

# Rapport bioreactor

Wouter Raateland (4384938) en Diederik van Engelenburg (4365402)

24 maart 2015

# Inhoudsopgave

<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Introductie in de vergelijkingen.</b>	<b>4</b>
2.1	Interpretatie van de vergelijkingen. . . . .	4
2.2	Berekening evenwicht. . . . .	6
<b>3</b>	<b>Bepaling van de constanten.</b>	<b>8</b>
3.1	$\alpha_1$ , specifieke-groeifactor . . . . .	8
3.2	$\alpha_2$ , toevoer van voedsel. . . . .	9
3.3	$X(0), S(0)$ beginwaarde van de bacterië- en voedselconcentratie. . . . .	9
<b>4</b>	<b>Oplossingen van het stelsel.</b>	<b>11</b>
4.1	Methode van Euler. . . . .	11
4.2	Concentratie tegen tijd. . . . .	11
4.3	Het fasevlak. . . . .	12
<b>5</b>	<b>Linearisatie.</b>	<b>14</b>
<b>6</b>	<b>Uitbreidingen.</b>	<b>16</b>
<b>7</b>	<b>Conclusie.</b>	<b>18</b>

# Hoofdstuk 1

## Inleiding

In dit onderzoek gaan we opzoek naar een optimaal evenwicht in een bio-reactor. Zo een reactor is in feite een vat waarin een bio-chemische reactie plaatsvindt. In ons geval gaat het over de groei van bacterie-coloniën. Hiertoe zullen wij een vereenvoudigd model van een bioreactor bekijken, met als doel een evenwicht te vinden zó dat er zo min mogelijk kosten worden gemaakt, en zo veel mogelijk bacteriën worden gekweekt.

Hiertoe beperken wij ons tot enkel twee variabelen; de voedsel- en de bacterieconcentratie. De vergelijkingen die de verandering ten opzichte van elkaar weergeven, kregen we als volgt aangeboden:

$$\frac{dX}{dt} = \alpha_1 \frac{S}{1+S} X - X \quad (1.1)$$

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{S}{1+S} X - S + \alpha_2, \quad (1.2)$$

met  $X$  de bacterie- en  $S$  de voedselconcentratie. De maten waarin precies gemeten wordt, laten we voorlopig even in ons midden, het gaat meer om de verhoudingen.

In de rest van ons onderzoek, zullen we deze vergelijkingen uitleggen en nader analyseren. Dit doen we allereerst door analytisch opzoek te gaan naar de evenwichtsvoorwaarden. Daarna proberen we geschikte constanten te vinden, die zowel realistisch als nuttig zijn voor het vervolg van het onderzoek.

Als we deze twee stappen eenmaal hebben uitgevoerd, duiken we dieper in de evenwichten, door de methode van Euler toe te passen op de bovenstaande vergelijkingen. Hierbij gebruiken we verschillende constanten en beginwaarden om een zo gevarieerd mogelijk beeld te geven van de mogelijkheden. Als laatste onderdeel van ons daadwerkelijke onderzoek gaan we de gevonden evenwichten nader beschouwen door linearisatie toe te passen. Hiermee kunnen we de gevonden evenwichten namelijk beter benaderen.

We sluiten het onderzoek af met een conclusie en mogelijke uitbreidingen voor het onderzoek.

## Hoofdstuk 2

# Introductie in de vergelijkingen.

### 2.1 Interpretatie van de vergelijkingen.

De vergelijkingen zoals beschreven in hoofdstuk 1, de inleiding, komen niet uit de lucht vallen. We zullen de interpretatie van deze vergelijkingen hier analyseren.

#### Bacterie-concentratie

We beginnen met de analyse van de bacterie-groei. In eerste instantie beschouwen we hiertoe vat bacteriën in optima-forma, oftewel: er is geen enkele beperkende factor met betrekking tot de groei van de kolonie en we bekijken een omgeving waarin geen bacteriën worden weggenomen. We weten dat de groei van de bacteriën dan slechts afhangt van het aantal aanwezige bacteriën en de soort bacterie. Ofwel  $\frac{dX}{dt} = \alpha_1 X$  met  $\alpha_1 > 0$  is de maximale groei specifiek voor deze bacterie. Het oplossen van deze differentiaalvergelijking geeft de vergelijking

$$X(t) = X(0)e^{\alpha_1 t},$$

waarbij  $X(t)$  de concentratie bacteriën is t.o.v. de tijd  $t$ .

