Experiment 17	**Dynamische Systeme in der Mikrobiologie**
Betreuer	Roman Kälin, rkaelin@amath.unizh.ch
Buchkapitel	BBOM 9th Edition: 5.1 - 5.4 BBOM 10th Edition: 6.1, 6.3-6.6 BBOM: Madigan M.T., J.M. Martinko and J. Parker: "Brock - Biology of Microorganisms", 9th Edition 1999, 10th Edition 2003, Prentice Hall.
Ziele	In dieser Übung werden Sie mathematische Grundlagen kennen lernen, die es erlauben, das Wachstum von homogen verteilten Einzelzellen in Batch-Suspensionskulturen modellmässig zu beschreiben und Wachstumskurven zu analysieren. Sie erfahren, mit welchen Software-Werkzeugen ideales Wachstum modelliert werden kann. Fortgeschrittenen Studierenden, die mehr über Modellierung erfahren möchten, wird in Kürze der Internetkurs "Simulation and Modelling for Life Sciences" zur Verfügung stehen. • Was sind dynamische Systeme? • Verständnis für mathematische Zusammenhänge gewinnen: Umsetzung von biologischen Prozessen in mathematische Gleichungssysteme • Bedeutung einzelner Parameter abschätzen lernen (Boundary Conditions) • Fähigkeit zur Modellierung eigener Systeme (Simulink)
Voraussetzungen	In einem dynamischen System ändern sich eine oder mehrere Grössen im Verlauf der Zeit. Die sich ändernden Grössen können auch systeminterne Grössen sein, welche nach aussen nicht in Erscheinung treten. Die Änderung kann auf Anregung von aussen hin erfolgen oder selbsttätig sein. Beispiele -Methode; Mittel, die zur Verfügung stehen (Matlab, Simulink) -Einführung in Simulink anhand von Beispielen
1. Wachstum in diskreter Zeit	Wenn eine Population nur zu bestimmten, regelmässigen Zeitpunkten wächst bzw. beobachtet wird, dann sprechen wir von Wachstum in diskreter Zeit. Wachstum ohne Beschränkung: Beispiel: Ein Bakterium, das sich alle 30 Minuten teilt.

Zeit	**Populationsgrösse**
$t_0 = 0.0$ h	$N_0 = 1$
$t_1 = 0.5$ h	$N_1 = 2$
$t_2 = 1.0$ h	$N_2 = 4$
$t_3 = 1.5$ h	$N_3 = 8$
$t_4 = 2.0$ h	$N_4 = 16$
$t_5 = 2.5$ h	$N_5 = 32$
$t_6 = 3.0$ h	$N_6 = 64$
$\ldots$	$\ldots$
$t_{18} = 9.0$ h	$N_{18} = 262'144$
$t_{19} = 9.5$ h	$N_{19} = 524'288$
$t_{20} = 10.0$ h	$N_{20} = 1'048'576$

Tabelle 1: Wachstumsentwicklung einer Bakterienpopulation

Wachstum in diskreter Zeit (Forts.)

Grafisch sieht die Wachstumsentwicklung so aus:

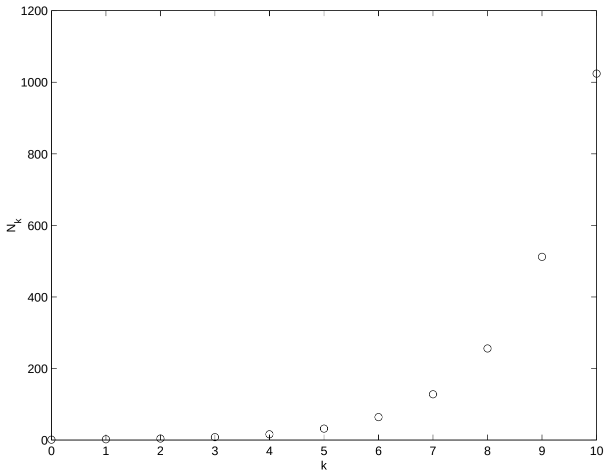

Abb. 1: X-Y-Diagramm zu Tab. 1

Dieses Wachstum kann durch die folgende Gleichung modelliert werden:

$$N_{k+1} = 2 \cdot N_k, \quad k = 0, 1, 2, 3, \ldots$$

Mit allgemeiner Wachstumsrate a sieht das Modell so aus:

$$\boxed{N_{k+1} = a \cdot N_k, \quad k = 0, 1, 2, 3, \ldots} \tag{0.1}$$

Die Gleichung (0.1) beschreibt das Wachstumsverhalten auf rekurrente oder auch implizite Weise. Daraus kann auch das explizite Wachstumsverhalten angegeben werden:

$$\boxed{N_k = a \cdot N_{k-1} = a \cdot (a \cdot N_{k-2}) = \cdots = a^k \cdot N_0, \quad k = 0, 1, 2, 3, \ldots} \tag{0.2}$$

