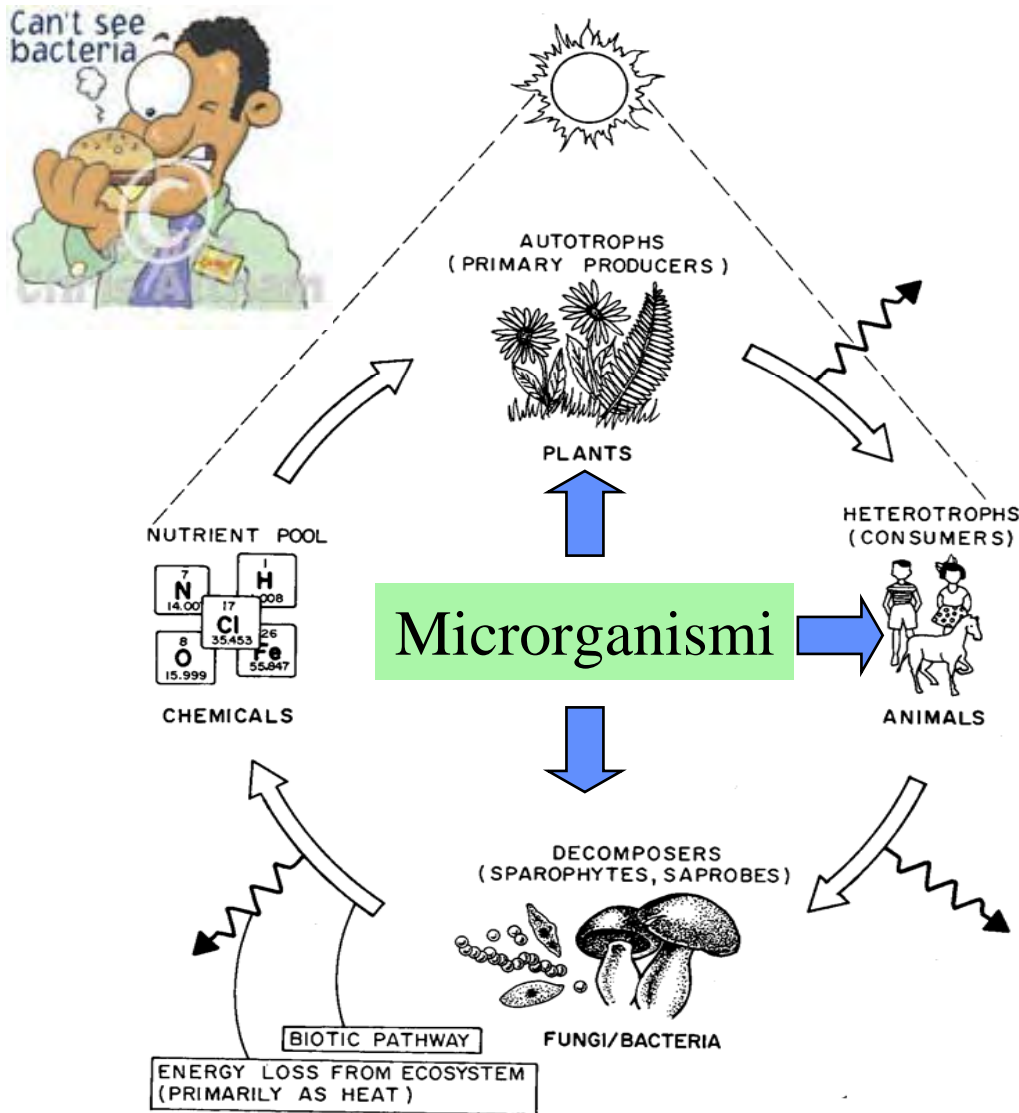

ESempi di sistemi non lineari

Importanza dei microrganismi nell'ambiente



I *microrganismi* sono presenti ovunque:



Nel *terreno*, come decompositori

Nell'*acqua*, come catalizzatori biologici



In *organismi più complessi* come simbionti o parassiti, con funzione di catalizzatori biologici



Dinamica dei microrganismi

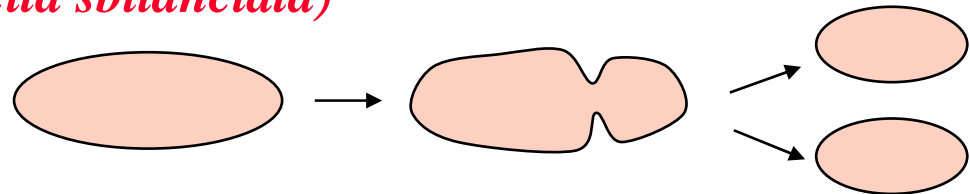
- ☞ I microrganismi possono adattarsi a qualsiasi condizione ambientale
- ☞ Anche se alcuni sono la causa di gravi malattie, molti di essi svolgono funzioni utili o addirittura essenziali per l'ecosistema (degradazione inquinanti, decomposizione dei detriti, produzione di sostanze utili) o in genere per le attività umane

- ☞ Si tratta di organismi elementari (unicellulari)

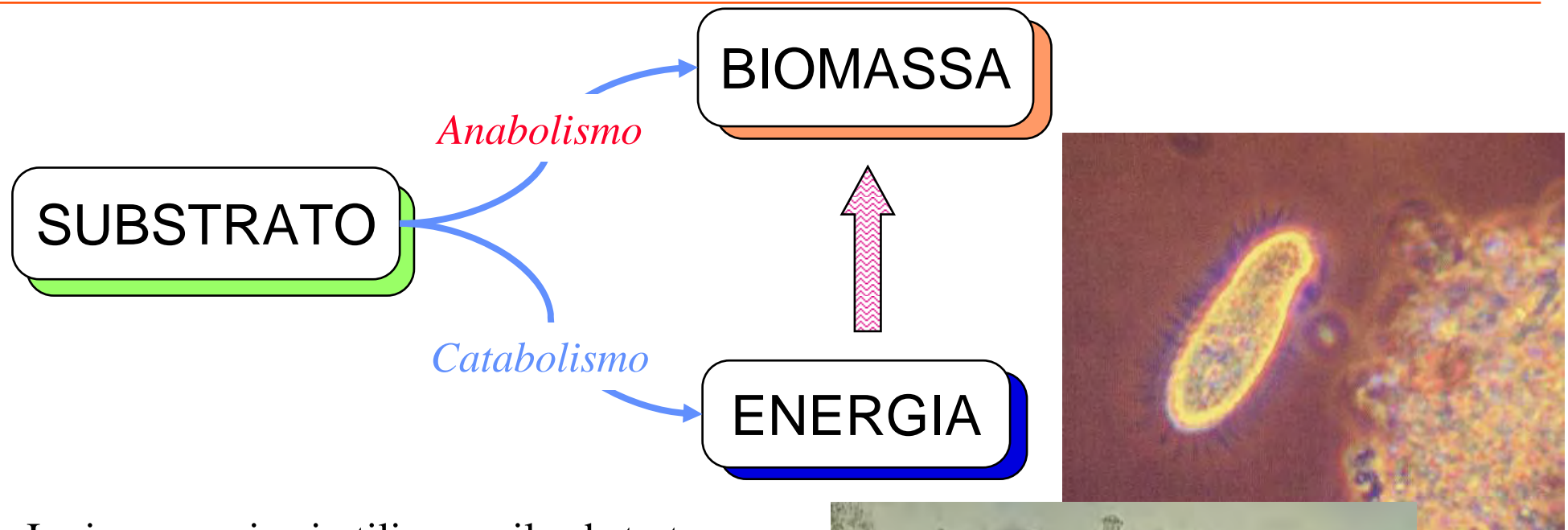
- ☞ Il loro metabolismo è molto semplice



- ⇒ Assimilano nutrienti (*substrato*) attraverso la membrana cellulare
- ⇒ La immagazzinano e la trasformano al proprio interno per ricavarne energia e con questa fabbricare altro materiale cellulare
- ⇒ In mancanza di nutriente esterno, utilizzano materiale nutriente di riserva accumulato nella cellula (*crescita sbilanciata*)
- ⇒ Si riproducono per scissione



Metabolismo batterico

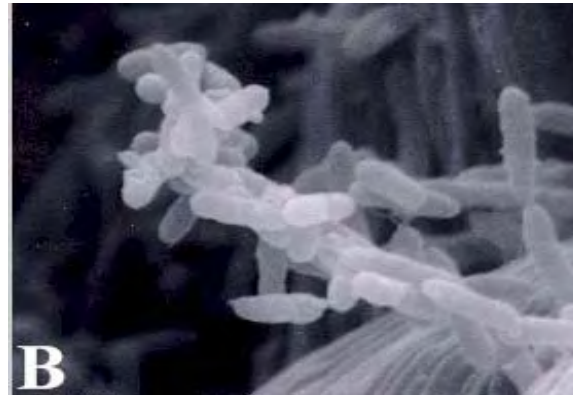


I microorganismi utilizzano il substrato in due modi complementari:

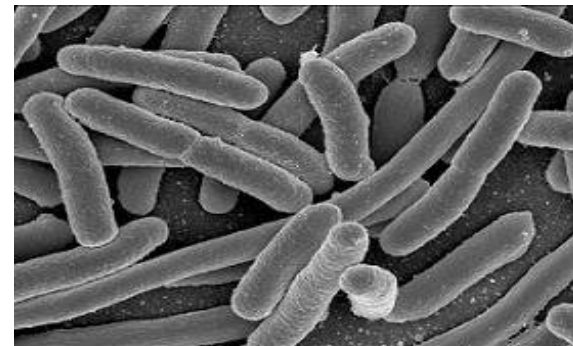
- **Metabolismo Catabolico:** serve per ricavare energia utile alla crescita
- **Metabolismo Anabolico:** crescita su trasformazioni delle molecole del substrato in protoplasma cellulare

Alcuni batteri di importanza industriale o ambientale

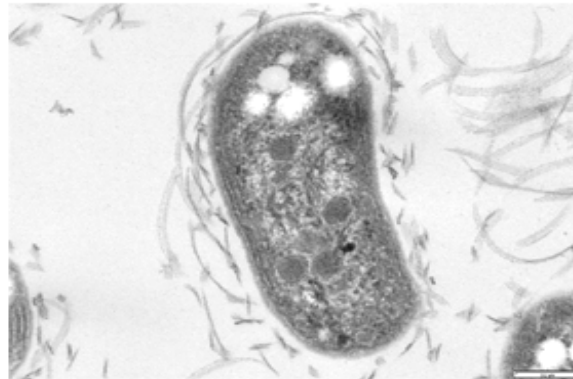
☞ ***Acetobacter***: bacillo che provvede alla trasformazione del vino in aceto, aerobico, si nutre di alcool. Forma grandi colonie di aspetto gelatinoso, le cosiddette “madri” dell’aceto.



☞ ***Escherichia coli***: Fondamentale per il metabolismo intestinale. Normalmente anaerobico, ma può usare l’ossigeno se disponibile.

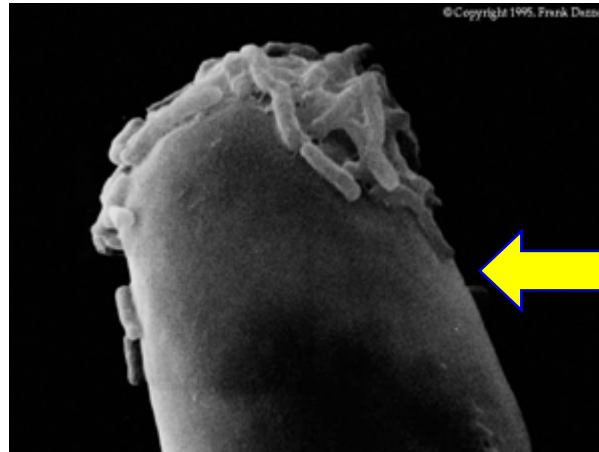
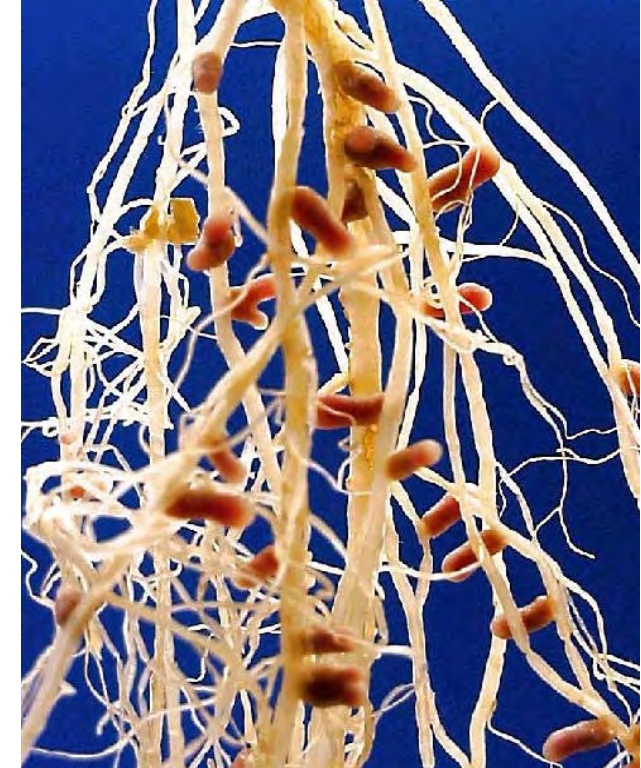


☞ ***Nitrobacter***: prosegue l’opera del precedente ossidando i nitriti a nitrati completando così l’ossidazione biologica dell’ammoniaca.



Alcuni batteri di importanza industriale o ambientale

 **Rhizobium**: bacillo aerobico che fissa l'azoto atmosferico in noduli associati alle radici delle leguminose.



Batteri del genere *Rhizobium* sulla punta di una radice di trifoglio, fissano l'azoto atmosferico in una forma utilizzabile dalle piante

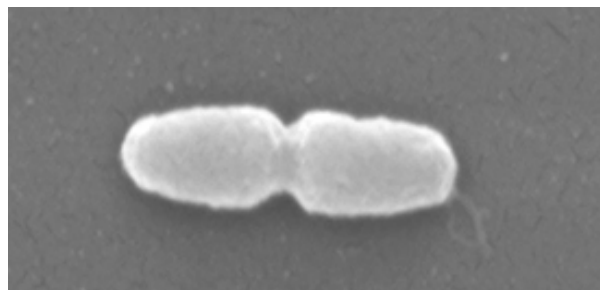
Alcuni batteri di importanza industriale o ambientale

☞ ***Lactobacillus***: trasformazione del latte in yogurt o formaggi.

☞ ***Saccaromices cerevisiae***:
Lievito per la fermentazione
di bevande alcoliche
(nelle forme ingegnerizzate è
usato per la produzione di medicinali).

☞ ***Candida utilis***:
Fermentazione della birra.
(nelle forme ingegnerizzate è
usato per la produzione di medicinali).