Een van de meest voor de hand liggende beperkende factoren is de voedsel-concentratie  $S$ . We noemen de functie van de beperkende factor ten opzichte van de voedselconcentratie  $b(S)$ , zodat de hele vergelijking nu  $\frac{dX}{dt} = \alpha_1 b(S)X$  wordt. Deze functie moet aan een aantal voorwaarden voldoen. Als er geen voedsel is kunnen de bacteriën niet groeien, ofwel  $b(0) = 0$ . Als er heel veel voedsel is, worden de bacteriën niet beperkt in hun groei en is deze groei dus gelijk aan de groei zonder beperkingen, ofwel  $\lim_{S \rightarrow \infty} b(S) = 1$ . Een functie die aan deze voorwaarden voldoet is de functie  $b(S) = \frac{S}{1+S}$ . We kiezen deze functie als functie van de beperkende

factor, zo dat de totale vergelijking de volgende wordt:

$$\frac{dX}{dt} = \alpha_1 \frac{S}{1+S} X$$

Het vat bacteriën, of de bioreactor, is echter niet alleen een plaats waar bacteriën groeien. We willen namelijk ook constant een deel van de bacteriën wegnemen. Dit weghalen gebeurt door middel van een uitstroom. Bij deze bioreactor stroomt er elke tijdseenheid  $t$ ,  $X(t)$  bacteriën weg. Als we dit toevoegen aan de vergelijking krijgen we de totale vergelijking:

$$\frac{dX}{dt} = \alpha_1 \frac{S}{1+S} X - X \quad (2.1)$$

Dit is precies de vergelijking zoals beschreven in hoofdstuk 1.

### Voedselconcentratie

Vervolgens analyseren we de vergelijking van de voedselconcentratie  $S$  in de bioreactor. Wederom beschouwen we eerst een reactor zonder in- of uitstroom. De voedselconcentratie hangt dan enkel af van de concentratie bacteriën aanwezig in de reactor en de eetlust van deze bacteriën. De vergelijking is nu  $\frac{dS}{dt} = -e(S)X$ , met  $e(S)$  is de eetlust van de bacteriën ten opzichte van de concentratie voedsel.  $e(S)$  moet weer voldoen aan een aantal voorwaarden. Als  $S = 0$ , dan kan de voedselconcentratie niet afnemen, dus  $e(0) = 0$ . Ook willen we dat naarmate de voedselconcentratie groter wordt, de eetlust toeneemt en dat de eetlust nooit groter wordt dan 1. Een functie die hieraan voldoet is  $e(S) = \frac{S}{1+S}$ . De totale vergelijking wordt nu

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{S}{1+S} X.$$

We zien nu, dat de voedselconcentratie alleen maar af kan nemen. Dit willen we niet, want, dan zou op een gegeven moment het voedsel op zijn. Om te compenseren voor dit moeten we dus voedsel toevoeren aan de reactor. Als we per tijdseenheid  $\alpha_2$  voedsel toevoeren, krijgen we nu de vergelijking

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{S}{1+S} X + \alpha_2.$$

Als we de bioreactor nu zo uitbreiden dat er ook nog uitstroom is, dan weten we dat (aangezien de eenheden gelijk zijn) moet gelden dat er een afname van voedsel is, die een recht-evenredig verband heeft met de voedselconcentratie op tijdstip  $t$ . Dus is er een afname van  $aS(t)$  op ieder tijdstip. Afhankelijk van de eenheden en de grootte van de uitstroom wordt de constante  $a$  gekozen. In dit geval kiezen we  $a = 1$ , vanwege onder andere de hoeveelheid bacteriën die uitstroomt op tijdstip  $t$ . Bovendien gebruiken we voor zowel

de bacterieconcentratie als de voedselconcentratie dezelfde eenheden. Dus volgt er dat de vergelijking voor de verandering in voedselconcentratie er als volgt uitziet:

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{S}{1+S}X - S + \alpha_2. \quad (2.2)$$

Wat precies de vergelijking is zoals beschreven in hoofdstuk 1.

## 2.2 Berekening evenwicht.

We beschouwen de differentiaalvergelijkingen zoals beschreven in hoofdstuk 1:

$$\frac{dX}{dt} = \alpha_1 \frac{S}{1+S}X - X \quad (2.3)$$

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{S}{1+S}X - S + \alpha_2 \quad (2.4)$$

Dit reactor is in evenwicht als zowel de concentratie bacteriën als de concentratie voedsel constant is. Ofwel, als  $\frac{dX}{dt} = 0$  en  $\frac{dS}{dt} = 0$ .

We bekijken eerst vergelijking (2.3).

Uit  $\frac{dX}{dt} = 0$ , volgt dat of  $X = 0$  of  $X \neq 0$ . Als  $X \neq 0$  volgt:

$$\begin{aligned} \alpha_1 \frac{S}{1+S}X - X &= 0 \iff \\ X &= \alpha_1 \frac{S}{1+S}X \iff \\ \alpha_1 &= \frac{1+S}{S} \iff \\ \alpha_1 S - S &= 1 \iff \\ S(\alpha_1 - 1) &= 1 \end{aligned}$$

Ofwel

$$S = \frac{1}{\alpha_1 - 1} \quad (2.5)$$

Deze vergelijking nemen we mee naar het evenwicht van het voedsel. Immers, als we te maken hebben met een evenwicht, moet zowel  $\frac{dX}{dt} = 0$  als  $\frac{dS}{dt} = 0$  gelden. We weten dat de bacterie-concentratie in evenwicht is als  $X(t) = 0$ . In dat geval volgt uit  $\frac{dS}{dt} = 0$ , dat  $-S + \alpha_2 = 0$ , ofwel  $S = \alpha_2$ .

