

8 Verfolgung von Partikelbahnen

Neben den während des Bioprozesses im Rührkessel auftretenden Konzentrationsgradienten sind auch die zeitlichen Konzentrationsverläufe von Interesse, denen eine in der Flüssigkeit mitschwimmende Zelle ausgesetzt ist. Bei den bisherigen Betrachtungen wird davon ausgegangen, dass alle Reaktionsgeschwindigkeiten immer aus den aktuellen, im jeweiligen finiten Volumen vorliegenden Konzentrationen berechnet werden können. Das bedeutet, dass die Biomasse eigentlich als ortsfest angesehen wird. In jedem finiten Volumen befindet sich ein bestimmter Anteil der Biomasse und verhält sich dort wie in einem idealen Rührkesselreaktor mit mehreren Zu- und Abläufen. In der Realität setzt sich die Biomasse in einem Teilvolumen jedoch aus vielen einzelnen Zellen zusammen, von denen jede ihre eigene Vorgeschichte mitbringt. Nur wenn sich die Gesamtheit der in der Strömung transportierten Einzelzellen im Mittel wie ortsfeste Zellen verhält, ist obige Annahme gerechtfertigt. So lange Reaktionen mit sehr kleinen Zeitkonstanten, wie die Substrat- oder Sauerstoffaufnahme, betrachtet werden, ist der diesbezügliche Berechnungsfehler sicher gering. Für Reaktionen im metabolischen Netzwerk der Zelle, die einer starken, mit zeitlichen Verzögerungen wirksamen Regulation unterliegen, ist aber der vorhergehende zeitliche Verlauf der jeweils relevanten Konzentrationen entscheidend. Es bliebe dann zu zeigen, ob detaillierte dynamische Simulationen in Lagrange'scher (Verfolgung einer großen Zahl von Einzelzellen durch das Strömungsfeld und dynamische Simulation der in ihnen ablaufenden Reaktionen) bzw. Euler'scher Betrachtungsweise auf vergleichbare Ergebnisse für die lokalen Konzentrationen führen.

Für die nachfolgend dargestellten Ergebnisse wird im Gegensatz dazu lediglich der Weg einzelner Zellen durch das Strömungsfeld verfolgt. Für die Berechnung der Partikelbahn werden die benötigten Hauptgeschwindigkeitskomponenten linear zwischen den bekannten Werten auf den Rändern der finiten Volumen interpoliert. Bei zusätzlicher Berücksichtigung des turbulenten Transports wird der Betrag der lokalen Schwankungsgeschwindigkeit aus der turbulenten kinetischen Energie berechnet (s. Kap. 4.4). Ihre Richtung ist in jeder Koordinate zufällig. Wenn als Ergebnis einer Euler'schen Simulation der Stoffbilanzen ein Konzentrationsfeld vorliegt, können auch Konzentrations-Zeitverläufe aus der Sicht der mitbewegten Einzelzelle bestimmt werden. Dazu wird nach jedem Zeitschritt der Partikelverfolgung der lokale Wert der Konzentration auf dem quasistationären Konzentrationsfeld interpoliert. Die Vorgehensweise ist in Abb. 80 zusammengefasst. Die so ermittelten Konzentrations-Zeitverläufe können dann beispielsweise als realistisches Eingangssignal für die dynamische Sensitivitätsanalyse metabolisch strukturierter Modelle verwendet werden. Im Sinne einer iterativen Modelloptimierung kann dann mit Hilfe des verbesserten strukturierten Modells eine erneute Simulation des Konzentrationsfeldes durchgeführt werden (s. Abb. 80).

Im Folgenden sind Partikelbahnen und zeitliche Konzentrationsverläufe der Substrat- und Sauerstoffkonzentration aus Sicht einer mitbewegten Zelle dargestellt, die auf den im vorhergehenden Kapitel gezeigten Strömungs- und Konzentrationsfeldern im Dreifachrührersystem für die beiden