☞ ***Azoarcus tolulyticus***: si nutre di toluene,
una delle componenti più tossiche della
benzina. Viene utilizzato per la bonifica
di siti inquinati



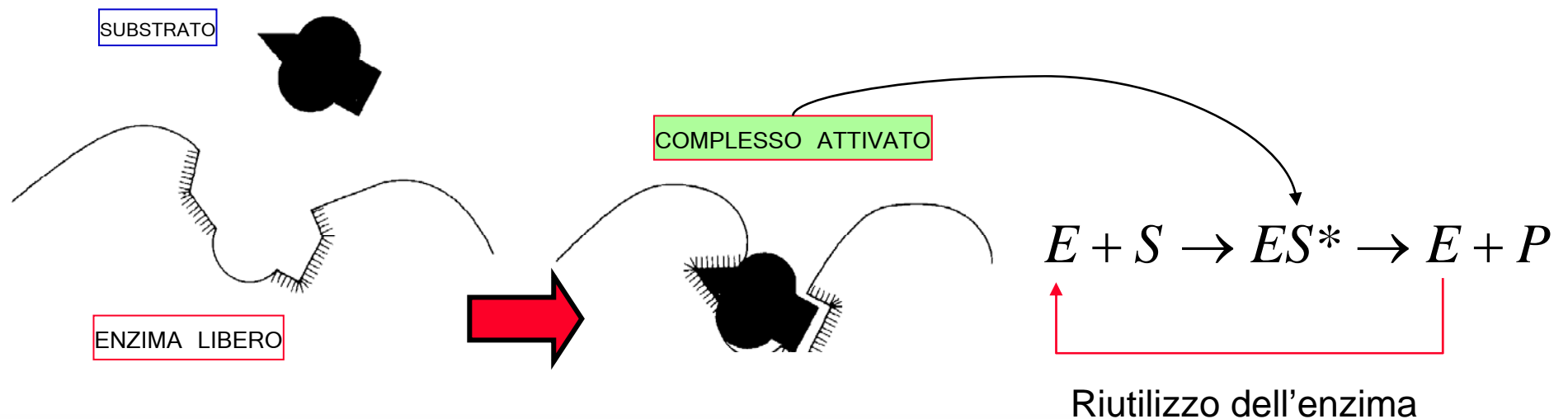
Cinetica di Monod

- 👉 Negli anni '30 - '40 Monod iniziò a studiare la cinetica dei batteri
- 👉 Cercò di determinare un legame fra concentrazione di substrato limitante e velocità di crescita
- 👉 Per i suoi esperimenti usò un batterio estremamente diffuso e conosciuto: *Escherichia coli*
- 👉 Come substrato usò *Acido lattico*
- 👉 Osservò sperimentalmente che la velocità di accrescimento seguiva un andamento analogo a quello che Michaelis e Menten avevano trovato per le reazioni enzimatiche
- 👉 **Perciò concluse che l'accrescimento batterico avveniva attraverso reazioni enzimatiche**

Reazioni Enzimatiche

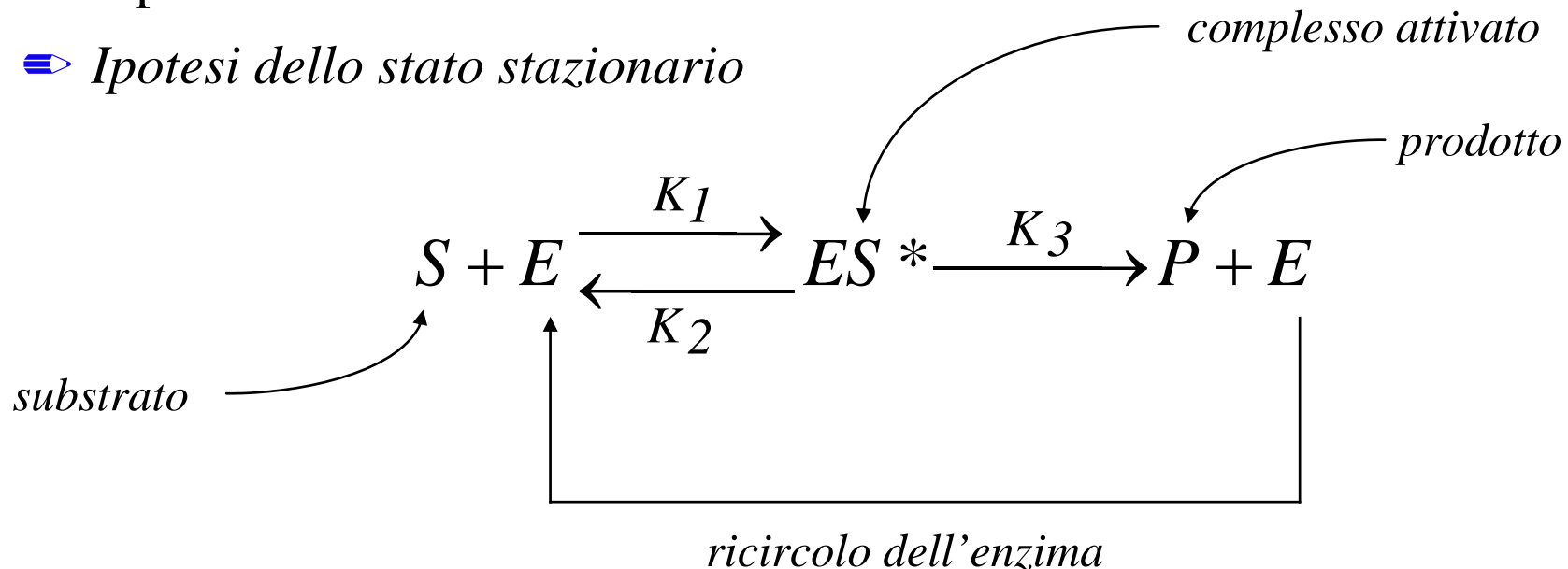
Reazioni chimiche nelle quali la trasformazione da reagenti (*substrato*) a prodotti (*biomassa o energia*) è mediata da un *enzima* che ha la funzione di combinarsi temporaneamente con il reagente formando un *complesso attivato* instabile, da cui poi si forma il prodotto finale.

Il meccanismo di attivazione dell'enzima consiste nel formare con il substrato (in genere costituito da complesse catene proteiche) una particolare configurazione, detta *complesso attivato*, in modo da catalizzare la reazione.



Cinetica Enzimatica

- 👉 Ogni molecola di substrato viene attivata da una molecola di enzima
 - ⇒ *reazione 1:1 (1 mole a 1 mole)*
- 👉 L'enzima *non si consuma* ed alla fine della reazione è disponibile per trasformare una nuova molecola di substrato
 - ⇒ *Ipotesi di conservazione dell'enzima*
- 👉 Il complesso attivato è instabile
 - ⇒ *Ipotesi dello stato stazionario*



Equazioni cinetiche

Cinetica della
reazione enzimatica

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -K_1 \cdot E \cdot S + K_2 \cdot ES^* \\ \frac{dES^*}{dt} = K_1 \cdot E \cdot S + (K_2 + K_3) \cdot ES^* \\ \frac{dP}{dt} = K_3 \cdot ES^* \end{cases}$$

👉 Prima Ipotesi: *Complesso attivato ES^* in stato stazionario* $\frac{dES^*}{dt} \cong 0$

$$\frac{dES^*}{dt} \cong 0 \Rightarrow K_1 E \cdot S = (K_2 + K_3) ES^* \Rightarrow E \cdot S = \frac{(K_2 + K_3)}{K_1} ES^* = K_s ES^*$$

👉 Seconda Ipotesi: *Conservazione dell'enzima* $E_o = E + ES^* \Rightarrow E = E_o - ES^*$

$$(E_o - ES^*)S = K_s ES^* \Rightarrow E_o \cdot S = (K_s + S) ES^* \Rightarrow ES^* = \frac{E_o \cdot S}{(K_s + S)}$$

Cinetica di Michaelis-Menten

☞ Sostituendo nella cinetica del prodotto

$$\frac{dP}{dt} = -\frac{dS}{dt} = K_3 \frac{E_o}{K_s + S} S = \frac{\mu_{max}}{K_s + S} S \quad \mu_{max} = K_3 E_o$$

☞ La cinetica dipende in modo *nonlineare* dalla concentrazione del substrato, diversamente dalle cinetiche chimiche “normali”

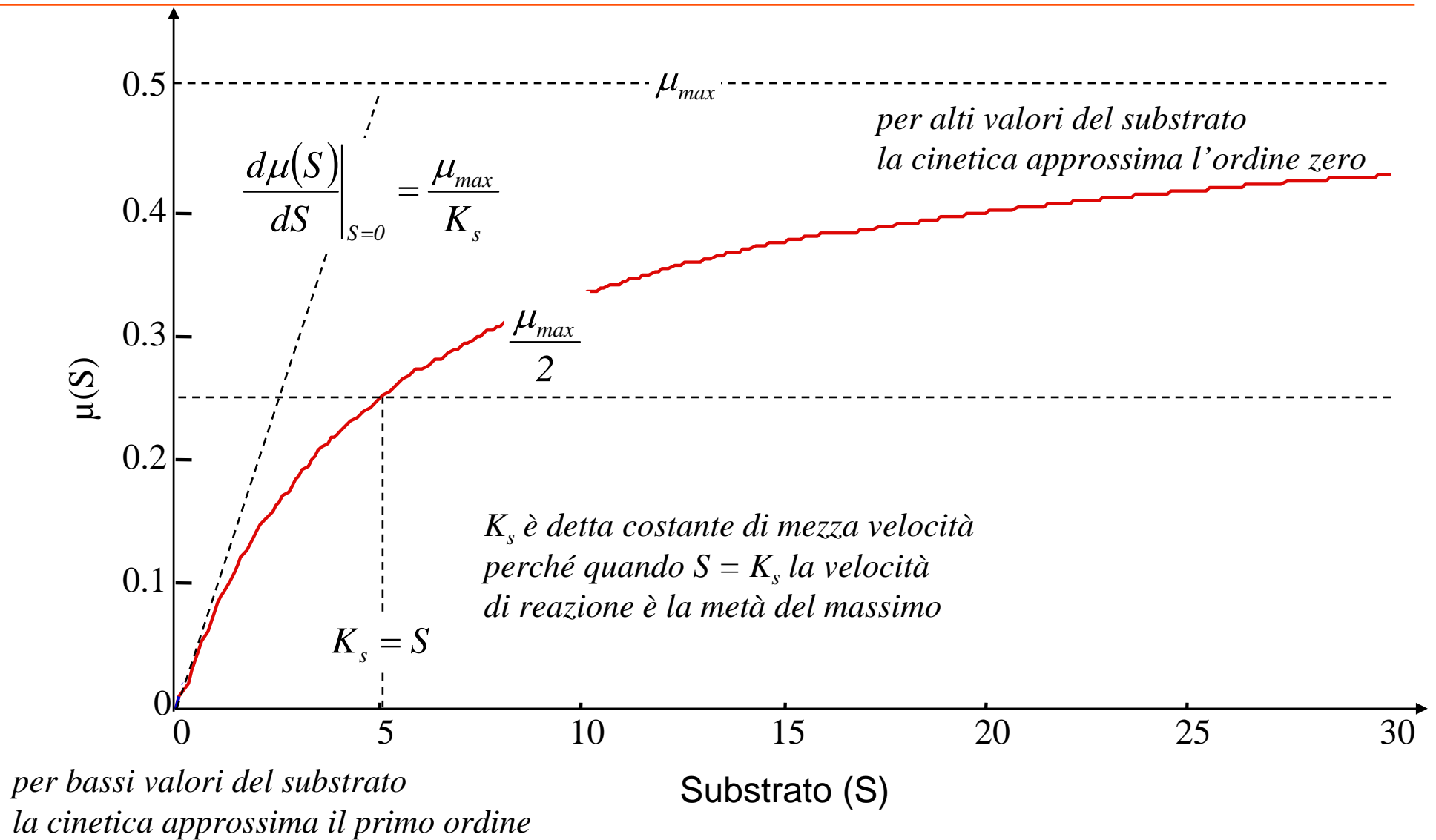
$$\mu(S) = \frac{\mu_{max}}{K_s + S} S$$

☞ La cinetica enzimatica di Michaelis-Menten dipende da due parametri:

⇒ μ_{max} rappresenta la massima velocità di reazione

⇒ K_s esprime la dipendenza dall'enzima

Proprietà della cinetica di Michaelis-Menten



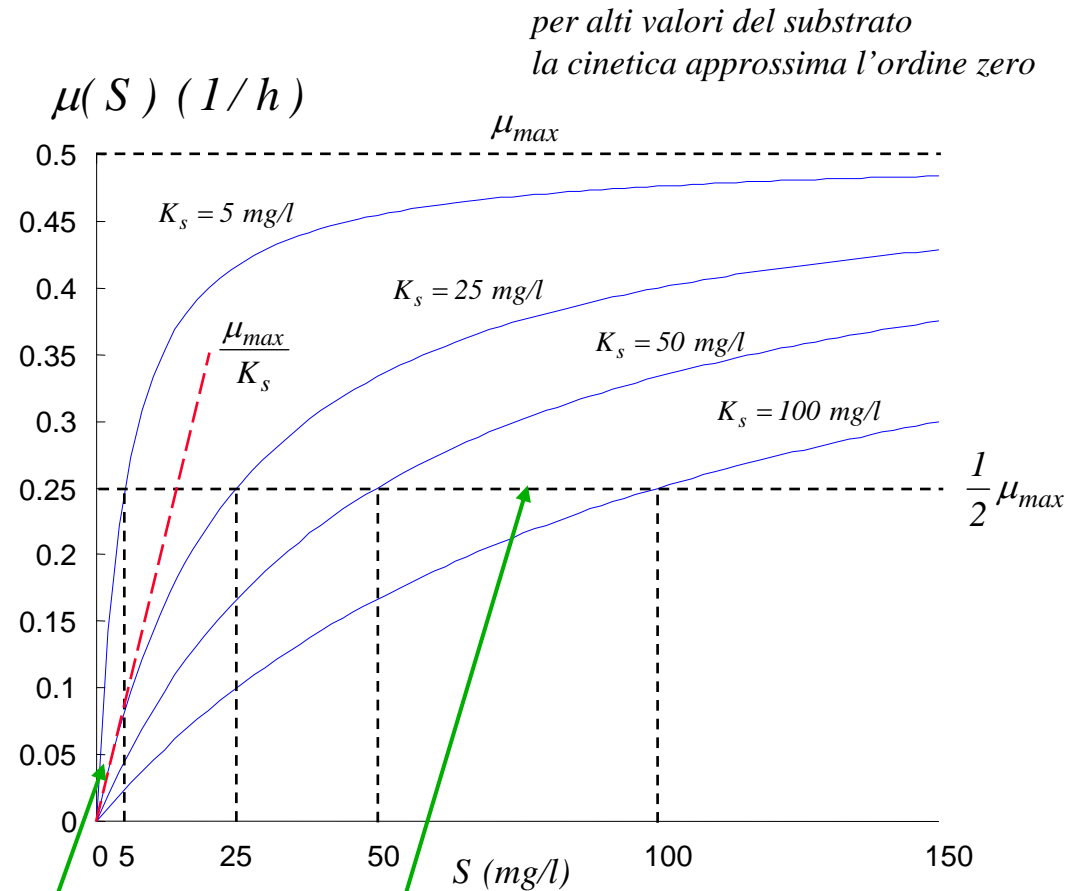
Cinetica di Michaelis-Menten

$$\mu(S) = \frac{\mu_{max} S}{K_s + S}$$

La cinetica dipende in modo *nonlineare* dalla concentrazione del substrato S

Inoltre essa dipende da due parametri:

- μ_{max} rappresenta la massima velocità di reazione
- K_s esprime la dipendenza dall'enzima