Uit  $X \neq 0$  en vergelijkingen (2.4) en (2.5) vinden we dan dat, als  $\frac{dS}{dt} = 0$ ,

$$\begin{aligned} -\frac{S}{1+S}X - S + \alpha_2 &= 0 \iff \\ \frac{S}{1+S}X &= \alpha_2 - S \iff \\ X &= \frac{\alpha_2 + \alpha_2 S - S - S^2}{S} \iff \\ X &= \alpha_2 \left( \frac{1}{S} + 1 \right) - 1 - S \end{aligned}$$

Substitueren van  $S = \frac{1}{\alpha_1 - 1}$  geeft

$$X = \alpha_2 \left( \frac{\alpha_1 - 1}{1} + 1 \right) - 1 - \frac{1}{\alpha_1 - 1} = \alpha_1 \alpha_2 - \frac{1}{\alpha_1 - 1} - 1 \quad (2.6)$$

De evenwichten van het stelsel zijn dus

$$(X, S) = (0, \alpha_2)$$

en

$$(X, S) = \left( \alpha_1 \alpha_2 - \frac{1}{\alpha_1 - 1} - 1, \frac{1}{\alpha_1 - 1} \right)$$



## Hoofdstuk 3

# Bepaling van de constanten.

De vergelijking voor de groei van bacteriën zoals eerder beschreven hangt natuurlijk af van het type bacterie waarmee we rekenen en van een aantal factoren naast het voedsel, zoals licht, warmte en dergelijken. We spreken bij bacteriën ook wel van een 'specific growth rate', gemeten per uur.

### 3.1 $\alpha_1$ , specifieke-groefactor

Algemeen bekend is dat bacteriën zich vermenigvuldigen doormiddel van celdeling. Daarbij ontstaan uit één bacterie twee nieuwe, identieke bacteriën. In dit model rekenen we met gewicht per inhoudsmaat, maar die zijn min of meer evenredig met de hoeveelheid bacteriën in de reactor. Hierdoor weten we dus dat er, uitgaande van het gegeven dat er een beginhoeveelheid  $X(0)$  bacteriën is,  $X(t) = X(0) \cdot 2^{t/t_d}$ , waarbij  $t_d$  een constante delingsfactor is, die verschilt per type bacterie. We kunnen dit natuurlijk herschrijven tot  $X(t) = X(0) \cdot e^{\alpha_1 t}$ , waarbij  $\alpha_1$  weer een constante is. Dit is ook de vergelijking zoals we die beschrijven in hoofdstuk 2. Deze  $\alpha_1$  word de specifieke, maximale groefactor genoemd.

In het vervolg zullen enkel nog gegevens gebruiken van de bacteriesoort E. Coli (vanwege veelvuldig onderzoek naar deze bacteriesoort). De precieze keuze van de groefactor  $\alpha_1$  is dan ook niet van enorm belang voor ons onderzoek, aangezien we de meeste berekeningen doen zonder  $\alpha_1$  vast te kiezen. We laten hier een aantal waarden voor de groefactor zien, zodat er een realistischer context voor het onderzoek wordt geschapen.

Afhankelijk van een aantal factoren, zoals licht, warmte etc. is onderzoek gedaan naar verschillende groei-waarden voor E. Coli <sup>1</sup>. We zien dan dat de waarden sterk verschillen. In ons onderzoek hebben we niet zoveel aan

---

<sup>1</sup>Michael Berney, Hans-Ulrich Weilenmann, Julian Ihssen, Claudio Bassin and Thomas Egli, *Specific Growth Rate Determines the Sensitivity of Escherichia coli to Thermal, UVA, and Solar Disinfection*. American Society for Microbiology, 2006.

waarden voor  $\alpha_1 \leq 1$ , aangezien dan de hoeveelheid bacteriën constant daalt. Dus moet er gebruik worden gemaakt van een omgeving, zodat we bijvoorbeeld  $\alpha_1 = 2.4$  krijgen. We zien dat er waarden bestaan tussen 1 en 2.4<sup>2</sup>. De precieze waarde zal dus afhangen van een omstandigheden waarvoor gekozen wordt.

### 3.2 $\alpha_2$ , toevoer van voedsel.

In ons model stroomt met een constante snelheid  $\alpha_2$  de bioreactor in. We willen in ieder geval dat de concentratie bacteriën constant blijft, ofwel  $\alpha_1\alpha_2 - \frac{1}{\alpha_1-1} - 1 = 0$  en dus  $\alpha_2 = \frac{\frac{1}{\alpha_1-1}+1}{\alpha_1} = \frac{1}{\alpha_1-1}$ .