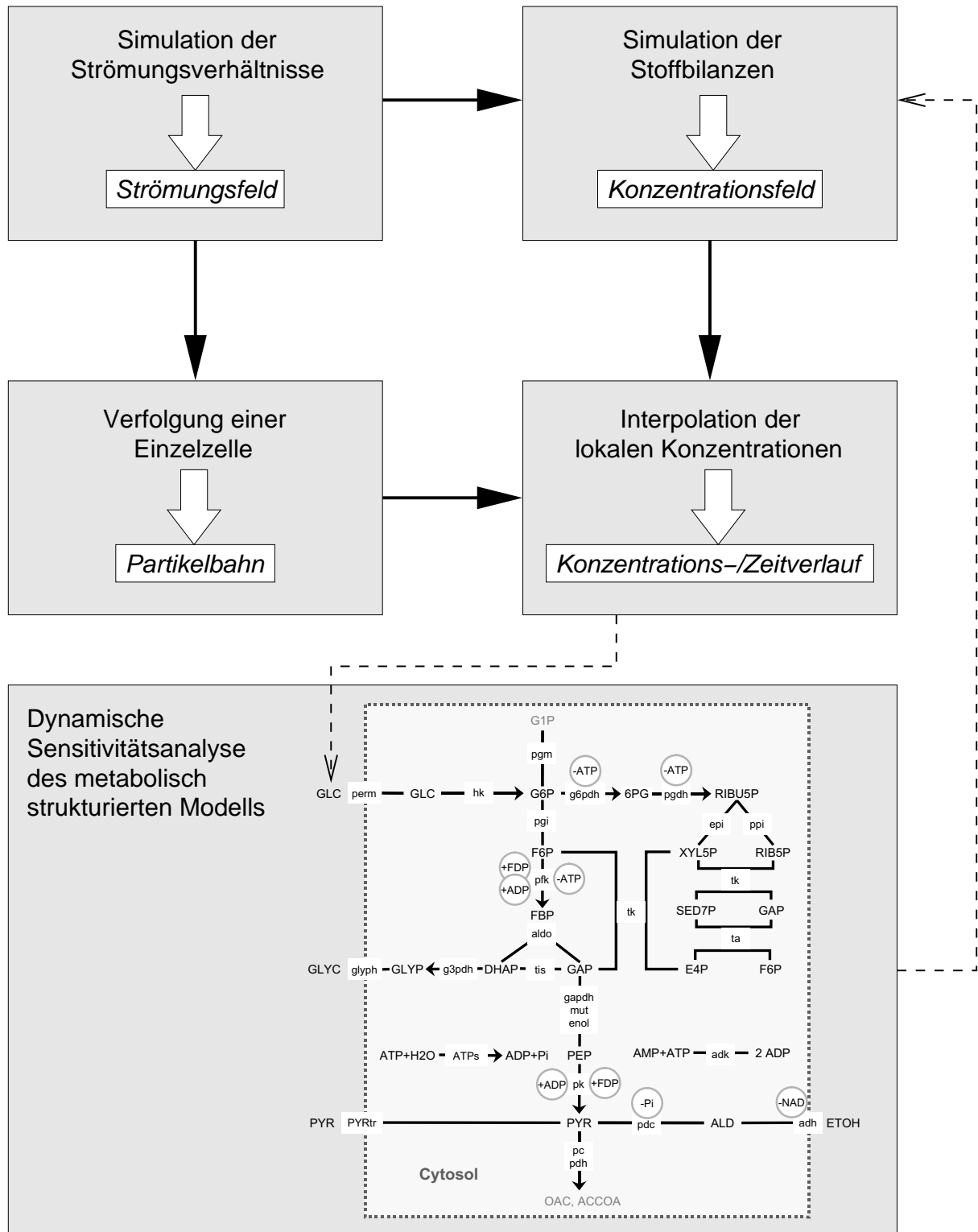


Abbildung 80: Schema der Vorgehensweise bei der Bestimmung von Partikelbahnen und Konzentrations-Zeitverläufen für eine einzelne Zelle sowie bei der iterativen Modelloptimierung.

betrachteten Rührerkombinationen beruhen. Abb. 81 zeigt auf der linken Seite verschiedene Partikelbahnen von Zellen, deren Verfolgung in unterschiedlichen Höhen des Rührkesselreaktors beginnt, in den entsprechenden Konzentrationsfeldern des Substrats. Zunächst wird die Bewegung aufgrund turbulenter Dispersion nicht berücksichtigt, die Partikelbahnen zeichnen also geschlossene Stromlinien der konvektiven Strömung nach. Die Strömungs- und Konzentrationsfelder sind axialsymmetrisch approximiert. Auf der rechten Seite sind die zu diesen Partikelbahnen gehörenden zeitlichen Verläufe der Substratkonzentration aus Sicht der mitbewegten Zelle dargestellt. Die Konzentrationsverläufe wiederholen sich periodisch mit der Zirkulationszeit. Beim Vergleich mit den Konzentrationsverteilungen ist zu beachten, dass die Farbskalen bei Maximalwerten von $c_S = 50 \text{ g/m}^3$ für das Substrat und $c_{O_2} = 0,25 \text{ mol/m}^3$ für den Sauerstoff abgeschnitten sind.

Im Falle der Rushton-Turbinen sind die Zellen in den Strömungskompartimenten gefangen. Die Partikelbahnen zeigen nochmals deutlich, dass diese Rührerkonfiguration mehreren gleichzeitig betriebenen einzelnen Rührkesseln gleicht, es findet kein konvektiver Austausch zwischen den Kompartimenten statt. Folglich ergeben sich auch ganz unterschiedliche Konzentrationsverläufe, je nachdem in welcher Höhe des Reaktors die Zelle sich befindet.