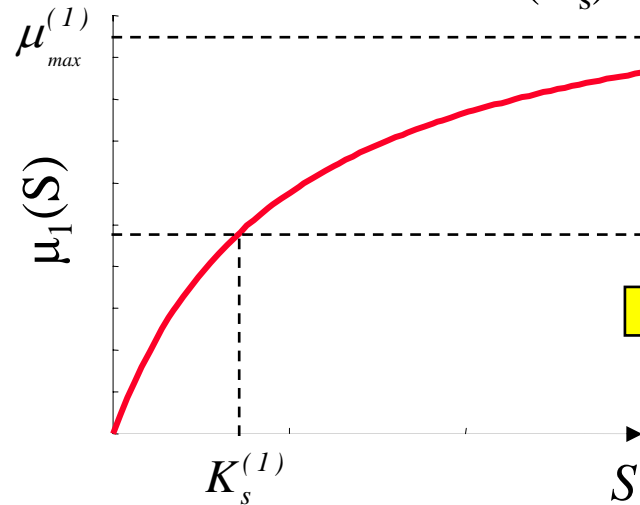
per alti valori del substrato
la cinetica approssima l'ordine zero

per bassi valori del substrato
la cinetica tende al primo ordine con velocità

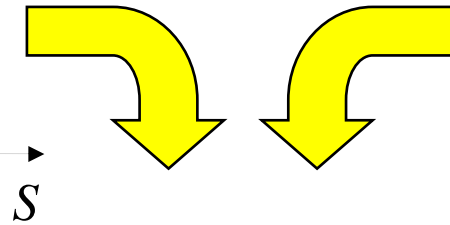
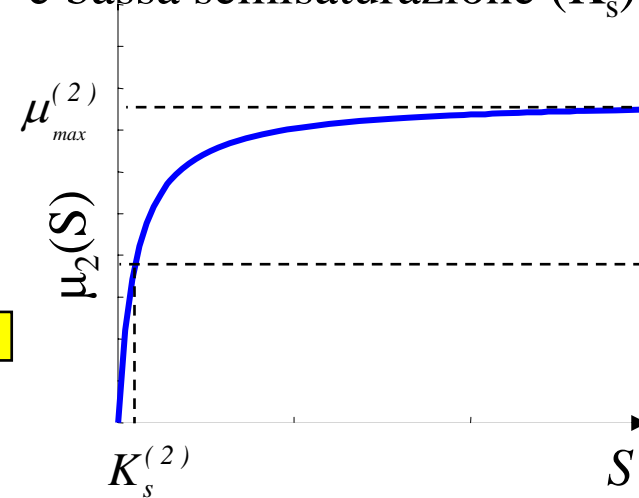
K_s è detta costante di mezza velocità perché quando $S = K_s$ la velocità di reazione è la metà del massimo

Ambiguità della cinetica di Michaelis-Menten

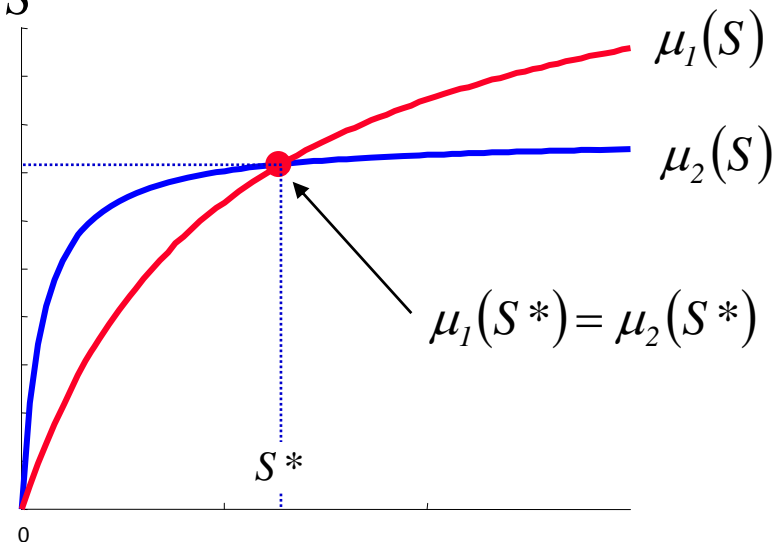
Cinetica con alta velocità (μ_{\max})
e alta semisaturazione (K_s)



Cinetica con bassa velocità (μ_{\max})
e bassa semisaturazione (K_s)



Per un particolare
valore di substrato S^*
due cinetiche diverse
possono dare la
medesima velocità di
reazione



Cinetica a più substrati limitanti

- 👉 La cinetica può dipendere dalla disponibilità contemporanea di più substrati
- 👉 Ciascuno dei substrati è detto limitante, perché la sua concentrazione modula la cinetica

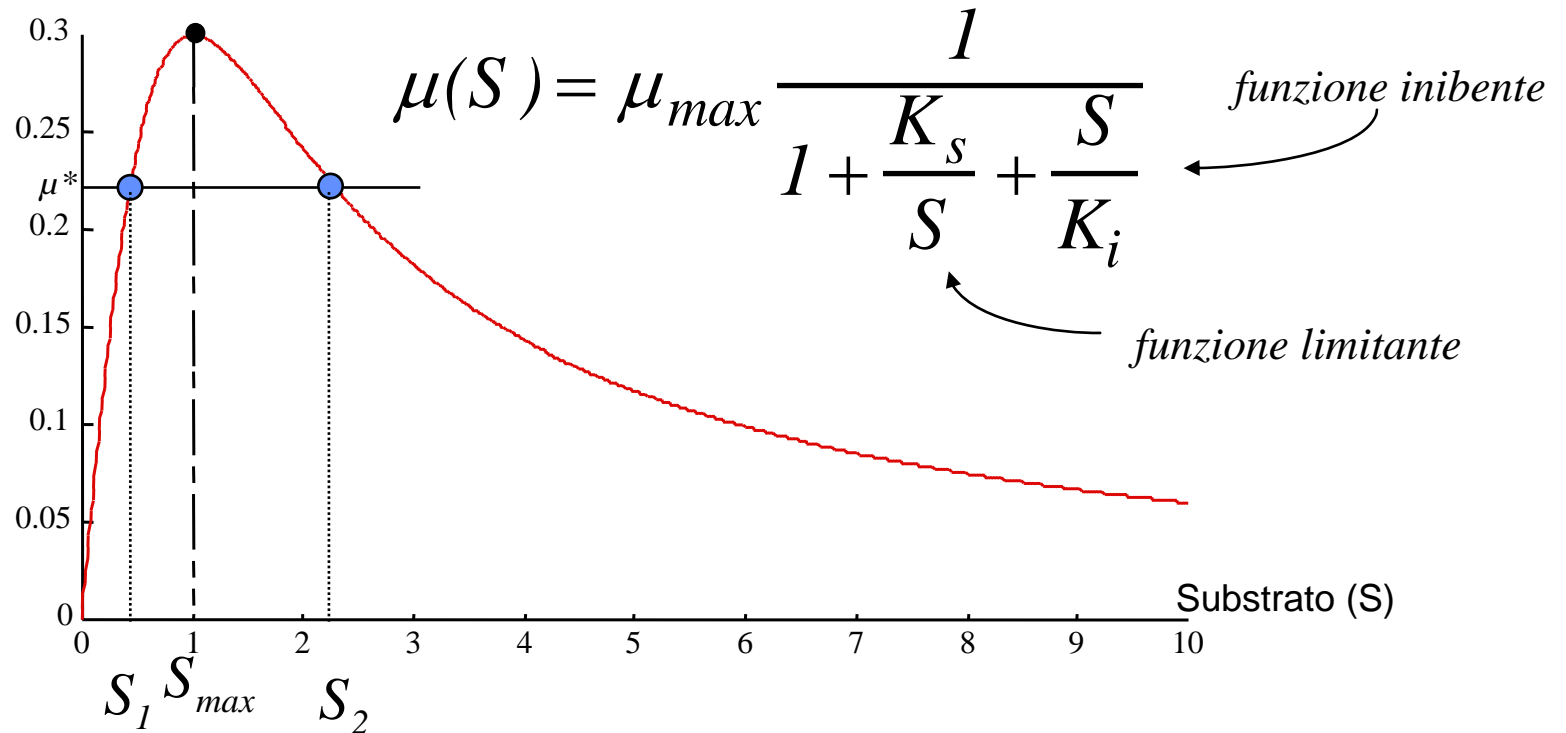
LEGGE DI LIEBIG:

Il substrato più scarso determina la velocità della cinetica

$$\mu(S_1, S_2, \dots, S_n) = \mu_{max} \times \frac{S_1}{K_1 + S_1} \times \frac{S_2}{K_2 + S_2} \times \dots \times \frac{S_n}{K_n + S_n}$$

Cinetica di Haldane: autoinibizione di substrato

due diversi valori di substrato S_1 e S_2 producono la stessa cinetica μ^*



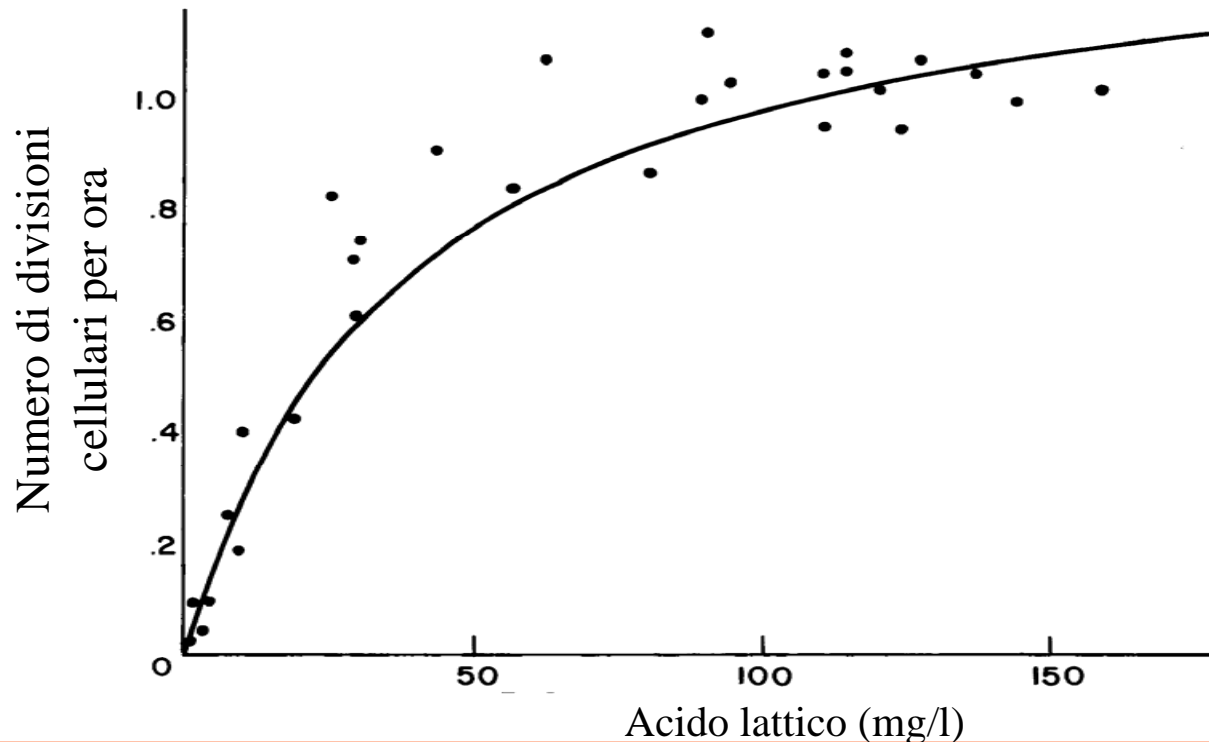
La concentrazione di substrato S_{max} che massimizza la velocità cinetica si trova annullando la derivata di $\mu(S)$ rispetto ad S .

$$\frac{d\mu(S)}{dS} = \frac{d}{dS} \left(\frac{\mu_{max}}{1 + \frac{K_s}{S} + \frac{S}{K_i}} \right) = \frac{K_s - \frac{S^2}{K_i}}{\left(K_s + S + \frac{S^2}{K_i} \right)^2} = 0 \Rightarrow S_{max} = \sqrt{K_s K_i}$$

Esperimento di Monod

👉 I dati di figura sono ricavati per situazioni di regime:

- Osservò la velocità di accrescimento di *E. coli* mantenendo costante la concentrazione di Acido lattico
- Ripetendo l'esperimento con diverse concentrazioni di Acido lattico ottenne il seguente grafico



Cinetica di Monod

👉 Modello del Metabolismo Anabolico = crescita batterica

👉 E' basato sulle seguenti ipotesi

- ➡ La sintesi batterica è proporzionale al consumo di substrato
- ➡ Si modella anche il decadimento batterico, proporzionale alla biomassa
- ➡ Si introduce il fattore di resa $Y = \text{biomassa prodotta}/\text{substrato consumato}$

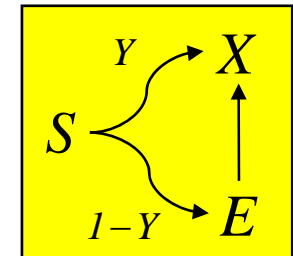
<i>Dinamica del substrato</i>	$\frac{dS}{dt} = -\frac{1}{Y} \frac{\mu_{max} S}{K_s + S} X$
<i>Dinamica della biomassa</i>	$\frac{dX}{dt} = \frac{\mu_{max} S}{K_s + S} X - b_H X$

Decadimento proporzionale alla biomassa (metabolismo endogeno)

Fattore di resa (Yield factor)

$$-b_H X$$

$$Y = \frac{\Delta X \text{ sintetizzata}}{\Delta S \text{ utilizzato}}$$



Stabilità del modello di Monod

☞ L'origine è l'unico punto di equilibrio

☞ Le isocline nulle ($dS/dt=0$ e $dX/dt=0$) sono

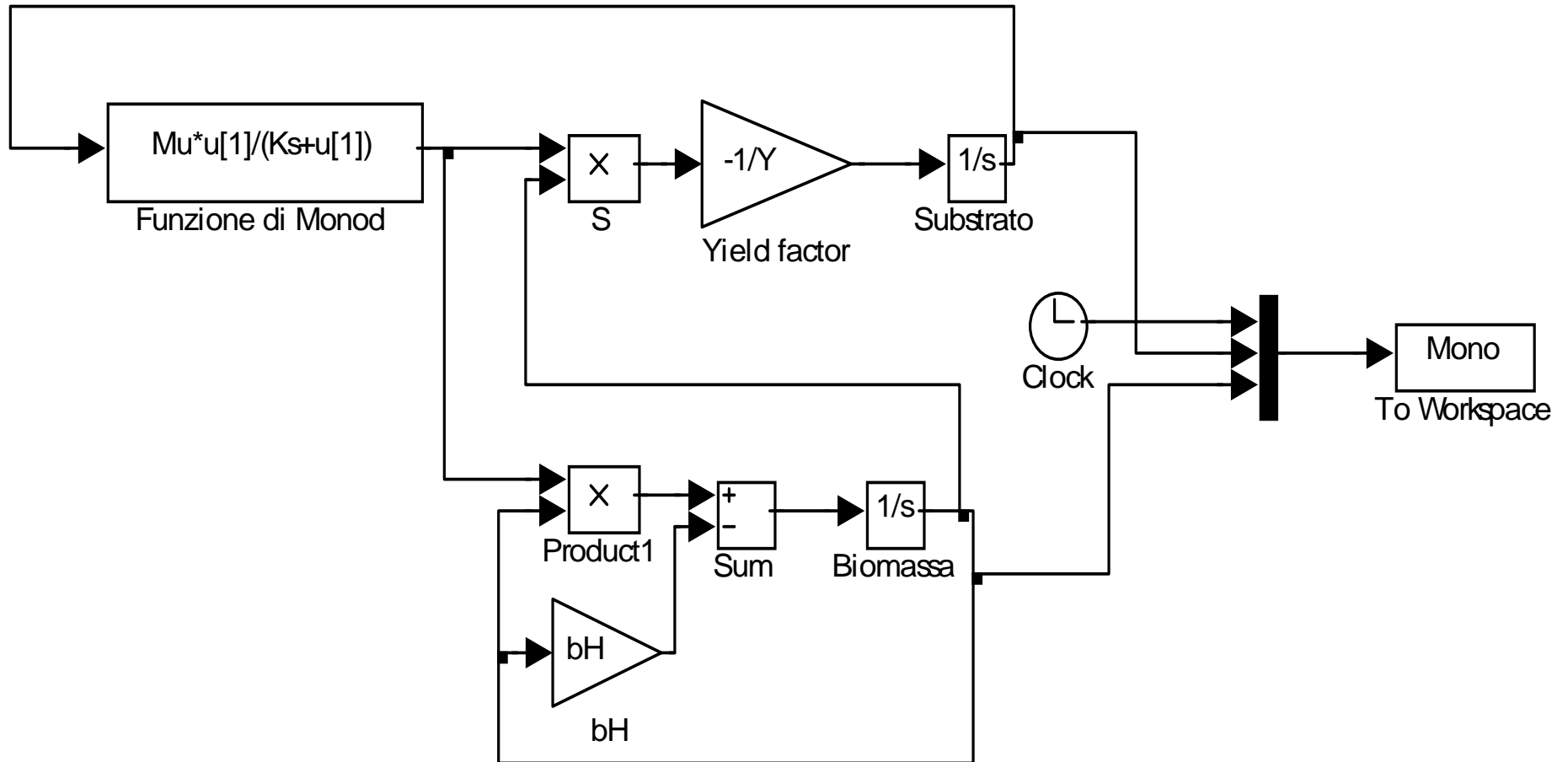
$$\frac{dS}{dt} = 0 \Rightarrow S \vee X = 0$$

$$\frac{dX}{dt} = 0 \Rightarrow \mu_{max} \frac{S}{K_s + S} X = b_H X \Rightarrow \begin{cases} X = 0 \\ S^* = \frac{K_s b_H}{\mu_{max} - b_H} \end{cases}$$