De optimale instroom snelheid is de snelheid waarbij de verhouding tussen de uitstroom van bacteriën en de instroom van voedsel het grootst is. De uitstroom van bacteriën per tijdseenheid is gelijk aan  $X(t)$ . We gaan er vanuit dat de bioreactor lang blijft draaien en dus het grootste deel van zijn tijd in evenwicht zal zijn. In dat geval geldt  $X = \alpha_1\alpha_2 - \frac{1}{\alpha_1-1} - 1$ , waarbij  $\alpha_1$  de maximale groei is behorende bij de bacterie soort. De toevoer van voedsel  $\alpha_2$  is variabel en dus is de verhouding tussen de uitstroom van bacteriën en de instroom van voedsel een functie  $r$  die afhangt van  $\alpha_2$ :

$$r(\alpha_2) = \frac{\alpha_1\alpha_2 - \frac{1}{\alpha_1-1} - 1}{\alpha_2} = \alpha_1 - \frac{1}{\alpha_2(\alpha_1-1)} - \frac{1}{\alpha_2}.$$

Dit is een stijgende functie. Hoe meer voedsel aan de reactor toegevoegd wordt, hoe hoger de concentratie bacteriën bij evenwicht zal zijn en hoe hoger het rendement zal zijn. De concentratie bacteriën heeft natuurlijk een maximum, dat we verder zullen bespreken in hoofdstuk 6. Het is in ieder geval duidelijk dat de voedsel instroom een positief verband heeft met het rendement en met de bacterie concentratie, wanneer de reactor in evenwicht is. Voor nu houden instroom van voedsel op  $\alpha_2 = \frac{1}{\alpha_1-1} + x$  met  $x \in [0, 5]$ .

### 3.3 $X(0), S(0)$ beginwaarde van de bacterië- en voedselconcentratie.

Het doel van de bioreactor is zoveel mogelijk bacteriën te kweken uit zo weinig mogelijk. We moeten  $X(0)$  dus zo laag mogelijk kiezen. We kunnen niet beginnen met  $X(0) = 0$ , want dan zouden er geen bacteriën zijn en ook niet komen. Dus we kiezen een getal dicht bij nul, 0.1. De beginhoeveelheid voedsel moet zo zijn, dat het aantal bacteriën in ieder geval niet afneemt, ofwel  $\frac{dX}{dt} = 0$ . Uit vergelijking (2.5) volgt dan dat  $S(0) = \frac{1}{\alpha_1-1}$ .

---

<sup>2</sup>N.B. volgt uit het onderzoek van de A.S.M. dat er ook maximale-groeiconstanten bestaan die kleiner zijn dan 1, zoals 0.7 bij bepaalde licht-waarden. Deze waarden resulteren bij ons onderzoek in een krimp van bacteriën, dus het evenwicht  $(X(t), S(t)) = (0, \alpha_2)$

Nu we goede beginwaarden hebben bepaald, kunnen we gaan kijken naar een aantal verlopen van de bacterie - en voedselconcentratie in de tijd.

## Hoofdstuk 4

# Oplossingen van het stelsel.

### 4.1 Methode van Euler.

De methode van Euler is numerieke methode voor het oplossen van differentiaalvergelijkingen met een beginwaarde. De methode gaat uit van de definitie van afgeleide:  $f'(x) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{f(x+h) - f(x)}{h}$ . Door deze vergelijking om te schrijven krijgen we de volgende vergelijking  $\lim_{h \rightarrow 0} f(x+h) = f(x) + \lim_{h \rightarrow 0} hf'(x)$ . De methode van Euler benadert nu  $f(x+h)$  door  $h$  klein te kiezen en  $f(x+h) = f(x) + hf'(x)$  te stellen.

Voor de differentiaalvergelijkingen van de bioreactor:

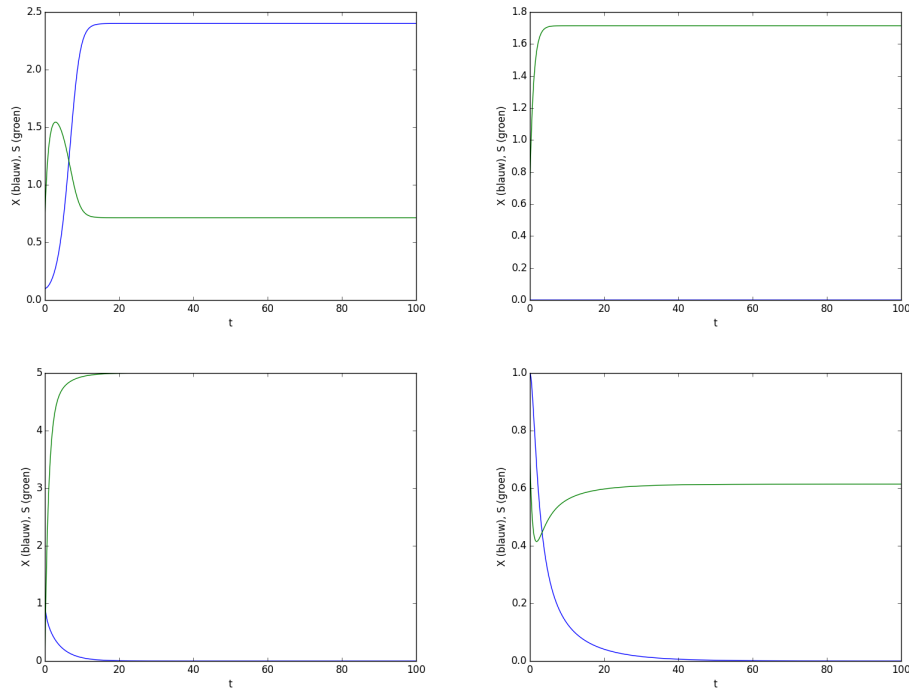
$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= \alpha_1 \frac{S}{1+S} X - X, \\ \frac{dS}{dt} &= -\frac{S}{1+S} X - S + \alpha_2,\end{aligned}$$