Bei der Kombination von Radial- und Axialrührern durchwandern die Zellen, von einer kleinen Zone in Bodennähe abgesehen, den gesamten Reaktor. Der Maximalwert der Substratkonzentration liegt hier deutlich unter demjenigen im Bereich der oberen Rushton-Turbine. Charakteristisch für alle Konzentrationsverläufe ist ein sehr schneller Anstieg beim Eintritt in den vom Zulauf kommenden Substratstrom und ein anschliessendes, langsames Absinken, wenn das Substrat von den mitbewegten Zellen aufgenommen wird. Die Höhe des Konzentrationssprungs nimmt mit der Entfernung vom Zulauf ab. Wie sich der Stoffwechsel der Zellen auf derartige, innerhalb sehr kurzer Zeit immer wieder stark schwankende äußere Substratkonzentrationen einstellt, ist eine Fragestellung, die am Institut für Bioverfahrenstechnik mit experimentellen und theoretischen Methoden intensiv untersucht wird (z.B. [114] [131] [83] [113] [136]). Ein speziell auf die realen Bedingungen im Rührkessel abgestimmtes kinetisches Modell würde in diesem Zusammenhang auch exaktere Vorausberechnungen der Stoffumsetzung erlauben.

Die aus den Konzentrationsverläufen ablesbaren Zirkulationszeiten liegen bei den betrachteten Betriebsbedingungen in den Zirkulationszellen der Rushton-Turbinen im Bereich von 4–7 s, mit Axialrührern werden für einen Umlauf ca. 15 s benötigt.

In Abb. 82 zeigt eine Abb. 81 entsprechende Darstellung für die Sauerstoffkonzentration. Für den Kombirührer ergeben sich ähnliche Verläufe wie für die Substratkonzentration, das Maximum tritt in der Nähe des unteren Rührers auf. Mit den Rushton-Turbinen ergibt sich auch für die Sauerstoffkonzentration eine Schichtung gemäß der Kompartimente. Die Partikelbahn im Bereich des unteren Rührers weist allerdings keine so extreme Konzentrationsspitze wie für die Substratkonzentration nahe des Zulaufs auf, weil die Partikelbahn einerseits nicht den Bereich mit der höchsten Sauerstoffkonzentration direkt über dem Begaserring erreicht, andererseits der Sauerstoff