Übung 1

1. Variieren Sie a [1.1 bis 10] und beschreiben Sie, welchen Einfluss diese Grösse auf den Verlauf des Wachstums hat.

2. Wie müsste man im obigen Beispiel a wählen, wenn das Zeitintervall zwischen den Beobachtungen 1h, 1.5h, 3h beträgt?

3. Es sollen Formeln entwickelt werden, aus denen die Verdoppelungszeit (t_d) und die Anzahl Populationsverdoppelungen (n) in einer gewissen Zeit (t) hervorgehen.

2. Wachstum in stetiger Zeit

Das Wachstum (Zuwachs an Individuen) einer Bakterienpopulation ist im allgemeinen proportional zur Grösse der vorhandenen Population, solange keine Begrenzungen (Nahrung, Raum usw.) wirksam werden. Wir gehen davon aus, dass für eine Population mit N Individuen (Einzelzellen), jedes Individuum die gleiche Chance hat, sich vermehren zu können.
Wie lässt sich ein solches Wachstum modellieren?
Die Grösse, welche für uns von Interesse ist, heisst

$N(t) =$ Anzahl Individuen zur Zeit t.

Wir beobachten eine einzelne Zelle während einer bestimmten Zeiteinheit, z.B. eine Stunde oder einen Tag lang und stellen fest, dass in dieser Zeiteinheit durch Zellteilung insgesamt μ neue Zellen (Individuen) entstehen. Wir definieren

$\mu =$ Wachstumsrate per Zeiteinheit.

Betrachten wir die Population zu zwei nahe zusammen liegenden Zeitpunkten t und $t + \Delta t$, so erwarten wir, solange keine Organismen sterben, folgende Beziehung:

$$N(t + \Delta t) = N(t) + \mu N(t) \Delta t.$$

Wachstum in stetiger Zeit (Forts.)

Durch Umformung erhalten wir

$$\frac{N(t+\Delta t)-N(t)}{\Delta t}=\mu N(t). \tag{0.3}$$

Für das weitere Vorgehen treffen wir nun eine wichtige Annahme: Wir betrachten $N(t)$ als stetig. Streng genommen ist $N(t)$ eigentlich eine diskrete Funktion, da die Populationsgrösse immer nur ganzzahlig sein kann. Die Stetigkeits-Annahme ist vernünftig, wenn
1) die Population genügend gross ist, so dass der Zuwachs um einzelne Individuen relativ kleine Änderungen im Vergleich zur Gesamtpopulation bewirkt,
2) die Zeitpunkte der einzelnen Zuwächse unabhängig voneinander sind, (es gibt also z.B. keine Populationsänderungen, die in festen Zeitintervallen auftreten).
Durch den Grenzübergang $\Delta t \to 0$ können wir die Gleichung (0.3) approximieren durch die folgende gewöhnliche Differentialgleichung

$$\boxed{\frac{dN}{dt}=\mu N} \tag{0.4}$$

Zeichenerklärung zu (0.4)	
N	Anzahl Individuen
μ	Wachstumsrate

Die Gleichung (0.4) zeigt exponentielles Wachstum. Diese Gleichung bzw. dieses Wachstumsverhalten ist auch unter dem Namen Malthus' Gesetz bekannt.

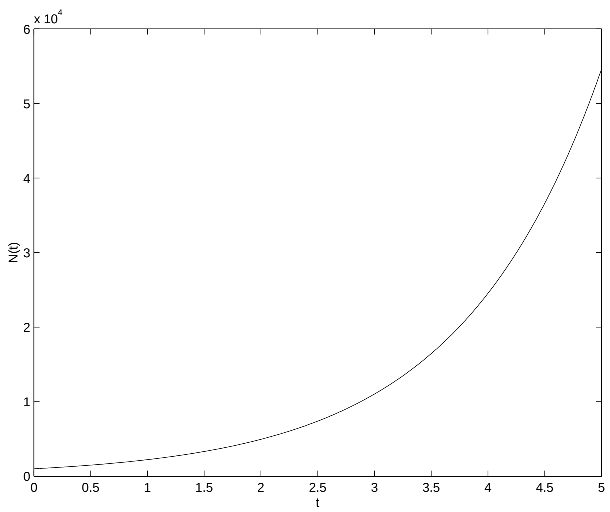

Abb. 2: Exakte Lösung zu (0.4) mit $N(0)=10^3$ und $\mu=0.8$

Mit dem Programm Simulink kann man Differentialgleichungen wie (0.4) numerisch lösen:

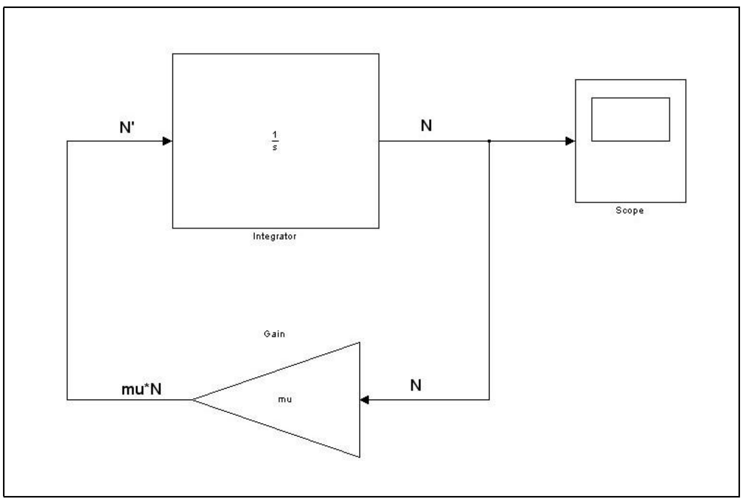

Abb. 3: Simulink-Modell zur numerischen Lösung von (0.4)

Übung 2

1. Zeigen Sie, weshalb Gleichung (0.4) exponentielles Wachstum darstellt.

2. Wie wirkt es sich aus, wenn nur 90 % aller vorhandenen Zellen (N) teilungsfähig sind, aber keine absterben?
Formulieren Sie das zugehörige Modell. Was lässt sich über das Wachstumsverhalten sagen?

3. Wie wirkt es sich auf die Populationgrösse aus, wenn von den vorhandenen Zellen immer auch einige absterben, z.B. 5% der vorhandenen Population?
Formulieren Sie das zugehörige Modell. Was lässt sich über das Wachstumsverhalten sagen?

4. Einige Zellen wachsen (Rate μ), andere sterben ab (Rate ρ) und eine dritte Gruppe verwandelt sich in Ruhestadien (Rate ω). Die Letztgenannten sind zwar noch lebend, sie beginnen sich aber erst wieder zu vermehren, wenn die Wachstumsbedingungen dies erlauben. (resting stages)
Formulieren Sie das zugehörige Modell.

5. Variieren Sie μ, ρ und ω und untersuchen Sie die Auswirkungen auf die Populationsgrössen.

6. Wie liesse sich mathematisch eine Verzögerung bzw. ein Unterbruch des exponentiellen Wachstums (Lag-Phase) darstellen ?

7. Es sollen Formeln entwickelt werden, aus denen die Verdoppelungszeit (t_d) und die Anzahl Populationsverdoppelungen (n) in einer gewissen Zeit (t) hervorgehen.
Wie ändert sich das Wachstumsverhalten, wenn die Wachstumsrate μ durch $c \cdot \mu$ ersetzt wird? (c eine Konstante)
Was bedeutet dies für mikrobielles Wachstum?

8. Zusammenhang zwischen stetiger und diskreter Zeit:
Welche diskrete Wachstumsrate a entspricht der stetigen Wachstumsrate μ?
Welche stetige Wachstumsrate μ entspricht der diskreten Wachstumsrate a?

9. Es seien n Messwerte vorgegeben. Wie könnte man μ grafisch bestimmen?

3. Wachstum in stetiger Zeit mit Beschränkung (Logistisches Wachstum)

Der Lebensraum und die Umgebungsbedingungen begrenzen im allgemeinen das exponentielle Wachstum, sodass sich die Population nicht zu beliebig vielen Individuen entwickeln kann. Erreicht eine Population eine bestimmte Grösse, oder ändern sich umweltbedingt die Randbedingungen, so beginnen Begrenzungen wirksam zu werden. Diese können andauern oder nach einer gewissen Zeit wieder verschwinden. Neben den physikalisch-chemischen Begrenzungen können auch trophische sowie symbiotische und antibiotische Wechselwirkungen zwischen Organismen die Grösse von Populationen einschränken. Mathematisch lassen sich die Begrenzungen als Kapazitätsgrenzen (k) ausdrücken. Liegt die Kapazitätsgrenze eines Habitats bei k Individuen, so kann durch den Faktor $(1 - N/k)$ ausgedrückt werden, welcher Teil der Population tatsächlich verfügbar ist. Aus der Gleichung (0.4) erhalten wir dann die Differentialgleichung (0.5) für das sogenannte logistische Wachstumsverhalten

$$\boxed{\frac{dN}{dt} = \mu N(1 - \frac{N}{k})} \qquad (0.5)$$

Die Population stabilisiert sich nach dieser Gleichung beim Wert $N = k, (\frac{dN}{dt} = 0)$. Bei kleinen Werten von $N (N \ll k)$ zeigt sie praktisch exponentielles Wachstum. (vgl. Abb. 4)

Randbedingungen	
Anfangspopulation:	$N_0 = 10^4$ Zellen/ml
Wachstumsrate:	$\mu = 2\,\mathrm{h}^{-1}$
Kapazitätsgrenze:	$k = 2 \cdot 10^8$ Zellen/ml

Wachstum in stetiger Zeit mit Beschränkung (Logistisches Wachstum) (Forts.)

