....

$X_{\max}, a_0, a_1, a_2, a_3$

„legjobb értékei”

$$y = \frac{y_{\max}}{1 + \exp(a_0 + a_1 t + a_2 t^2 + a_3 t^3)}$$



$$\begin{aligned} \frac{dy}{dt} &= -y_{\max} [1 + \exp P]^{-2} \cdot \exp P \cdot \frac{dP}{dt} = \\ &= -y \left(1 - \frac{y}{y_{\max}} \right) \cdot \frac{dP}{dt} \end{aligned}$$

$$\frac{dP}{dt} = a_1 + 2a_2 t + 3a_3 t^2$$



$$\frac{dx}{dt}, \mu, \frac{ds}{dt}, \mu_s, \frac{dp}{dt}, \mu_p, \frac{1}{\mu}, \dots$$