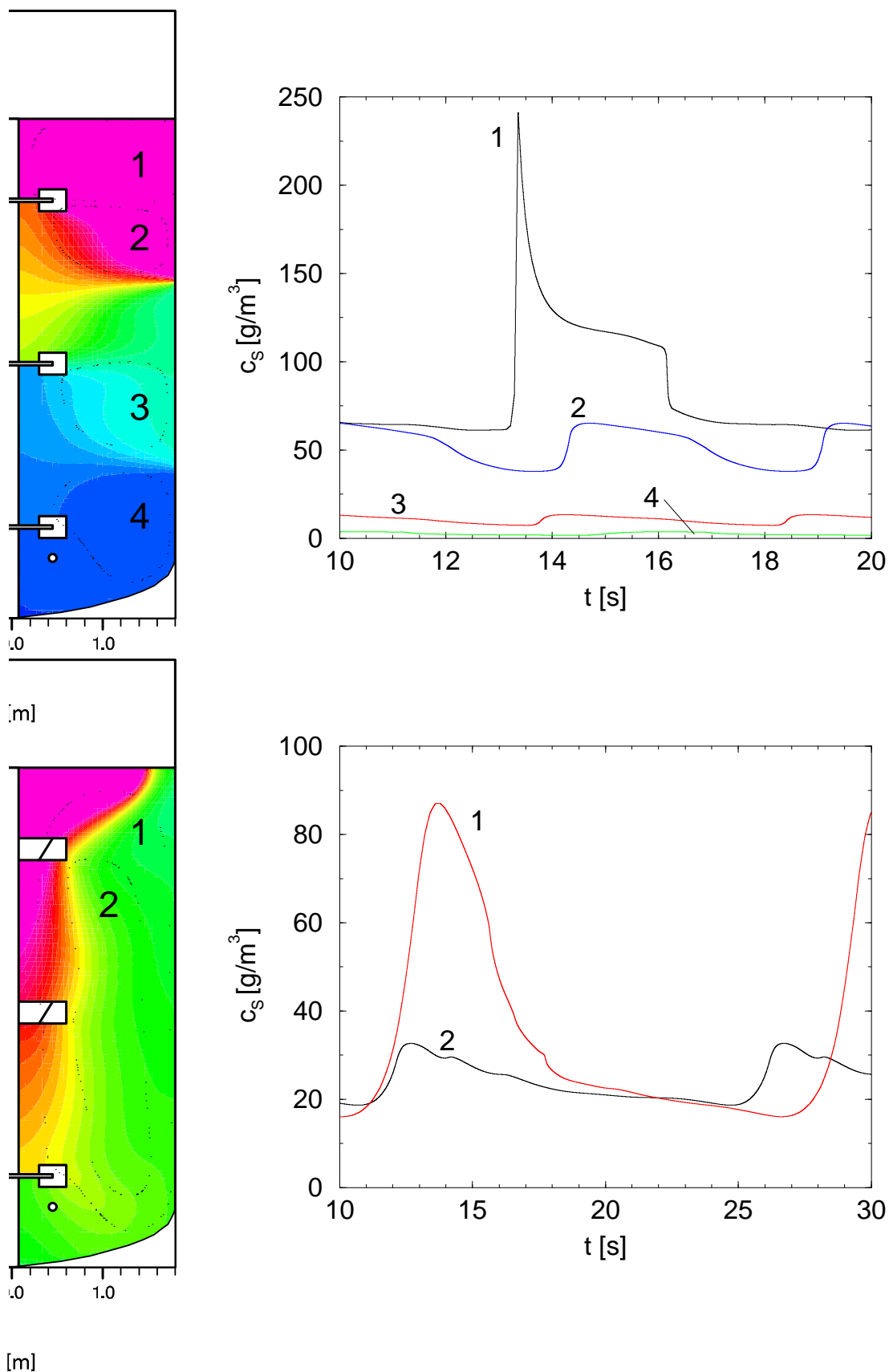


Abbildung 81: Partikelbahnen im Konzentrationsfeld des Substrates (links) bei $n = 100$ 1/min und $Q_G = 0,25$ vvm. Oben drei Rushton-Turbinen, unten eine Rushton-Turbine und zwei Schrägblattrührer. Rechts zeitliche Verläufe der Substratkonzentration aus Sicht der Zellen.

im Rührerausfluss aber sehr viel schneller verteilt wird, als das Substrat in der vergleichsweise wenig bewegten Zone nahe der Oberfläche.

Die in den vorhergehenden Abbildungen gezeigten Partikelbahnen stellen in der Realität allenfalls einen statistischen Mittelwert der wirklichen Bewegung dar, da dem konvektiven Transport die Partikelbewegung in Folge der Turbulenz überlagert ist. Dies führt aufgrund der zufälligen Richtung der turbulenten Schwankungsbewegung auch für Zellen mit gleichem Startpunkt zu unterschiedlichen Partikelbahnen. Als Beispiel ist in Abb. 83 jeweils eine unter Berücksichtigung von Konvektion und turbulenter Schwankungsbewegung berechnete Partikelbahn in den beiden untersuchten Reaktorkonfigurationen dargestellt. Der Beobachtungszeitraum beträgt jeweils 900 Sekunden. Der Startpunkt für die Partikelverfolgung befindet sich in beiden Fällen bei $r = 1,0$ m und $z = 3,0$ m. In Abb. 84 sind die zugehörigen Substratkonzentrations-Zeitverläufe in den Konzentrationsfeldern aus Abb. 81 dargestellt.

Es wird deutlich, dass die Zellen mittels des turbulenten Transports jeden Ort des Reaktors erreichen können, insbesondere findet aufgrund der turbulenten Schwankungsbewegung auch ein begrenzter Austausch zwischen den Strömungszellen der Scheibenrührer statt. Im Kombirührersystem wird auch die Zone unter der Rushton-Turbine erreicht. Am zeitlichen Konzentrationsverlauf für die drei Rushton-Turbinen ist deutlich zu erkennen, in welchem Rührerkompartiment sich die Zelle zu einer bestimmten Zeit befindet. Die längste Zeit (ca. $t = 250 - 750$ s) hält sie sich im gezeigten Beispiel im Bereich des unteren Rührers auf. Im Falle der Mischkonfiguration hängt die Höhe der Amplitude davon ab, wie nahe am Zentrum des großräumigen Wirbels sich die Zelle befindet.