komt de oplossing er nu als volgt uit te zien:

$$\begin{aligned}X(t+h) &= X(t) + h \left( \alpha_1 \frac{S(t)}{1+S(t)} X(t) - X(t) \right), \\ S(t+h) &= S(t) + h \left( -\frac{S(t)}{1+S(t)} X(t) - S(t) + \alpha_2 \right).\end{aligned}$$

### 4.2 Concentratie tegen tijd.

Nu we een benadering van de oplossingen hebben kunnen we deze voor verschillende beginwaarden en verschillende waarden  $\alpha_1$  en  $\alpha_2$  uitzetten tegen de tijd.



Figuur 4.1: Bacterie- en voedselconcentratie tegen de tijd.

In de figuur linksboven is  $\alpha_1 = 2.4 > 1$  en  $\alpha_2 = \frac{1}{\alpha_1 - 1} + 1 > \frac{1}{\alpha_1 - 1}$ . In dit geval is er een stabiel evenwicht waarbij er een positief aantal bacteriën in de reactor blijft. Rechtsboven is de beginwaarde van de bacterieconcentratie 0. In dit geval gaat de voedselconcentratie naar een evenwicht toe en blijft de bacterieconcentratie 0. Linksonder is  $\alpha_1 = 0.9 < 1$ . In dit geval gaat de bacterieconcentratie naar 0 toe. De reden hiervoor is te trage voortplanting. Rechtsonder is  $\alpha_1 = 2.4 > 1$ , maar  $\alpha_2 = \frac{1}{\alpha_1 - 1} - .1 < \frac{1}{\alpha_1 - 1}$ . In dit geval zien we weer dat de bacterieconcentratie naar 0 toe gaat. De reden hiervoor is voedseltekort.

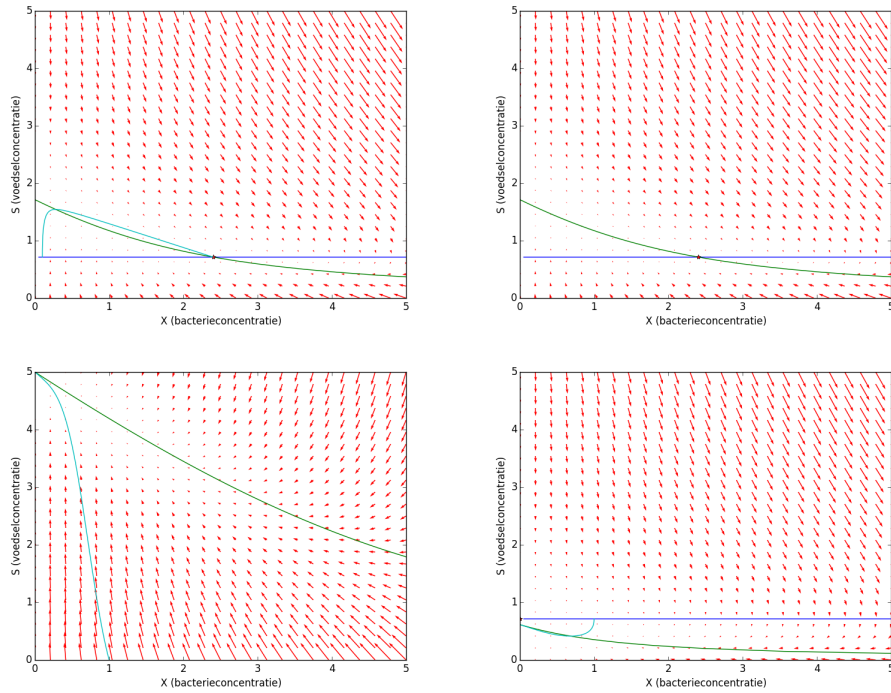
We zien nu dus dat de voedsel- en bacterieconcentratie altijd naar een evenwicht convergeren.

### 4.3 Het fasevlak.

In een fasevlak kunnen we mooi zien waar dat evenwicht zich daadwerkelijk bevindt. We kijken weer naar de zelfde gevallen als in de grafieken in figuur 4.1.