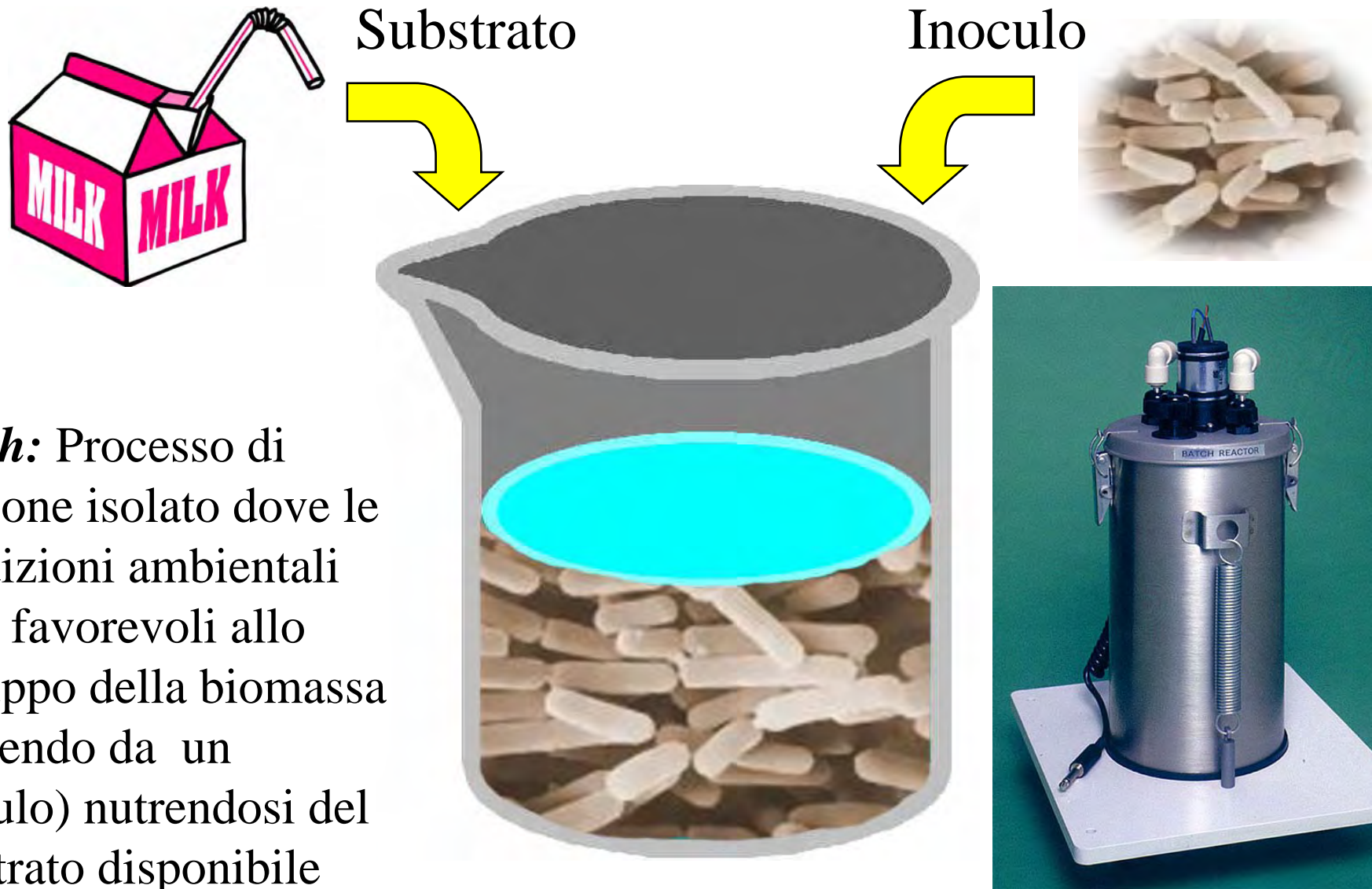
☞ Dalla seconda si ricava il valore di substrato S^* per cui sintesi e metabolismo endogeno (si equivalgono se si ha la massima crescita)

$$S^* = \frac{K_s b_H}{\mu_{max} - b_H}$$

Realizzazione Simulink del modello di Monod



Batch



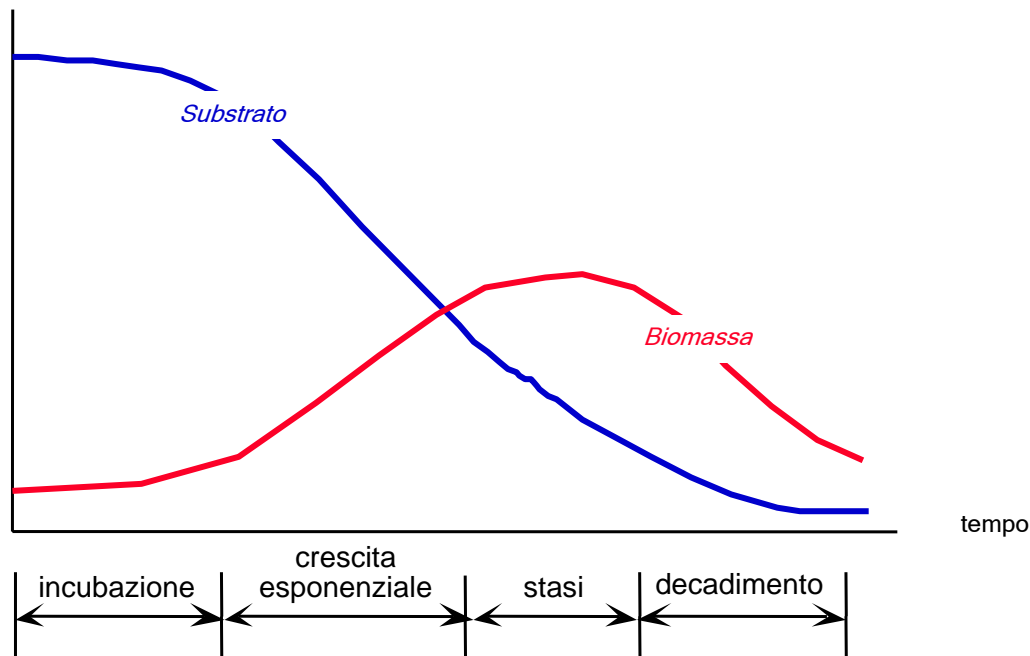
Batch: Processo di reazione isolato dove le condizioni ambientali sono favorevoli allo sviluppo della biomassa (partendo da un inoculo) nutrendosi del substrato disponibile

Evoluzione di una popolazione batterica in un batch

Si insemina il batch con una quantità iniziale di biomassa (inoculo) e si fornisce una quantità iniziale di substrato.

Non si aggiunge altro durante l'esperimento

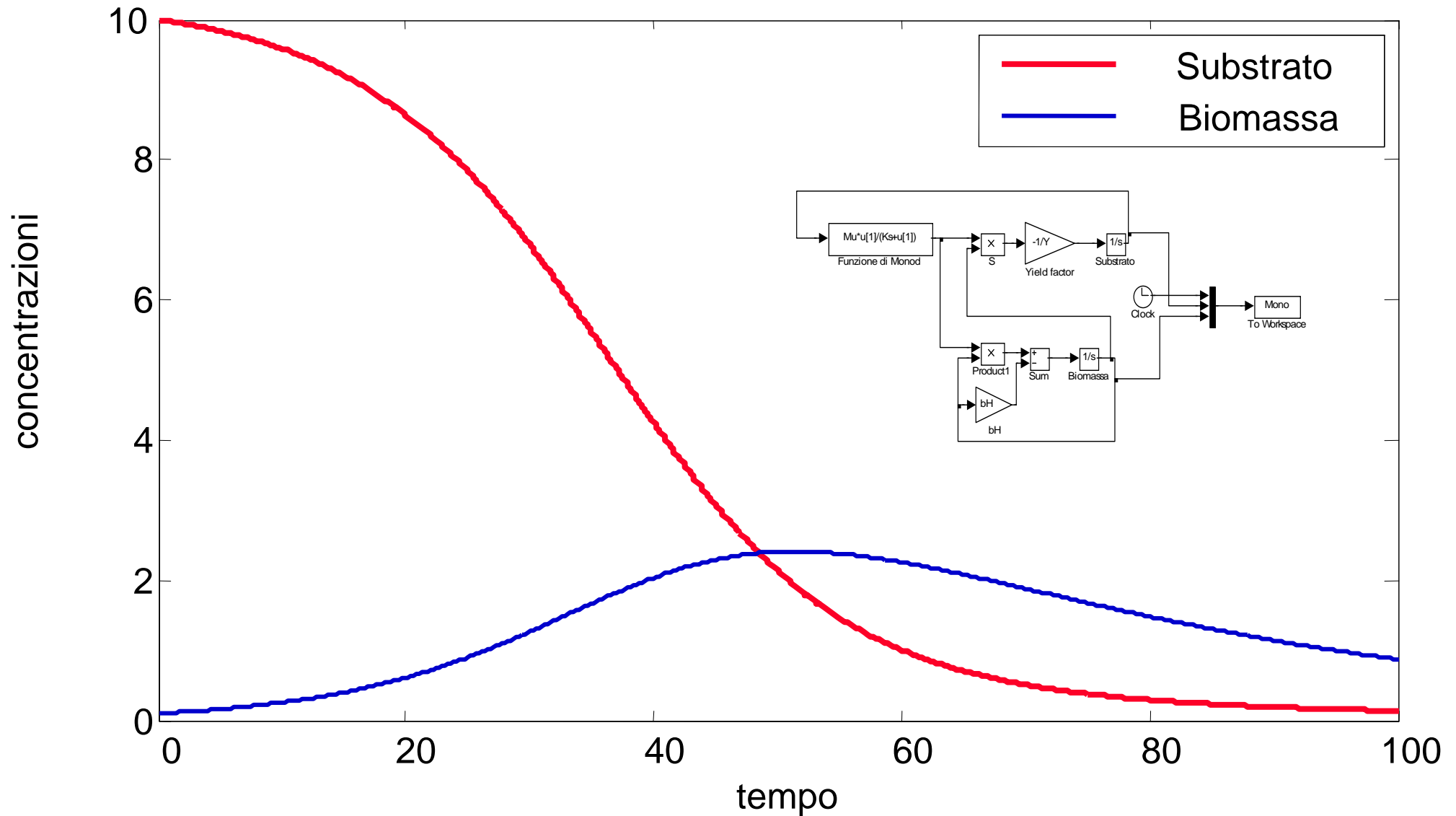
Si osserva come variano le concentrazioni di substrato e di biomassa



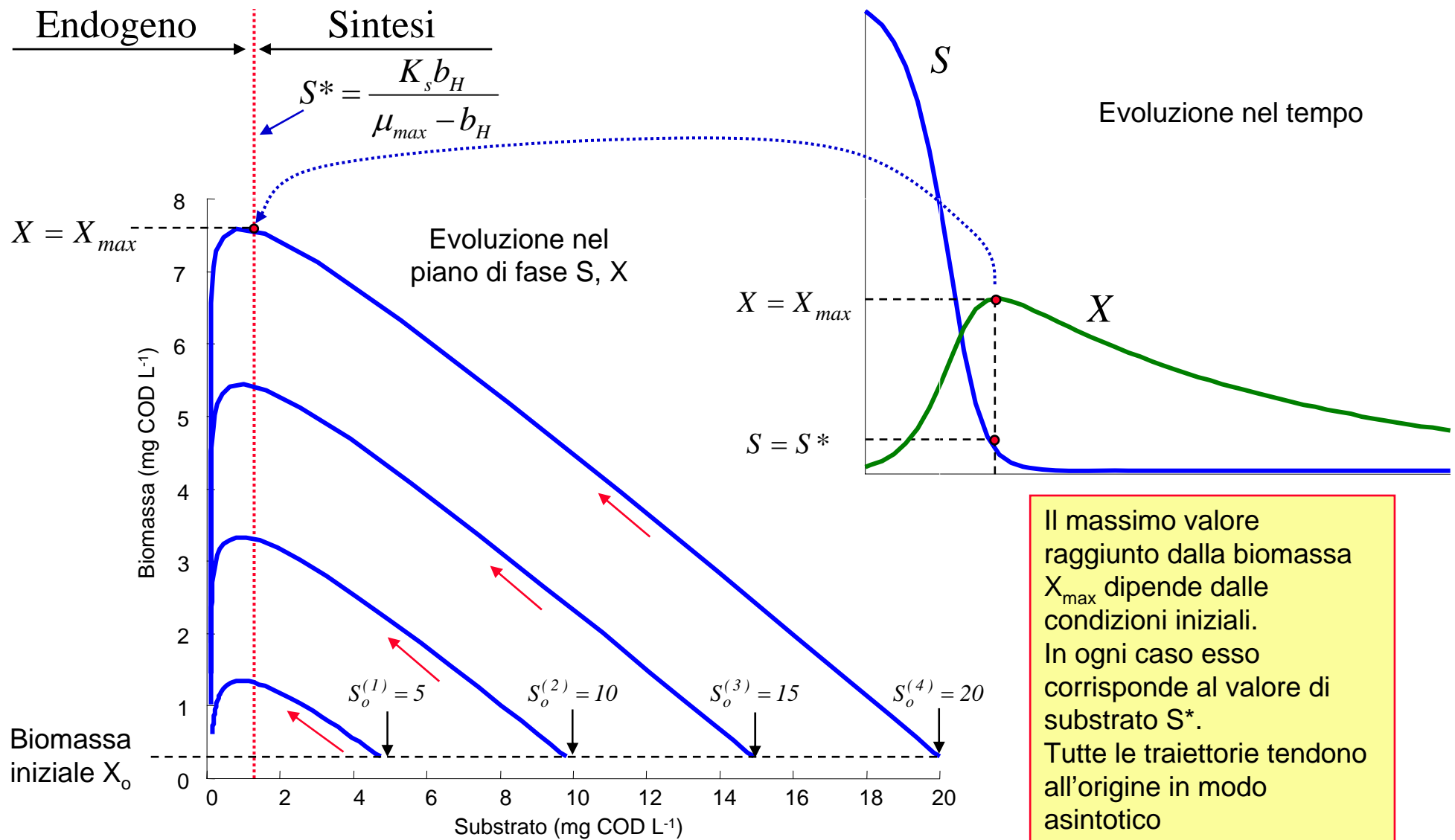
☞ Si osservano quattro fasi:

- ⇒ **Incubazione:** la biomassa si deve acclimatare al nutriente presente e la sua crescita è quasi nulla
- ⇒ **Crescita esponenziale:** una volta adattata al substrato, la biomassa cresce con ritmo proporzionale alla sua concentrazione
- ⇒ **Stasi:** la crescita raggiunge un livello per il quale il substrato rimasto non è sufficiente a sostenere la crescita
- ⇒ **Decadimento:** mancando il substrato, nella biomassa prevale il metabolismo endogeno, con consumo di sostanza ossidabile all'interno della biomassa, fino alla sua estinzione