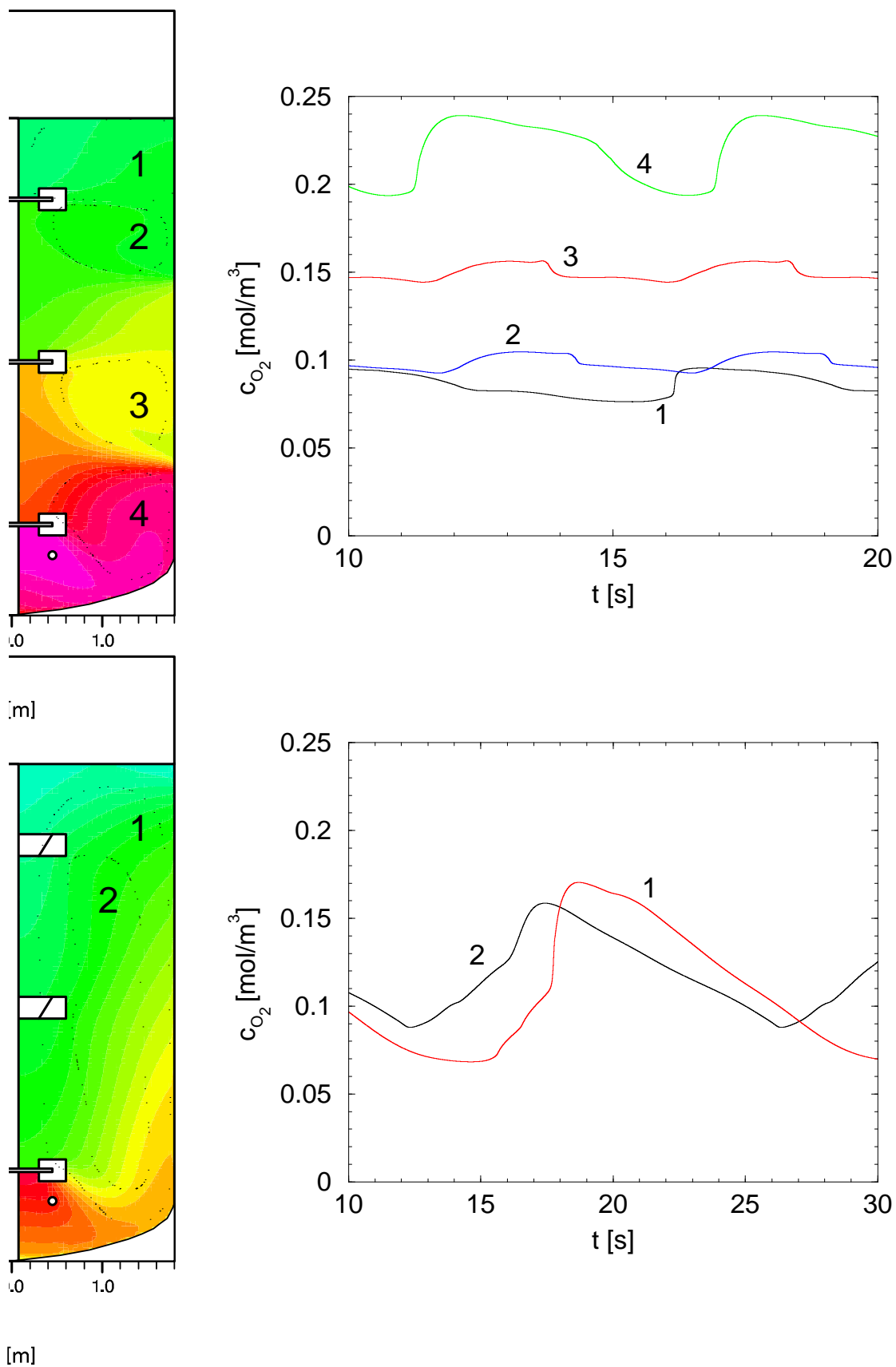


Abbildung 82: Partikelbahnen im Konzentrationsfeld des Sauerstoffs (links) bei $n = 100$ 1/min und $Q_G = 0,25$ vvm. Oben drei Rushton-Turbinen, unten eine Rushton-Turbine und zwei Schrägblattrührer. Rechts zeitliche Verläufe der Substratkonzentration aus Sicht der Zellen.