De lichtblauwe lijn geeft hierin de het verloop van de voedsel- en bacterieconcentratie aan, op de donkerblauwe lijn is de bacterieconcentratie in evenwicht en op de groene lijn is de voedselconcentratie in evenwicht. Op

het punt waar de donkerblauwe en de groene lijn elkaar kruisen staat een ster. Op dit punt is de hele bioreactor in evenwicht.



Figuur 4.2: Bacterie- en voedselconcentratie tegen elkaar.

## Hoofdstuk 5

# Linearisatie.

In het vorige hoofdstuk hebben we gezien dat de voedsel- en bacterieconcentratie altijd naar een evenwicht toe convergeren. In dit hoofdstuk gaan we deze evenwichten nader beschouwen door middel van linearisatie.

Linearisatie is een methode die differentiaalvergelijkingen benadert door middel van eerste orde differentiaalvergelijkingen, zo eerste orde differentiaalvergelijkingen gelijk zijn aan de originele vergelijkingen in het evenwicht daarvan. Het mooie van eerste orde differentiaalvergelijkingen is dat ze altijd een exacte oplossing hebben. Met deze eigenschap kunnen we de aard van de evenwichten van de originele differentiaalvergelijkingen bestuderen.

We beschouwen de vergelijkingen zoals in hoofdstuk 2 en laten hier  $F(X, S) = \frac{dX}{dt}$  en  $G(X, S) = \frac{dS}{dt}$ . Nu is de eerste stap van de linearisatie het berekenen van de partiële afgeleiden van  $F$  en  $G$ .

$$\begin{aligned}F_X(X, S) &= \frac{d}{dX}(\alpha_1 \frac{S}{1+S} X - X) = \alpha_1 \frac{S}{1+S} - 1 \\F_S(X, S) &= \frac{d}{dS}(\alpha_1 \frac{S}{1+S} X - X) = \alpha_1 \frac{X}{(1+S)^2} \\G_X(X, S) &= \frac{d}{dX}(-\frac{S}{1+S} X - S + \alpha_2) = -\frac{S}{1+S} \\G_S(X, S) &= \frac{d}{dS}(-\frac{S}{1+S} X - S + \alpha_2) = -1 - \frac{X}{(1+s)^2}\end{aligned}$$

Laat nu  $(X_0, S_0)$  een evenwichtspunt zijn van het originele stelsel differentiaalvergelijkingen, dan

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} X - X_0 \\ S - S_0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} F_X(X_0, S_0) & F_S(X_0, S_0) \\ G_X(X_0, S_0) & G_S(X_0, S_0) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X - X_0 \\ S - S_0 \end{pmatrix}.$$

Uit de eigenwaarden van de Jacobi-matrix  $\begin{bmatrix} F_X(X_0, S_0) & F_S(X_0, S_0) \\ G_X(X_0, S_0) & G_S(X_0, S_0) \end{bmatrix}$  kunnen we nu het type evenwicht bepalen.

We beschouwen eerst het evenwicht  $(X_0, S_0) = (0, \alpha_2)$ . Dan volgt de volgende matrix:

$$J = \begin{bmatrix} F_X(X_0, S_0) & F_S(X_0, S_0) \\ G_X(X_0, S_0) & G_S(X_0, S_0) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\alpha_1 \alpha_2}{1 + \alpha_2} - 1 & 0 \\ \frac{\alpha_2}{1 + \alpha_2} & -1 \end{bmatrix}$$

De eigenwaarden van deze matrix zijn  $-1$  en  $\frac{\alpha_1 \alpha_2}{1 + \alpha_2} - 1$ . Als  $\alpha_2 < \frac{1}{1 - \alpha_1}$  dan zijn beide eigenwaarden kleiner dan 0 en is het punt  $(0, \alpha_2)$  een stabiel evenwicht. Zo niet, dan is het een zadelpunt.

Nu beschouwen we het andere evenwicht  $(X_0, S_0) = (\alpha_1 \alpha_2 - \frac{1}{\alpha_1 - 1} - 1, \frac{1}{\alpha_1 - 1})$ . Dan volgt de volgende matrix:

$$J = \begin{bmatrix} F_X(X_0, S_0) & F_S(X_0, S_0) \\ G_X(X_0, S_0) & G_S(X_0, S_0) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & (\alpha_1 \alpha_2 - \alpha_2 - 1)(\alpha_1 - 1) \\ -\frac{1}{\alpha_1} & -\frac{\alpha_2(\alpha_1 - 1)^2 + 1}{\alpha_1} \end{bmatrix}$$

De eigenwaarden van deze matrix zijn  $-1$  en  $\frac{(1 - \alpha_1)(\alpha_1 \alpha_2 - \alpha_2 - 1)}{\alpha_1}$ . Als  $\alpha_2 < \frac{1}{\alpha_1 - 1}$ , dan zijn beide eigenwaarden kleiner dan 0 en is het punt  $(\alpha_1 \alpha_2 - \frac{1}{\alpha_1 - 1} - 1, \frac{1}{\alpha_1 - 1})$  een stabiel evenwicht. Zo niet, dan is het een zadelpunt.