Simulazione di un batch



Piano di fase di Monod: passaggio da sintesi a endogeno



Stabilità del modello di Haldane

☞ L'origine è l'unico punto di equilibrio

☞ Le isocline nulle (nullocline) ($dS/dt=0$ e $dX/dt=0$) sono

$$\frac{dS}{dt} = 0 \Rightarrow S \vee X = 0$$

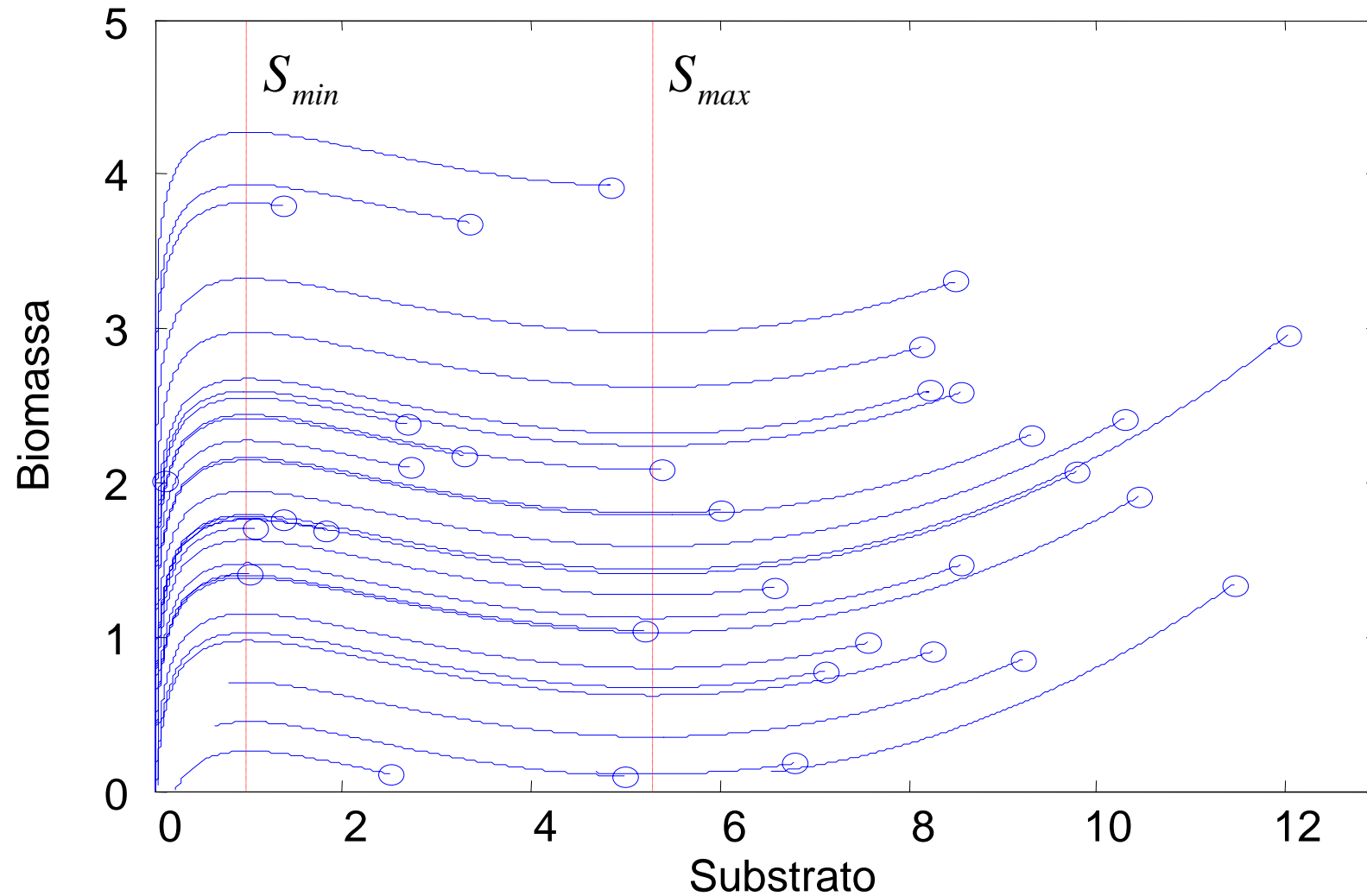
$$\frac{dX}{dt} = 0 \Rightarrow \mu_{max} \frac{1}{1 + \frac{K_s}{S} + \frac{S}{K_i}} X = b_H X$$

$$\Rightarrow \begin{cases} X = 0 \\ S^* : S^2 + K_i \left(1 - \frac{\mu_{max}}{b_H} \right) S + K_s K_i \end{cases}$$

☞ Diversamente da Monod si hanno due nullocline corrispondenti ai massimi e minimi delle traiettorie nel piano di fase

Piano di fase di Haldane

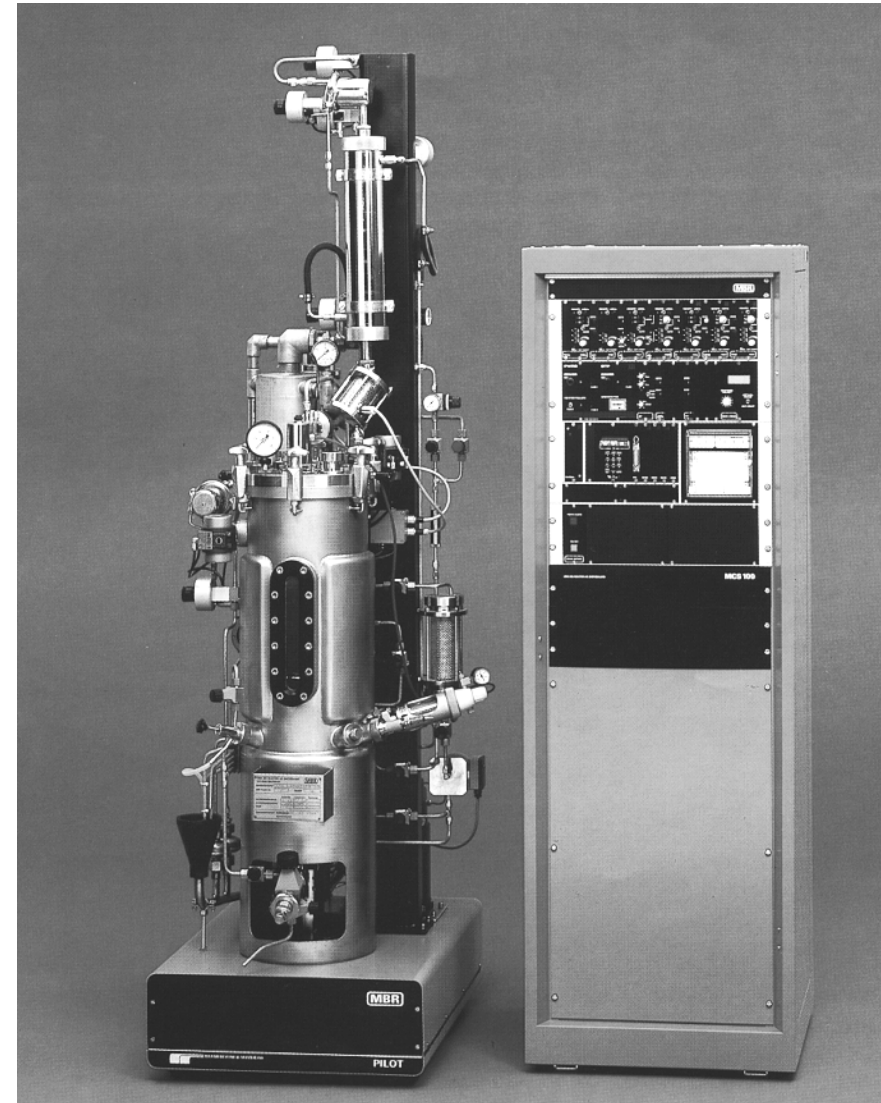
Traiettoria del modello di Haldane nel piano di fase



Reazioni batteriche in un bioreattore

☞ Un bioreattore, sia di ricerca che di processo si compone di:

- ⇒ Un ambiente di reazione
- ⇒ Un sistema di sensori/regolatori locali composto da:
 - ✍ Sensori di base, quali i misuratori di temperatura, ossigeno disciolto, analizzatori dei gas in uscita, pH, altri eventuali altri elettrodi specifici
 - ✍ Controllo del pH realizzato mediante pompa dosatrice asservita all'elettrodo di pH, oppure controllando il flusso di CO₂ in uscita
 - ✍ Controllo dell'ossigeno disciolto realizzato mediante una soffiante asservita all'elettrodo dell'ossigeno disciolto.
 - ✍ Controllo dell'agitazione ottenuto mediante un motore a giri variabili

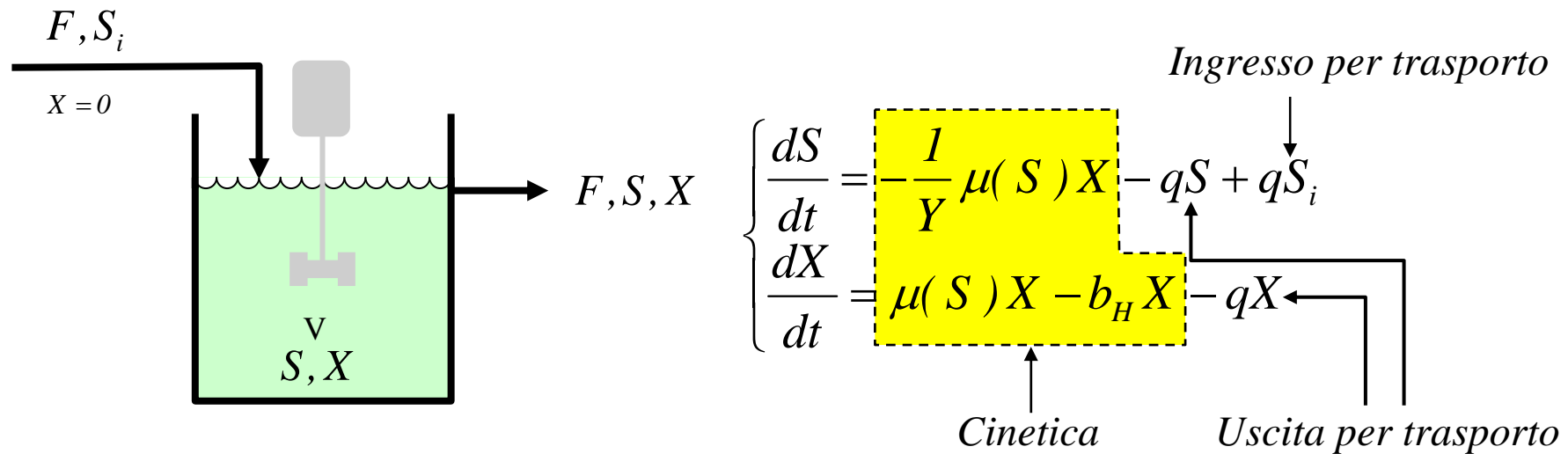


Cinetica del bio-reattore a flusso continuo

☞ La cinetica di base deve essere aumentata con i termini di trasporto

☞ Ipotesi di base:

- ⇒ Nell'alimentazione non ci sono microorganismi ($X_i = 0$)
- ⇒ Se la biomassa X è libera, essa lascia il reattore per trasporto ($-qX$)
- ⇒ Se la biomassa è immobilizzata, il termine di trasporto $-qX$ manca
- ⇒ Al posto della cinetica di Monod se ne possono usare di equivalenti.



★ *cinetica* $\mu(S) = \frac{\mu_{max} S}{K_s + S}$ o equivalenti

★ *rateo di diluizione* $q = \frac{F}{V}$

Analisi statica del bio-reattore

☞ Trovare la condizione di regime (S e X) azzerando le derivate. Il risultato sarà in funzione della diluizione q, parametro di controllo statico

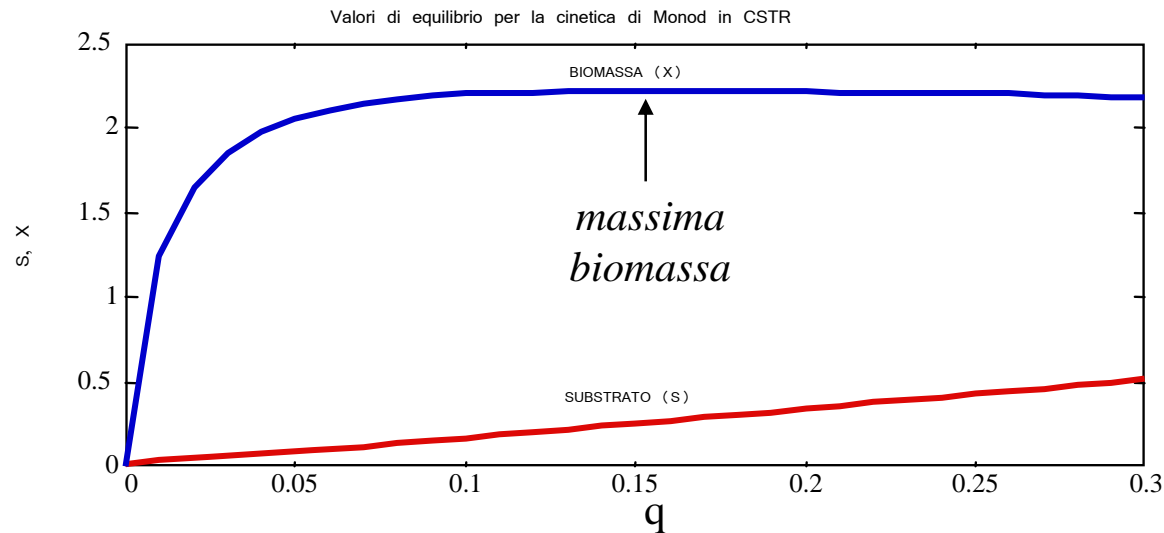
⇒ dall'equazione della biomassa si ricava il substrato a regime

$$\frac{dX}{dt} = 0 \Rightarrow \frac{\mu_{max} S}{K_s + S} = b_H + q \quad \text{da cui si ricava} \quad S = \frac{K_s (b_H + q)}{\mu_{max} - (b_H + q)}$$

⇒ dall'equazione del substrato si ricava la biomassa a regime

$$\frac{dS}{dt} = 0 \Rightarrow X = Y (S_i - S) \frac{q}{b_H + q} = Y \left(S_i - \frac{K_s (b_H + q)}{\mu_{max} - (b_H + q)} \right) \frac{q}{b_H + q}$$

La biomassa ha un massimo in funzione della diluizione q



Determinazione delle quantità stazionarie in funzione di q

$$\frac{dS}{dt} = 0 \Rightarrow \frac{1}{Y} \mu X = q(S_i - S) \quad \frac{dX}{dt} = 0 \Rightarrow \mu = b_H + q$$

$$\frac{\mu_{max} S}{K_s + S} = b_H + q \Rightarrow \mu_{max} S = (K_s + S)(b_H + q) \Rightarrow S_o = K_s \frac{b_H + q}{\mu_{max} - (b_H + q)}$$

$$da \quad \frac{dS}{dt} = 0 \Rightarrow X = \frac{Y}{\mu} q(S_i - S)$$

$$supponendo \quad b_H \ll q \Rightarrow \mu \approx q \Rightarrow \bar{X} = Y(S_i - S)$$

sostituendo l'espressione di S dalla seconda espressione

$$X_o = Y \left(S_i - K_s \frac{q}{\mu_{max} - q} \right)$$

Linearizzazione del modello di bio-reattore

Una volta trovato un punto di equilibrio, per analizzarne localmente la stabilità si può linearizzare il modello. Ricordando che per la biomassa all'equilibrio si ha $\mu(S) = b_H + q \approx q$ se $b_H \ll q$