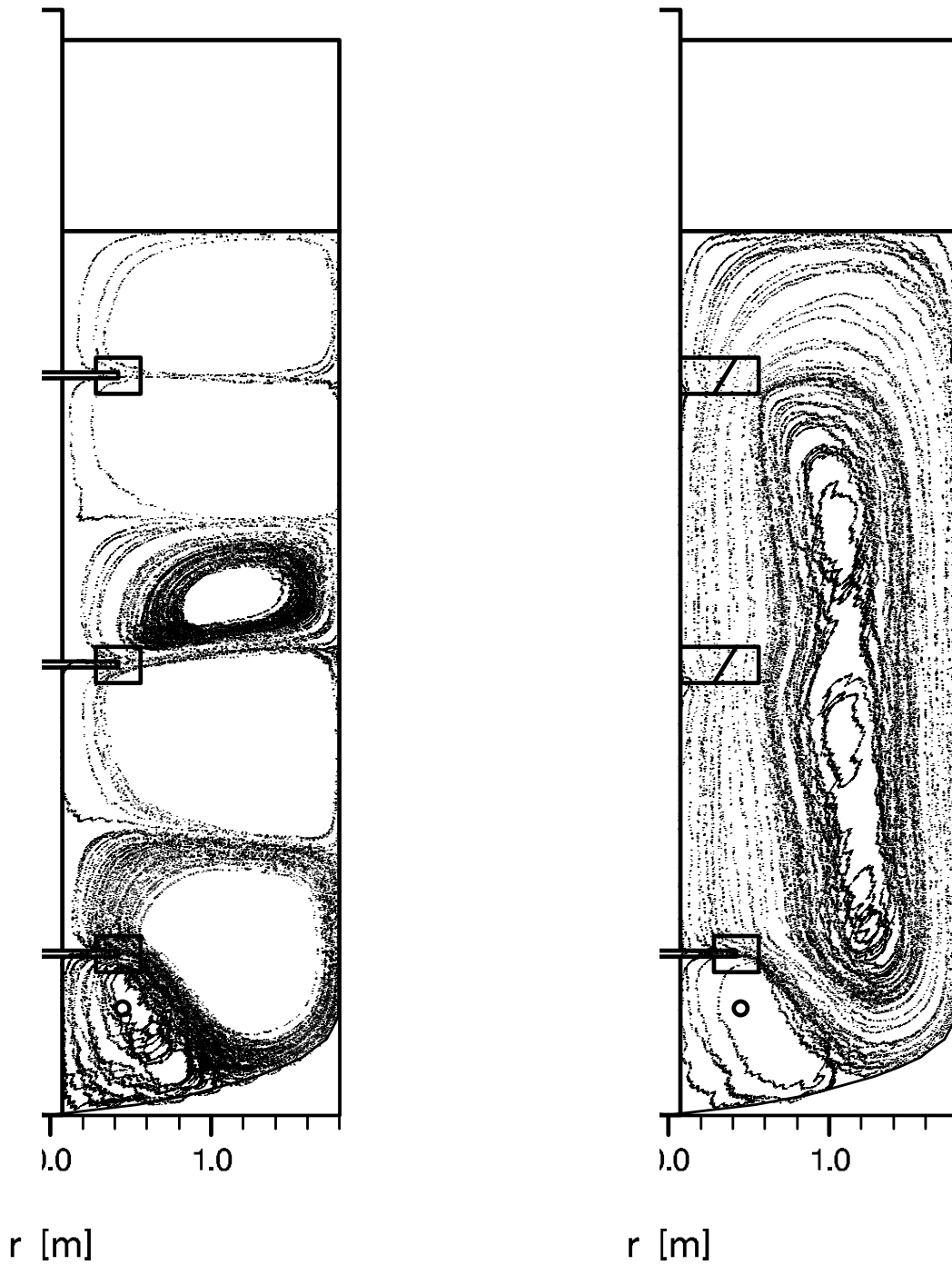


Abbildung 83: Partikelbahnen bei $n = 100$ 1/min und $Q_G = 0,25$ vvm. Links drei Rushton-Turbinen, rechts eine Rushton-Turbine und zwei Schrägblattrührer. Berücksichtigung von Konvektion und turbulenter Schwankungsgeschwindigkeit.