## Hoofdstuk 6

# Uitbreidingen.

Zoals we zagen in hoofdstuk 3, groeit in ons model de bacterieconcentratie steeds sneller naarmate de toevoer van voedsel toeneemt. Een bioreactor heeft echter beperkte ruimte en dus is de bacterieconcentratie naar boven begrensd. Een begrenzing van de bacterieconcentratie zou dus een zinvolle uitbreiding zijn op het model. Aangezien de inhoud van een reactor een constante waarde heeft, betekent dit enkel dat  $S + X$  nooit groter mag zijn dan de inhoud. Hiertoe hoeven we alleen geschikte beginwaarden te kiezen.

Daarnaast is het algemeen bekend dat bacteriën niet alleen leven op voedsel, maar ook op andere factoren, zoals zuurstof en water. Deze kunnen natuurlijk worden verpakt in de voedselconcentratie, maar ik denk dat het realistischer is om een van deze, of beide, weer te geven in een aparte vergelijking.

Bovendien zou er gekeken kunnen worden naar factoren zoals licht en warmte, die de groei van bacteriën sterk beïnvloed. Deze kunnen echter ook verpakt worden in de constante  $\alpha_1$ .

In het algemeen, natuurlijk afhankelijk van waarvoor de bioreactor gebruikt zal gaan worden, lijkt het mij handig om een kosten-analyse te maken, door zowel het voedsel als de bacteriën een kostprijs te geven (en een winst-kenmerk). In zo'n geval kunnen we daadwerkelijk opzoek gaan naar het meest voordelige evenwicht in een bioreactor met inhoud  $I$ .

Hier zullen we iets dieper op ingaan. Laten we de vergelijking voor de kosten van de reactor  $K(t)$  noemen. Afhankelijk van de precieze vraag rekenen we de kosten van de reactor zelf mee. Deze kosten noemen we  $r_0$ . Daarnaast hebben we op  $t = 0$  ook nog andere kosten, die afhangt van  $S(0)$  en  $X(0)$ . Laten we zeggen dat, als  $S = 1$ , dan zijn de kosten voor het voedsel  $a$ . Voor bacteriën nemen we dat als  $X = 1$ , dan zijn de kosten  $b$ . Er volgt dus dat  $K(0) = r_0 + aS(0) + bX(0)$ .

Dan zijn er nog een aantal variabele kosten. Ten eerste het voedsel. In het tijdsinterval  $t$  wordt er, volgens de vergelijkingen in hoofdstuk 1  $\alpha_2$  voedsel toegevoegd. Bovendien stroomt er  $S(t)$  voedsel uit de reactor. Er

zijn nu een twee mogelijkheden. (i) het voedsel dat uit de reactor stroomt kan niet meer worden teruggewonnen. In dat geval zien we  $\frac{dK}{dt} = a\alpha_2$ . (ii) het voedsel dat uit de reactor stroomt kan wel worden teruggewonnen. In dat geval zien we  $\frac{dK}{dt} = a(\alpha_2 - S(t))$ .

Ten tweede de bacteriën. Ook hiervoor zijn een aantal mogelijkheden. De eerste mogelijkheid is dat de bacteriën die uit de reactor stromen verkocht worden. Dan volgt dat  $\frac{dK}{dt} = -bX(t)$ . Als ze niet verkocht worden, maar bijvoorbeeld gebruikt worden voor onderzoek, hebben ze geen invloed op de kosten van de reactor.

Als laatste hebben we nog te maken met gemiddelde onderhoudskosten en de kosten om de reactor überhaupt te laten draaien. We nemen aan dat deze kosten constant zijn, en noemen deze  $k$ . Al met al volgt er dus zoiets als:

$$K(0) = r_0 + aS(0) + bX(0)$$

$$\frac{dK}{dt} = a(\alpha_2 - S(t)) - bX(t) + k,$$

waarbij  $X$  en  $S$  hetzelfde verband hebben als in hoofdstuk 1.

## Hoofdstuk 7

### Conclusie.

Door het analyseren van de gegeven vergelijkingen, zie hoofdstuk 1, vinden we twee evenwichten, 1:

$$(X_1, S_1) = (0, \alpha_2)$$

en 2:

$$(X_2, S_2) = \left( \alpha_1 \alpha_2 - \frac{1}{\alpha_1 - 1} - 1, \frac{1}{\alpha_1 - 1} \right).$$

Uit niet door ons uitgevoerd onderzoek (zie bron 1) volgt dat er enkel realistische waarden  $0.7 < \alpha_1 < 2.4$  bestaan. Uit de vergelijkingen volgt direct dat als  $\alpha_1 \leq 1$ , dan hebben we te maken met een daling van de bacterie populatie en komen we uiteindelijk bij het triviale evenwicht uit.