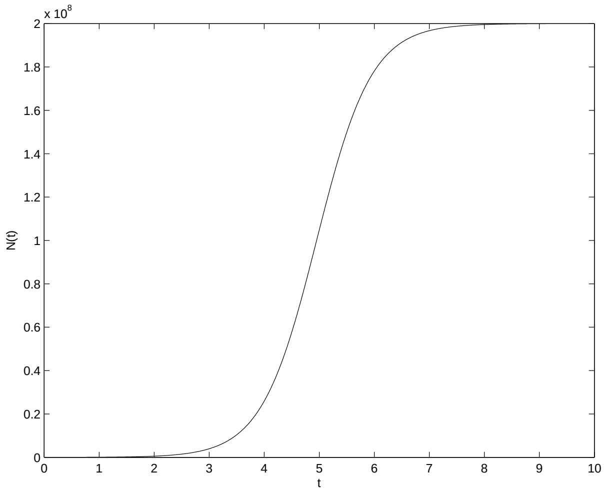

Abb. 4: Exakte Lösung zu (0.5) mit $N(0) = 10^4, \mu = 2$ und $k = 2 \cdot 10^8$.

Übung 3

1. Variieren Sie μ [0.5 bis 10] und k [10^6 bis 10^9] und beschreiben Sie, welchen Einfluss diese Grössen auf den Verlauf des Wachstums haben.

2. Wie liesse sich mathematisch eine Verzögerung beim logistischen Wachstum (Lag-Phase) darstellen? (vgl. Abb. 5)

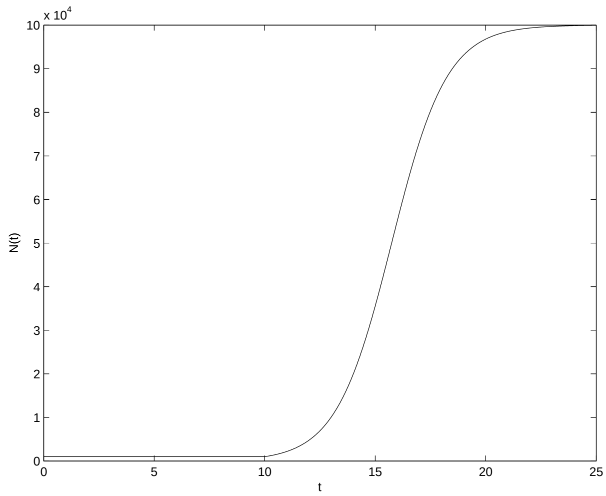

Abb. 5: Logistisches Wachstum mit zeitlicher Verzögerung.

3. Die Substratwachstumsausbeute (Y_S) ist definiert als die Menge Biomasse (N), die gebildet werden kann aus dem Verbrauch einer gewissen Menge Substrate (S). $Y = -dN/dS$. Für die Substratverbrauchsrate gilt $-(dS/dt) = q_S \cdot N$, wobei q_S die spezifische Stoffwechselrate für Substrat S darstellt. Zeigen Sie, wie q_S von μ und Y_S abhängt.

Verallgemeinerte Modelle

Bemerkung: Die Gleichung (0.5) hat analytische Lösung $N(t) = \frac{N(0) \cdot k}{N(0)+(k-N(0))\mathrm{e}^{-\mu t}}$,
weitere Modelle:
$dN/dt = \mu \cdot N(t) \cdot (1 - N(t-T)/k)$, zeitliche Verzögerung,
$dN/dt = N \cdot (a + bN - cN^2)$

4. Wachstum in diskreter Zeit mit Beschränkung

Analog wie im Fall mit stetiger Zeit, kann es auch im diskreten Fall sinnvoll sein, eine Wachstumsbeschränkung ins Modell zu integrieren.
Ein einfaches Modell sieht so aus:

$$\boxed{N_{k+1} = r \cdot N_k(1 - N_k), \quad k = 0, 1, 2, 3, \ldots} \tag{0.6}$$

Übung 4

1. Variieren Sie r [0.5 bis 5] und beschreiben Sie, welchen Einfluss diese Grösse auf das Wachstumsverhalten hat.