Il modello approssimato lineare intorno al punto di equilibrio è

$$\begin{bmatrix} \frac{d\tilde{S}}{dt} \\ \frac{d\tilde{X}}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial S} & \frac{\partial f_1}{\partial X} \\ \frac{\partial f_2}{\partial S} & \frac{\partial f_2}{\partial X} \end{bmatrix}_{S_o, X_o} \begin{bmatrix} \tilde{S} \\ \tilde{X} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} q_o \\ 0 \end{bmatrix} \tilde{S}_i$$

$$\left[\begin{array}{l} \frac{\partial f_1}{\partial S} = \frac{\partial}{\partial S} \left(-\frac{\mu(S_o)}{Y} X_o - qS + qS_i \right) = -\frac{1}{Y} X_o \mu_{max} \frac{K_s}{(K_s + S_o)^2} - q \quad \frac{\partial f_1}{\partial X} = \frac{\partial}{\partial X} \left(-\frac{\mu(S_o)}{Y} X_o \right) = -\frac{q_o}{Y} \\ \frac{\partial f_2}{\partial S} = X_o \frac{\partial \mu(S_o)}{\partial S} = X_o \mu_{max} \frac{K_s}{(K_s + S_o)^2} \quad \frac{\partial f_2}{\partial X} = \frac{\partial}{\partial X} (\mu(S_o) - q_o - b_H) X_o = 0 \end{array} \right]$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial S_i} = q_o$$

Analisi del modello linearizzato

$$\begin{bmatrix} \frac{d\tilde{S}}{dt} \\ \frac{d\tilde{X}}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\frac{1}{Y} X_o \mu_{max} \frac{K_s}{(K_s + S_o)^2} - q_o & -\frac{q_o}{Y} \\ X_o \mu_{max} \frac{K_s}{(K_s + S_o)^2} & 0 \end{bmatrix}_{S_o, X_o, q_o} \begin{bmatrix} \tilde{S} \\ \tilde{X} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} q_o \\ 0 \end{bmatrix} \tilde{S}_i$$

☞ La dinamica dipende dal valore della quantità

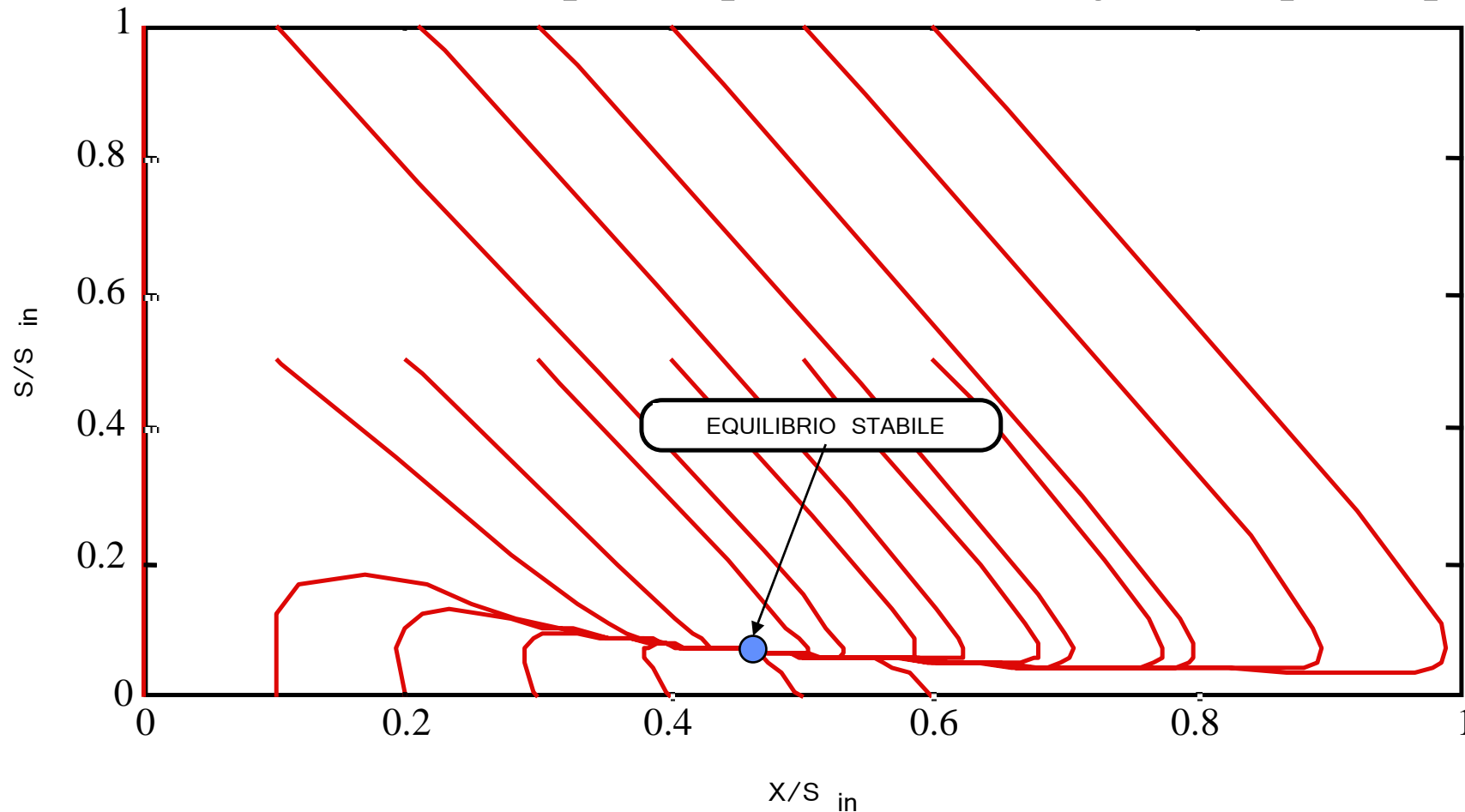
$$\Omega = X_o \frac{\partial}{\partial S} (\mu(S_o)) = X_o \frac{\partial}{\partial S} \left(\mu_{max} \frac{S}{K_s + S} \right) \Big|_{S_o} = X_o \mu_{max} \left(\frac{1}{K_s + S} - \frac{S}{(K_s + S)^2} \right) \Big|_{S_o} = X_o \mu_{max} \frac{K_s}{(K_s + S_o)^2}$$

☞ Gli autovalori sono sempre reali negativi $\forall S_o, X_o$

$$\det \begin{bmatrix} \lambda + \frac{1}{Y} \Omega + q & \frac{q}{Y} \\ -\Omega & \lambda \end{bmatrix} = \lambda \left(\lambda + \frac{\Omega}{Y} + q \right) + q \frac{\Omega}{Y} = 0 \Rightarrow \begin{cases} \lambda_1 = -\frac{\Omega}{Y} \\ \lambda_2 = -q \end{cases}$$

Traiettorie nel piano di fase del reattore con Monod

- ☞ L'equilibrio è *globalmente* stabile
- ☞ Tutte le traiettorie nel primo quadrante convergono in questo punto



Equilibrio del reattore con cinetica di Haldane

Modello di processo

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\frac{1}{Y} \frac{\mu_{max} S}{K_s + S + \frac{S^2}{K_i}} X - qS + qS_i \\ \frac{dS}{dt} = \frac{\mu_{max} S}{K_s + S + \frac{S^2}{K_i}} X - b_H X - qX \end{cases}$$

Condizioni all'equilibrio

$$\mu(S) \approx q \begin{cases} X_o = \frac{Yq(S_i - S_o)}{\mu_{max} S_o} = \frac{Yq(S_i - S_o)}{q} = Y(S_i - S_o) \\ K_s + S_o + \frac{S_o^2}{K_i} \\ \frac{b_H + q}{K_i} S_o^2 - (\mu_{max} - b_H - q) S_o + (b_H + q) K_s = 0 \end{cases}$$

$\frac{d}{dt} = 0$

Si hanno due valori del substrato di equilibrio

$$S_o = \frac{(\mu_{max} - b_H - q) \pm \sqrt{(\mu_{max} - b_H - q)^2 - 4(b_H + q)^2 \frac{K_s}{K_i}}}{2 \frac{(b_H + q)}{K_i}}$$

Valore limite per cui si hanno ancora radici reali $(\mu_{max} - b_H - q)^2 = 4(b_H + q)^2 \frac{K_s}{K_i}$

$$q_{lim} = \mu_{max} \frac{1 - \sqrt{4 \frac{K_s}{K_i}}}{1 - 4 \frac{K_s}{K_i}} - b_H \quad \text{dato che} \quad q = \mu_{max} - b_h \Rightarrow q < q_{lim}$$

Stabilità degli equilibri di Haldane

- ☞ I due equilibri sono a cavallo di $S_{max} = \sqrt{K_s K_i}$. L'equilibrio stabile si avrà per

$$S_o = \frac{(\mu_{max} - b_H - q) \pm \sqrt{(\mu_{max} - b_H - q)^2 - 4(b_H + q)^2 \frac{K_s}{K_i}}}{2 \frac{(b_H + q)}{K_i}} < \sqrt{K_s K_i}$$

- ☞ L'altro equilibrio $S_2 > S_{max}$ produce un equilibrio **instabile**, che *respinge* le traiettorie.
- ☞ Inoltre si ha un **terzo** punto di equilibrio, dato dalla condizione di washout, $q \rightarrow \infty$
- ☞ Questo punto è **stabile**, perciò *attira* le traiettorie. E' un equilibrio **degenere** dal punto di vista di processo.

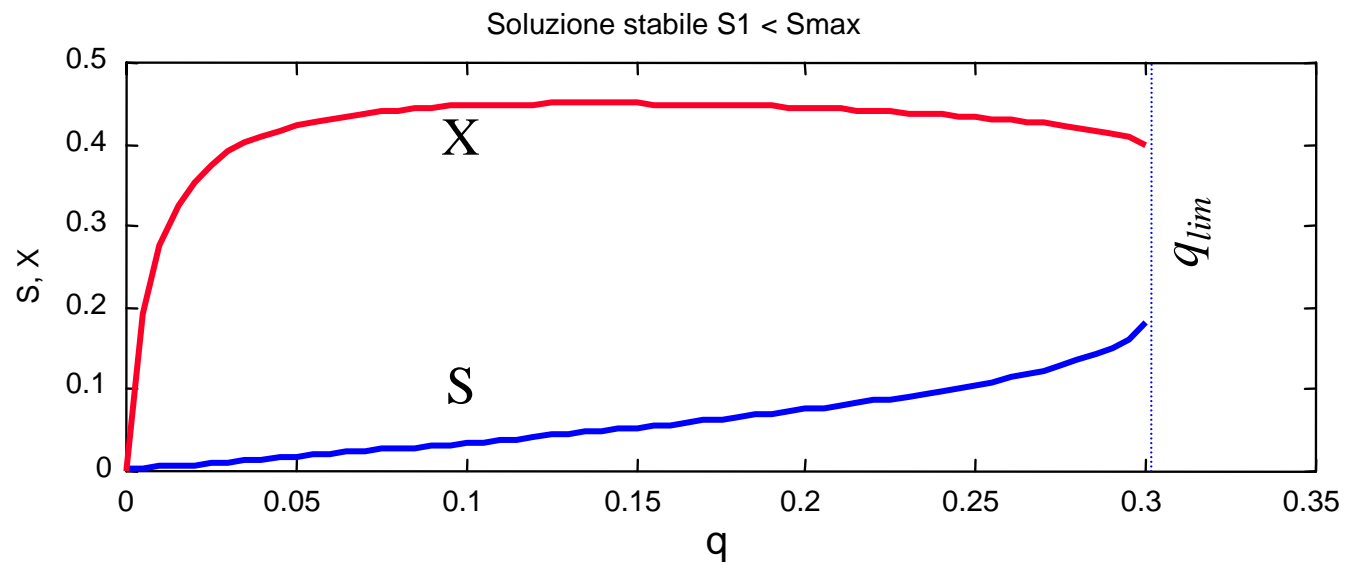
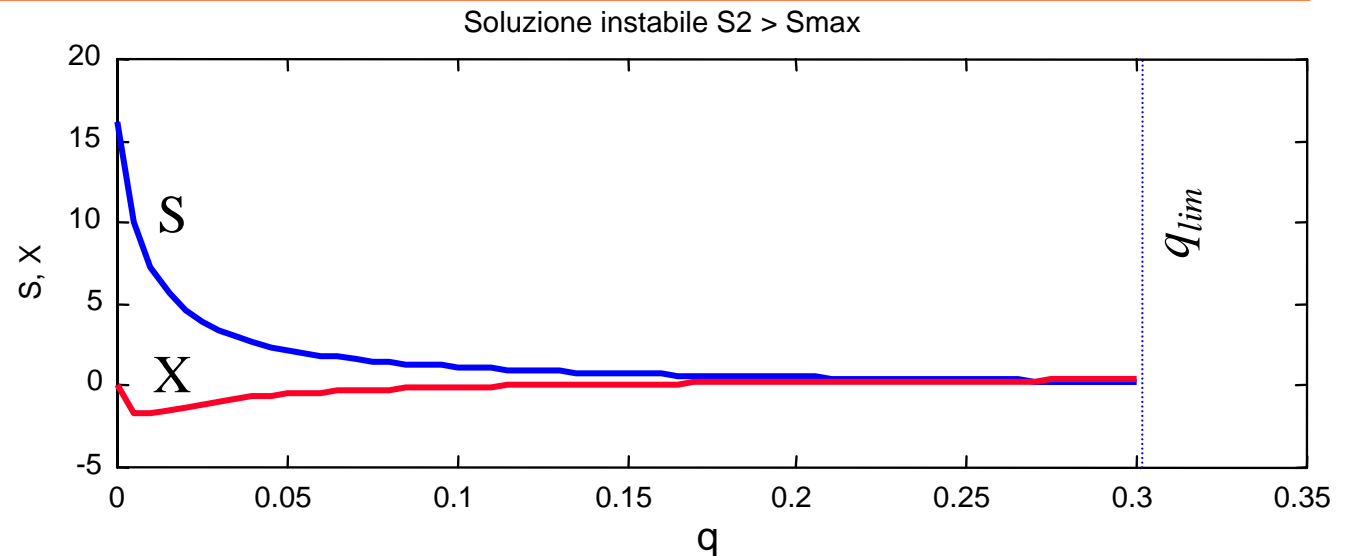
Equilibri di Haldane al variare della diluizione

☛ La soluzione instabile ha un andamento opposto: al crescere della diluizione il substrato diminuisce, mentre la biomassa aumenta

☛ La soluzione stabile è simile al caso di Monod.