===== Door verdere analyse uit te voeren, vinden we dat evenwicht 1 stabiel is als  $\alpha_2 < \frac{1}{1-\alpha_1}$  (en het triviale evenwicht), zo niet dan hebben we te maken met een zadelpunt. Wanneer  $\alpha_2 < \frac{1}{\alpha_1-1}$ , is evenwicht 2 stabiel, zo niet, dan is het een zadelpunt. Voor beide resultaten, lees hoofdstuk 5. ===== Door naar de linearisatie van de vergelijkingen rond deze evenwichten te kijken, vinden we dat evenwicht 1 stabiel is als  $\alpha_2 < \frac{1}{\alpha_1-1}$  (en het triviale evenwicht), zo niet dan hebben we te maken met een zadelpunt. Voor evenwicht twee gelden dezelfde voorwaarden. Voor beide resultaten, lees hoofdstuk 5. *origin/master*

We zien dus dat het erg zal afhangen van de kosten en de precieze doelen van de reactor, wat de precieze beginwaarden zullen moeten zijn. Als het immers erg belangrijk is dat een evenwicht zich snel vestigt, moeten natuurlijk  $S(0)$  en  $X(0)$  zo gekozen worden dat ze in de buurt van de evenwichtswaarden liggen. Als laatst zullen de resultaten erg verschillen per bacterie soort, die bepalen immers de constante  $\alpha_1$ .

# Bibliografie

- [1] Michael Berney, Hans-Ulrich Weilenmann, Julian Ihssen, Claudio Bassin and Thomas Egli, *Specific Growth Rate Determines the Sensitivity of Escherichia coli to Thermal, UVA, and Solar Disinfection*. American Society for Microbiology, 2006.

# Appendix A.

Bevat de computer-code voor de methode van Euler, zoals gebruikt in dit onderzoek. De gebruikte taal is Python, waarbij ook gebruik is gemaakt van de open-source bibliotheken 'numpy'<sup>1</sup> en 'matplotlib'<sup>2</sup>.

```
import matplotlib.pyplot as plt

time = 100
h = .01
steps = int(time/h)
a = 1.30
b = 4.1 #max(0, 1/(a-1)+1)
xStart = 0.4
sStart = 0.5 #max(0, 1/(a-1))

def diff(a, b):
    def f(x, s):
        return a*x*s/(1 + s) - x

    def g(x, s):
        return -x*s/(1 + s) - s + b

    x = [xStart]
    s = [sStart]

    for i in range(0, steps):
        x.append(x[i]+h*f(x[i], s[i]))
        s.append(s[i]+h*g(x[i], s[i]))

    return x, s

x, s = diff(a, b)
t = [t*h for t in range(0, steps + 1)]
```

---

<sup>1</sup>[www.numpy.org](http://www.numpy.org)

<sup>2</sup>[www.matplotlib.org](http://www.matplotlib.org)

```
plt.plot(t, x)
plt.plot(t, s)

plt.xlabel('t')
plt.ylabel('X(blauw), S(groen)')
plt.show()
```

# Appendix B

Bevat de computer-code voor het fase-vlak, zoals gebruikt in dit onderzoek. De gebruikte taal is Python, waarbij ook gebruik is gemaakt van de open-source bibliotheken 'numpy' en 'matplotlib'.

```
import matplotlib.pyplot as plt
import numpy as np

time = 100
h = .01
steps = int(time/h)
a = 2.4
b = max(0, 1/(a-1))
xStart = 1
sStart = max(0, 1/(a-1))
xSize = 5
sSize = 5

def f(x, s):
    return a*x*s/(1 + s) - x

def g(x, s):
    return -x*s/(1 + s) - s + b

X = np.linspace(0, xSize, 25)
S = np.linspace(0, sSize, 25)

X, S = np.meshgrid(X, S)

u, v = np.zeros(X.shape), np.zeros(S.shape)

NI, NJ = X.shape

for i in range(NI):
    for j in range(NJ):
```

```

        x = X[i, j]
        s = S[i, j]
        u[i, j] = f(x, s)
        v[i, j] = g(x, s)

#Vector field
plt.quiver(X, S, u, v, color='r')
plt.axis([0, xSize, 0, sSize])

#Nullclines
A = [(x/100.0)*xSize for x in range(1, 101)]

plt.plot([0, xSize], [max(0, 1/float(a-1)), max(0, 1/float(a-1))])
plt.plot([(b-s)*(1+s)/float(s) for s in A], A)
plt.plot(max(0, a*(b-1/float(a-1))), max(0, 1/float(a-1)), '*')

#Solution
def diff(a, b):
    x = [xStart]
    s = [sStart]

    for i in range(0, steps):
        x.append(x[i]+h*f(x[i], s[i]))
        s.append(s[i]+h*g(x[i], s[i]))

    return x, s

x, s = diff(a, b)
plt.plot(x, s)

#Graph
plt.xlabel('X_(bacterieconcentratie)')
plt.ylabel('S_(voedselconcentratie)')
plt.show()

```