☛ In ogni caso non si può superare la diluizione limite

$$q_{lim} = \mu_{max} \frac{1 - \sqrt{4 \frac{K_s}{K_i}}}{1 - 4 \frac{K_s}{K_i}} - b_h$$



Analisi dell'equilibrio con cinetica di Haldane

☞ Sistema linearizzato

$$\begin{bmatrix} \frac{d\tilde{S}}{dt} \\ \frac{d\tilde{X}}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\frac{\Phi}{Y} - q & -\frac{\mu(S_o)}{Y} \\ \Phi & 0 \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} \tilde{S} \\ \tilde{X} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} q \\ 0 \end{bmatrix} \tilde{S}_i \quad \text{con} \quad \Phi = \mu_{\max} \frac{K_s - \frac{S_o^2}{K_i}}{\left(K_s + S_o + \frac{S_o^2}{K_i}\right)^2} X_o$$

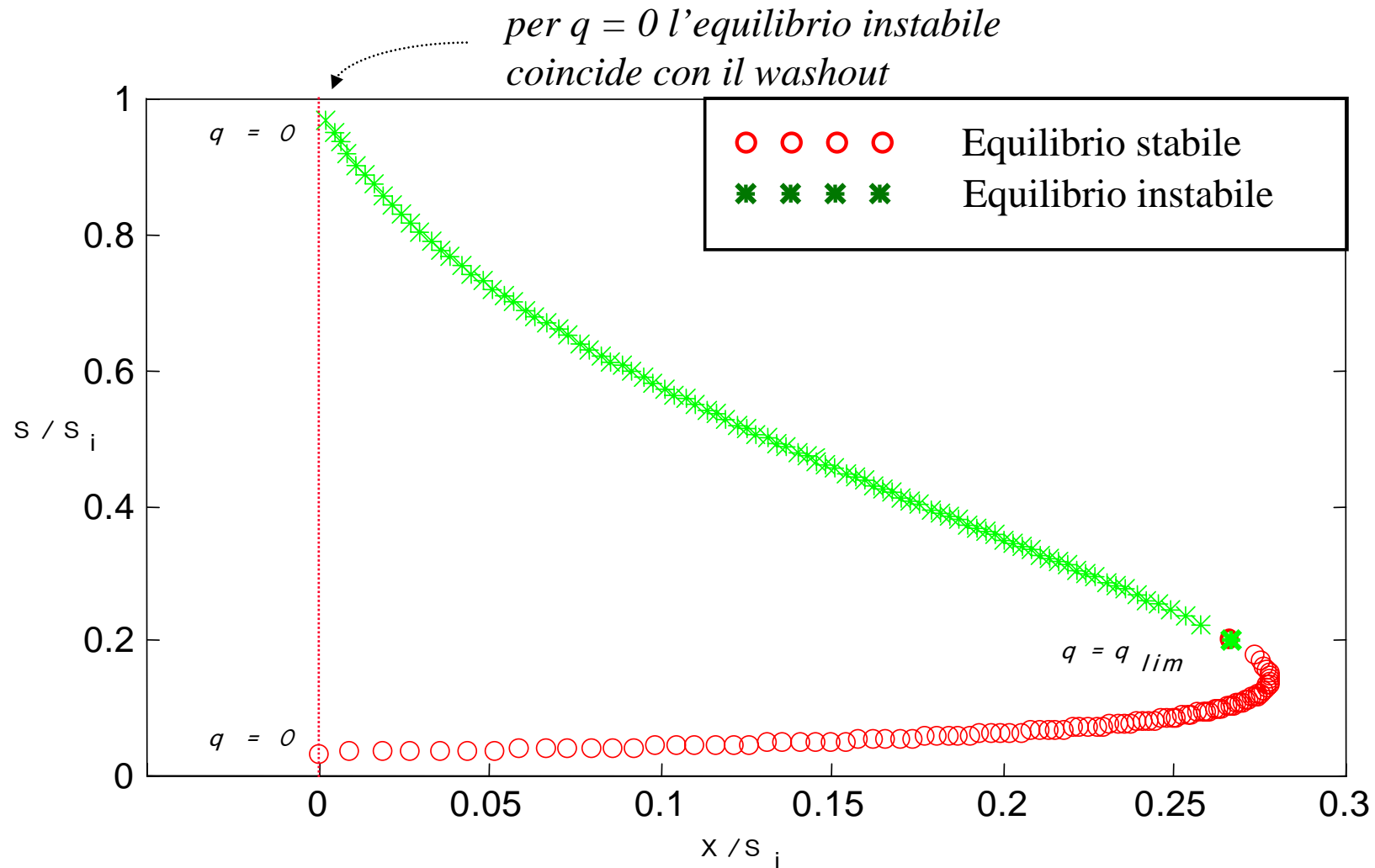
☞ ricerca degli autovalori ponendo $\mu(S_o) = q + b_H \approx q$ se $q \gg b_H$

$$\det \begin{bmatrix} \lambda + \frac{\Phi}{Y} + q & \frac{q}{Y} \\ -\Phi & \lambda \end{bmatrix} = \lambda^2 + \lambda \left(\frac{\Phi}{Y} + q \right) + \frac{\Phi}{Y} \cdot q = 0$$

$$\text{Autovalori} \quad \begin{cases} \lambda_1 = -\frac{\Phi}{Y} \\ \lambda_2 = -q \end{cases} \quad \lambda_1 < 0 \Leftrightarrow S_o < \sqrt{K_s K_i} \leftarrow \text{dal numeratore di } \Phi$$

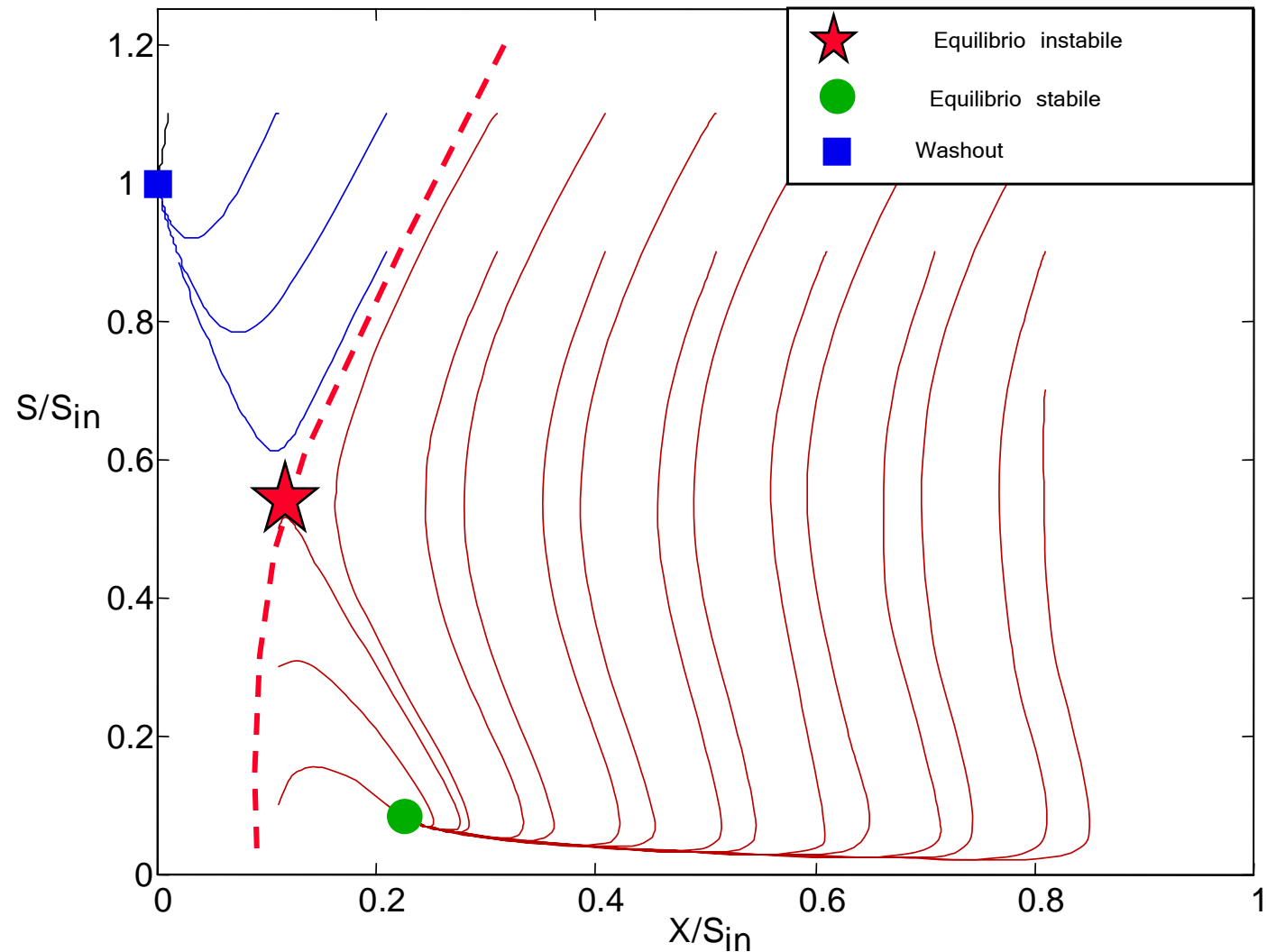
Andamento degli equilibri nel piano di fase

☞ Variando q si nota che i due punti di equilibrio tendono ad un unico valore per $q = q_{lim}$



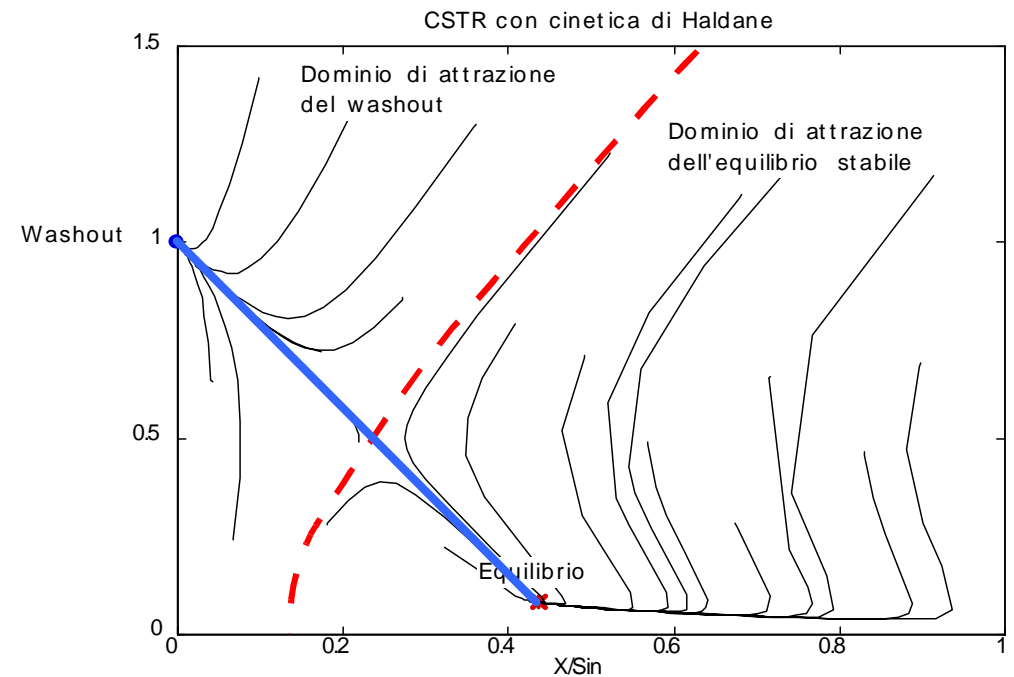
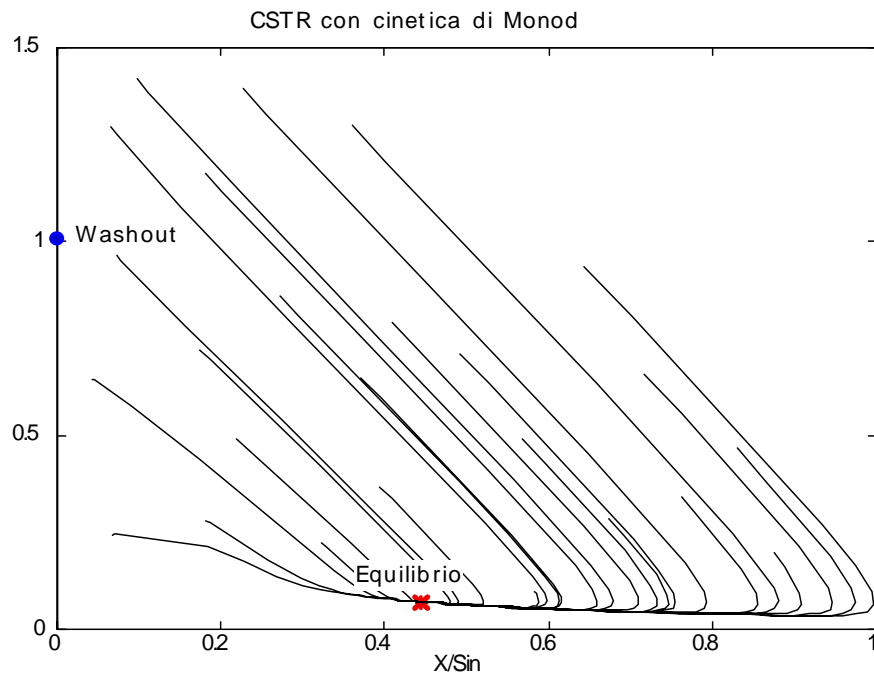
Traiettorie nel piano di fase per Haldane

Il punto di equilibrio instabile (*) rappresenta respinge le traiettorie, che vengono attratte o dall'equilibrio stabile (o) o dall'equilibrio degenero (washout)








Differenze fra gli equilibri di MONOD o HALDANE

- ☞ Nel caso di Monod la regione di attrazione dell'equilibrio stabile è tutto il primo quadrante, mentre il washout non ha attrazione
- ☞ Nel caso di Haldane, la regione di attrazione dell'equilibrio si restringe, mentre si allarga quella del washout
- ☞ **Motivo:** Se $X \ll S_i$, l'effetto di inibizione impedisce una crescita batterica tale da portare il sistema all'equilibrio



Bibliografia

-  Franks R.G.E., *Modelling and Simulation in Chemical Engineering*, Wiley, 1972.
-  Bailey J.E. e Ollis D.F. *Biochemical Engineering Fundamentals*, McGraw-Hill, 1986.
-  Marsili-Libelli, S. “Modelling, Identification and Control of the Activated Sludge Process”, *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology* (A. Fiechter ed.), vol. 38: 90 - 148, 1989.
-  Walas, S.M. *Modeling with Differential Equations in Chemical Engineering*, Butterworth, 1991.
-  Orhon D., Artan N., *Modelling of Activated Sludge Systems*, Technomic Publ. Co., 1994.

Dinamica della glicolisi

- 👉 Le cellule ricavano energia rompendo i legami chimici all'interno della molecola di zucchero (glucosio)
- 👉 Ciò avviene in modo oscillatorio, con diversi intermedi di reazione che appaiono e scompaiono periodicamente nel giro di pochi minuti
- 👉 L'accumulo di energia e la sua cessione per l'utilizzo da parte della cellula è rappresentato dalla fosforilazione/idrolisi dell'Adenosina Di Fosfato (ADP)
- 👉 Il mediatore di questo accumulo/rilascio è il Fruttosio-6-Fosfato (F6P)
- 👉 Il modello dinamico di questa interazione è il seguente, con $(a,b) > 0$ parametri del modello

$$\begin{cases} ADP & \dot{x}_1 = -x_1 + ax_2 + x_1^2 x_2 \\ F6P & \dot{x}_2 = b - ax_2 - x_1^2 x_2 \end{cases}$$

- 👉 Il comportamento del sistema dipende dal valore dei parametri

Calcolo dell'equilibrio con le isocline

Le isocline di equilibrio sono i luoghi su cui si annulla la derivata di una variabile

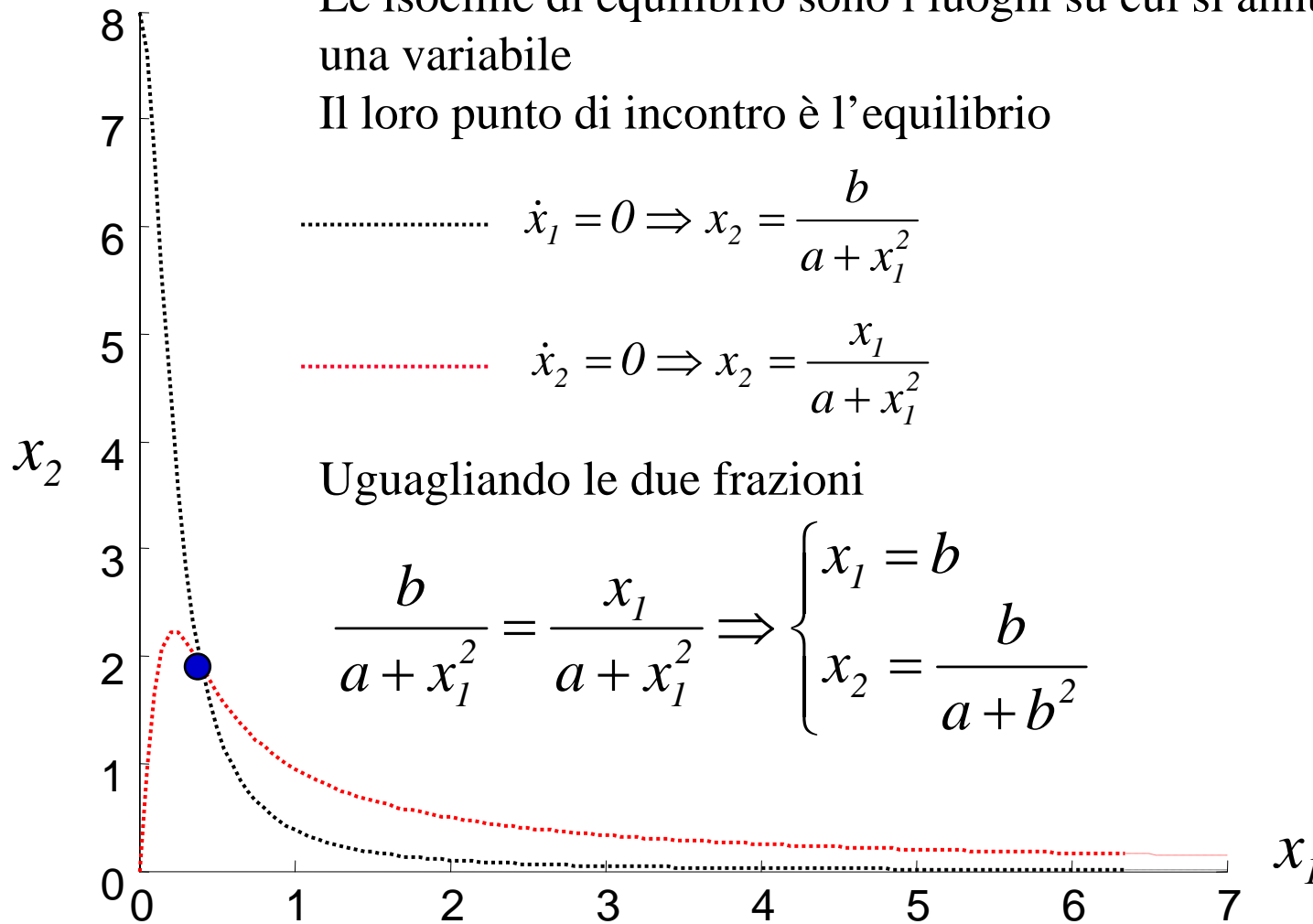
Il loro punto di incontro è l'equilibrio

$$\text{-----} \quad \dot{x}_1 = 0 \Rightarrow x_2 = \frac{b}{a + x_1^2}$$

$$\text{-----} \quad \dot{x}_2 = 0 \Rightarrow x_2 = \frac{x_1}{a + x_1^2}$$

Uguagliando le due frazioni

$$\frac{b}{a + x_1^2} = \frac{x_1}{a + x_1^2} \Rightarrow \begin{cases} x_1 = b \\ x_2 = \frac{b}{a + b^2} \end{cases}$$



Jacobiano all'equilibrio

$$\mathbf{J} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -1 + 2x_1x_2 & a + x_1^2 \\ -2x_1x_2 & -(a + x_1^2) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -1 + 2\frac{b^2}{a+b^2} & a + b^2 \\ -2\frac{b^2}{a+b^2} & -(a + b^2) \end{bmatrix}$$

$$\det(\mathbf{J}) = a + b^2 > 0 \quad \text{tr}(\mathbf{J}) = -\frac{b^4 + (2a - 1)b^2 + (a^2 + a)}{a + b^2}$$

Ricordando che è

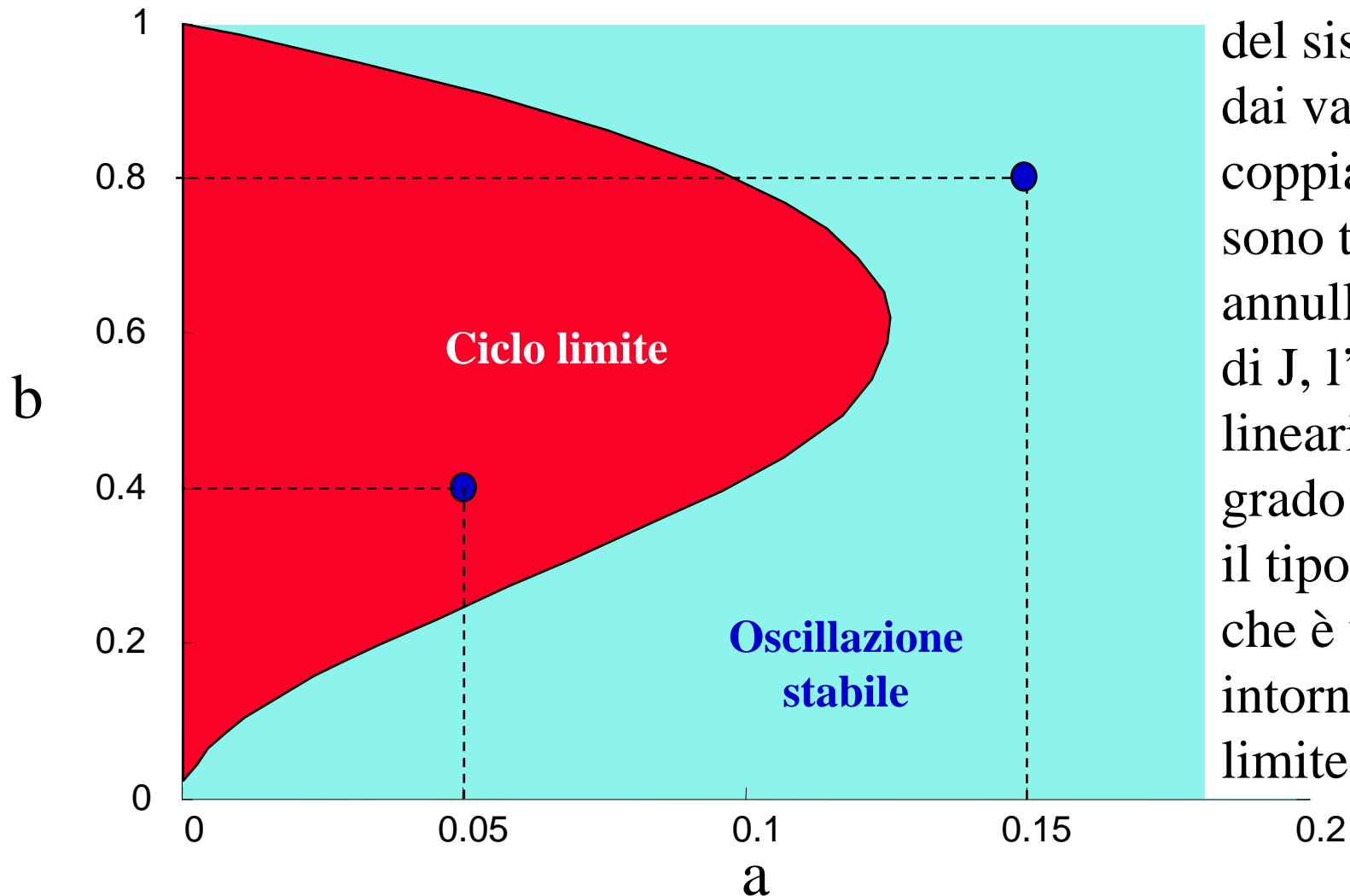
$$\det(\lambda \mathbf{I} - \mathbf{J}) = \lambda^2 - \text{tr}(\mathbf{J})\lambda + \det(\mathbf{J})$$

Lo Jacobiano avrà due radici immaginarie coniugate quando

$\text{tr}(\mathbf{J}) = 0$, ciò avviene per

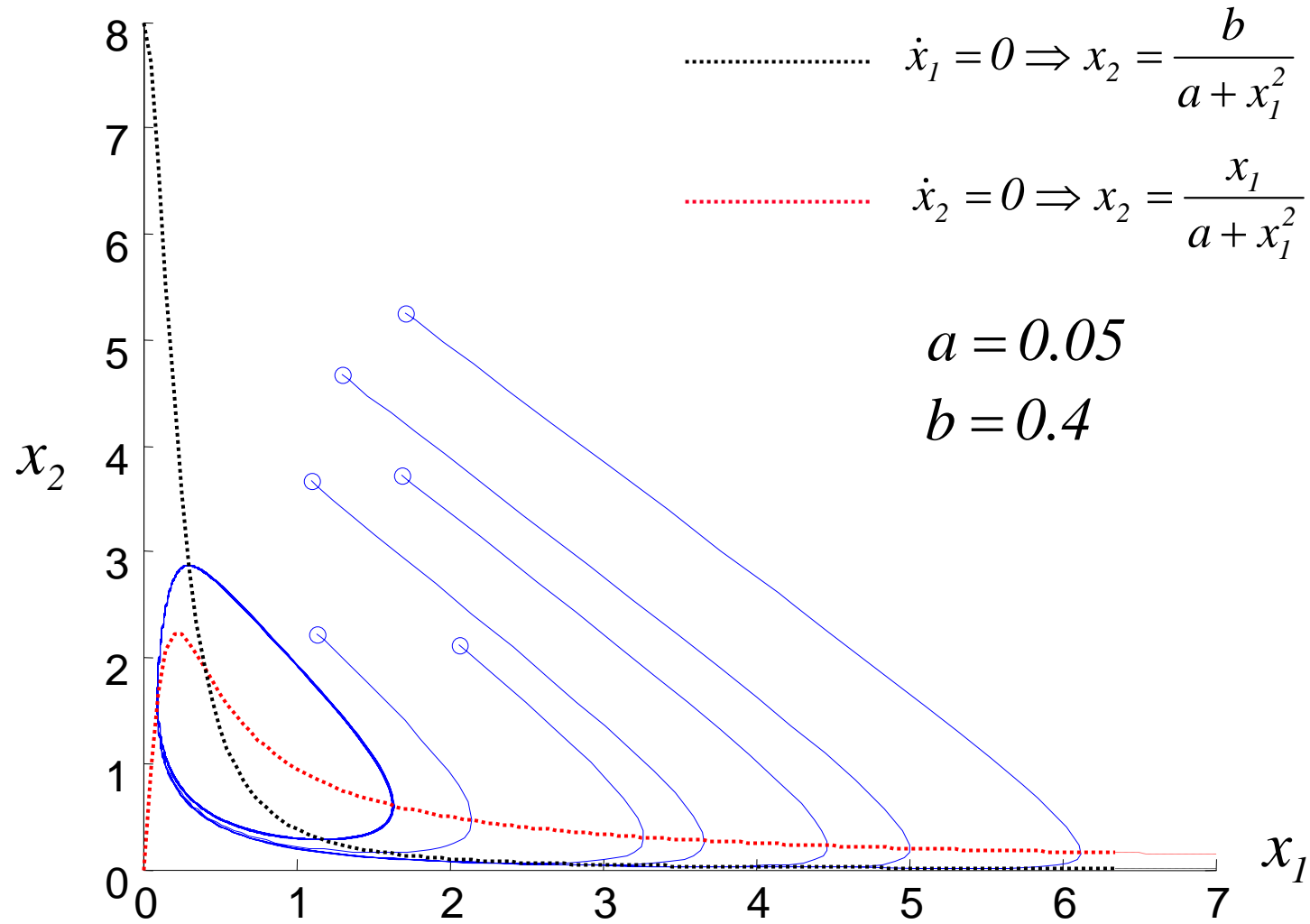
$$b^2 = \frac{1}{2} \left(1 - 2a \pm \sqrt{1 - 8a} \right)$$

Limiti dell'analisi linearizzata

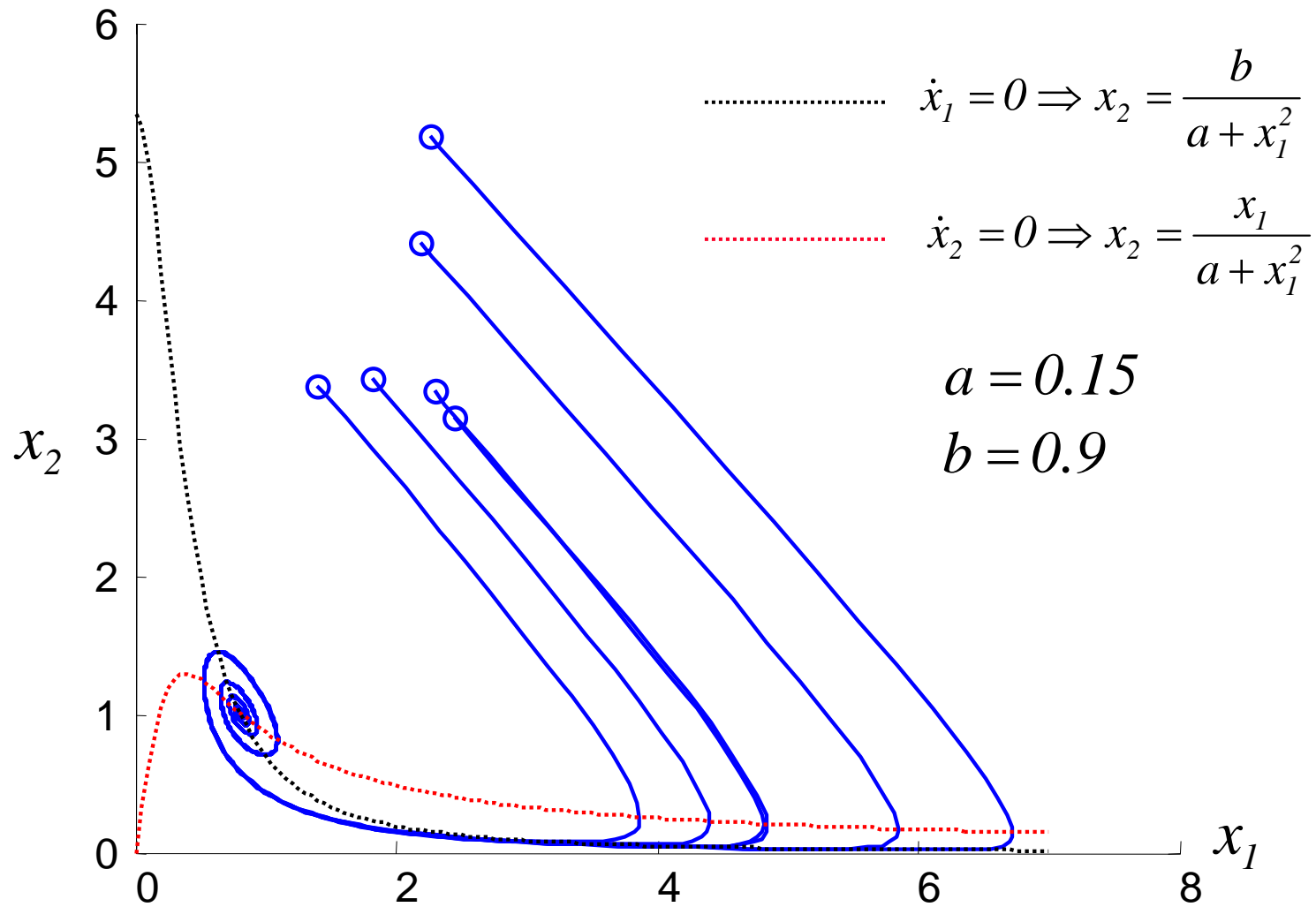


Il comportamento del sistema dipende dai valori della coppia (a, b) . Se essi sono tali da annullare la traccia di J , l'analisi linearizzata non è in grado di determinare il tipo di equilibrio, che è un centro con intorno un ciclo limite stabile.





Glicolisi: caso di ciclo limite



Glicolisi: caso di equilibrio stabile oscillatorio



Bibliografia

-  Cook P.A., *Nonlinear Dynamical Systems*. Prentice Hall, (1986).
-  Kaplan D. and Glass L., *Understanding Nonlinear Dynamics*. Springer, NY (1995).
-  May R. M., *Simple mathematical models with very complicated dynamics*. Nature **216**: 459 - 467 (1976).
-  Strogatz S.H., *Nonlinear dynamics and Chaos with applications to physics, biology, chemistry and engineering*. Westview Press (1994).