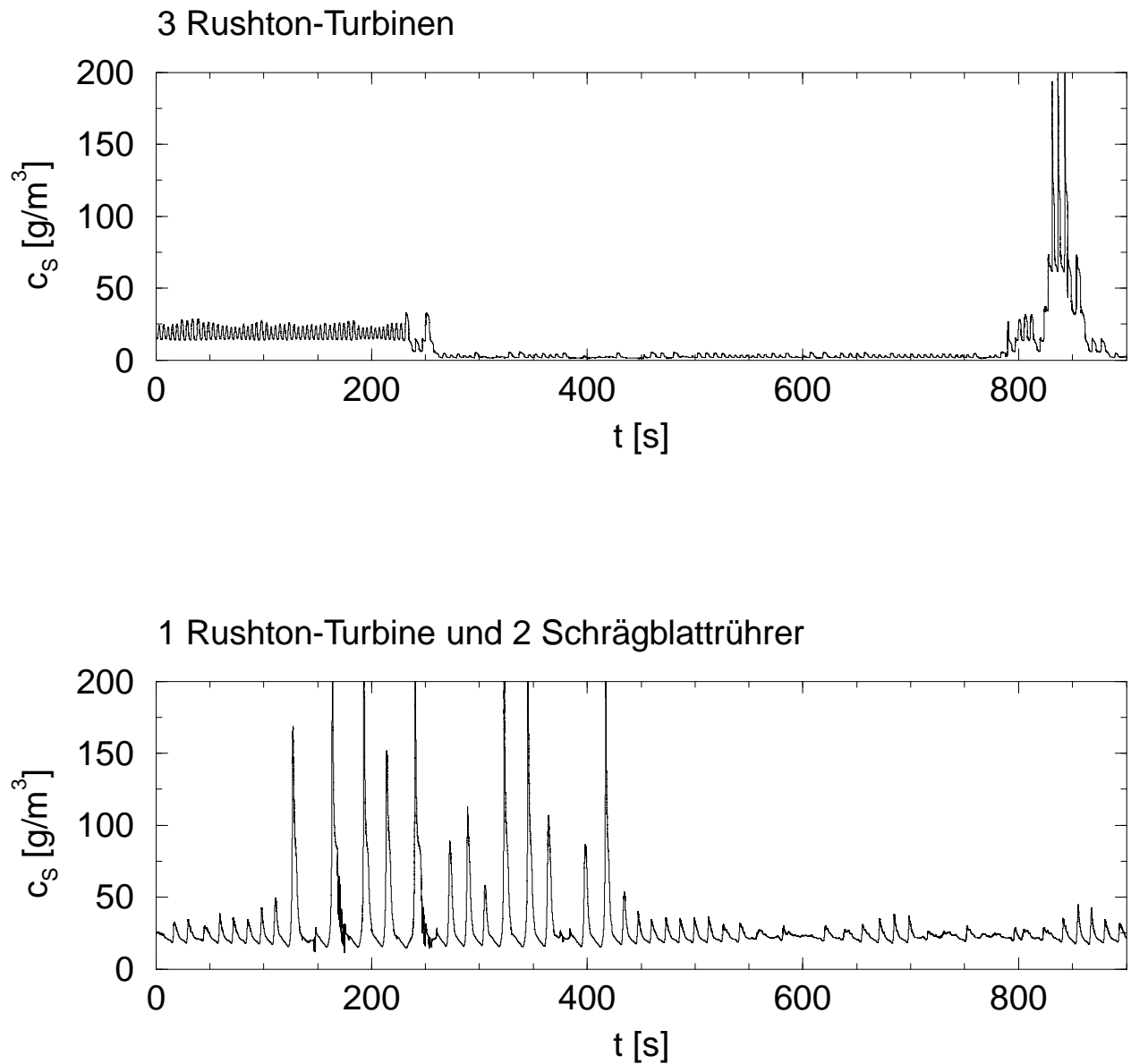


Abbildung 84: Beispiele für zeitliche Verläufe der Substratkonzentration aus Sicht der Zelle. Oben drei Rushton-Turbinen, unten eine Rushton-Turbine und zwei Schrägblattrührer. Berücksichtigung von Konvektion und turbulenter Schwankungsgeschwindigkeit.

9 Anhang

Im Folgenden sind Details zu den in den Simulationen verwendeten reaktionskinetischen Modellen aufgeführt.

9.1 Modellgleichungen zur Simulation der Sauerstoffverteilung

Volumenanteil von Sauerstoff in der Gasphase:

$$\frac{\partial y_{O_2}}{\partial t} + u_i^G \frac{\partial y_{O_2}}{\partial x_i} = \frac{\partial}{\partial x_i} \left(D_{eff} \frac{\partial y_{O_2}}{\partial x_i} \right) - V_m \frac{(1 - \epsilon_G)}{\epsilon_G} k_L a (c_{O_2}^* - c_{O_2}^L) + \frac{Q_G y_{O_2}^{zu}}{\epsilon_G V} \Big|_{x_i}^{Begaserring} \quad (104)$$

Gelöstsauerstoffkonzentration:

$$\frac{\partial c_{O_2}^L}{\partial t} + u_i^L \frac{\partial c_{O_2}^L}{\partial x_i} = \frac{\partial}{\partial x_i} \left(D_{eff} \frac{\partial c_{O_2}^L}{\partial x_i} \right) + k_L a (c_{O_2}^* - c_{O_2}^L) - Q_{O_2}^{max} \frac{c_{O_2}^L}{K_{O_2} + c_{O_2}^L} \quad (105)$$

Molvolumen V_m :

$$V_m = \frac{RT}{p} \quad (106)$$

Sauerstoffkonzentration an der Phasengrenze:

$$c_{O_2}^* = \frac{y_{O_2} p \sum_{j=1}^M c_j}{H} \quad (107)$$

Stoffübergangskoeffizient k_L und spezifische Phasengrenzfläche a :

$$k_L = 0,301 (\epsilon \nu_L)^{1/4} Sc^{-1/2} \quad (108)$$

$$a = \frac{6 \epsilon_G}{d_{32}} \quad (109)$$

9.2 Metabolisch strukturiertes Modell des anaeroben Wachstums von *Saccharomyces cerevisiae*

Reaktionsraten der bilanzierten Komponenten:

$$Q_{Glc}^{ex} = -\frac{c_X}{\rho_X} \cdot r_{Permn} \quad (110)$$

$$Q_{Glc} = r_{Permn} - r_{HK} - \mu c_{Glc} \quad (111)$$

$$Q_{G6P} = r_{HK} - r_{PGI} - \mu_{CG6P} \quad (112)$$

$$Q_{F6P} = r_{PGI} - r_{PFK} - \mu_{CF6P} \quad (113)$$

$$Q_{FBP} = r_{PFK} - r_{Aldo} - \mu_{CFDP} \quad (114)$$

$$Q_{GAP} = r_{Aldo} - r_{TIS} - \mu_{CDHAP} \quad (115)$$

$$Q_{DHAP} = r_{Aldo} - r_{Res} + r_{TIS} - \mu_{CGAP} \quad (116)$$

$$Q_{PEP} = r_{Res} - r_{PK} - \mu_{CPEP} \quad (117)$$

$$Q_{Pyr} = r_{PK} - r_{PDH} - r_{PDC} - \mu_{CPyr} \quad (118)$$

$$Q_{Ald} = r_{PDC} - r_{ADH} - \mu_{CAld} \quad (119)$$

$$Q_{EtOH}^{ex} = -\frac{c_X}{\rho_X} \cdot r_{ADH} \quad (120)$$

$$Q_{ATP} = -r_{HK} - r_{PFK} - r_{ATPs} + r_{ADK} + r_{Res} + r_{PK} - \mu_{CATP} \quad (121)$$

$$Q_{ADP} = r_{HK} + r_{PFK} + r_{ATPs} + r_{ADPz} - 2 \cdot r_{ADK} - r_{Res} - r_{PK} - \mu_{CADP} \quad (122)$$

$$Q_{AMP} = r_{ADK} - r_{SyntRNA} - \mu_{CAMP} \quad (123)$$

$$Q_{NADH} = r_{Res} + r_{PDH} - r_{ADH} - r_{NADHz} - \mu_{CNADH} \quad (124)$$

$$Q_{NAD} = -r_{Res} - r_{PDH} + r_{ADH} + r_{NADz} - \mu_{CNAD} \quad (125)$$

$$Q_{PO4} = -r_{Res} + r_{ATPs} + r_{PP} - r_{SyntPO4} - \mu_{CPO4} \quad (126)$$

Interne Reaktionsraten:

$$r_{ATPs} = r_{ATPs}^{max} \cdot \frac{c_{ATP}}{c_{ATP} + k_{19}} \quad (127)$$

$$r_{SyntRNA} = r_{SyntRNA}^{max} \cdot \frac{c_{AMP}}{c_{AMP} + k_{52}} \quad (128)$$

$$r_{SyntPO4} = r_{SyntPO4}^{max} \cdot \frac{c_{PO4}}{c_{PO4} + k_{34}} \quad (129)$$

$$r_{PP} = r_{PP}^{max} \cdot \left(\frac{c_{ADP} \cdot k_{42}}{c_{ATP} \cdot c_{PO4}} - 1 \right) \quad (130)$$

$$r_{Permn} = r_{Permn}^{max} \cdot \frac{c_{Glc,ex} - \frac{c_{Glc}}{k_{36}}}{k_{35} \cdot \left(1 + \frac{c_{Glc}}{k_{37}} \right) + c_{Glc,ex}} \quad (131)$$

$$r_{ADPz} = r_{ADPz}^{max} \quad (132)$$

$$r_{NADz} = r_{NADz}^{max} \quad (133)$$

$$r_{NADHz} = r_{NADHz}^{max} \quad (134)$$

$$r_{TIS} = r_{TIS}^{max} \cdot \frac{c_{DHAP} - \frac{c_{GAP}}{k_{49}}}{k_{50} \cdot \left(1 + \frac{c_{GAP}}{k_{51}} \right) + c_{DHAP}} \quad (135)$$

$$r_{Res} = r_{Res}^{max} \cdot \frac{\left(C_{GAP} - \frac{c_{PEP}}{k_{45}}\right) \left(1 + \frac{c_{ADP}}{k_{43}} + \frac{k_{48}}{c_{ATP}}\right)^{k_{44}}}{k_{46} \left(1 + \frac{c_{PEP}}{k_{47}}\right) + C_{GAP}} \quad (136)$$

$$r_{PK} = r_{PK}^{max} \cdot \frac{\left(C_{PEP} - \frac{c_{Pyr}}{k_{23}}\right) \left(1 + \frac{c_{ADP}}{k_{18}} + \frac{k_{22}}{c_{ATP}} + \frac{c_{FDP}}{k_{18}}\right)^{k_{16}}}{k_{20} \left(1 + \frac{c_{Pyr}}{k_{21}}\right) + c_{PEP}} \quad (137)$$

$$r_{PDH} = r_{PDH}^{max} \quad (138)$$

$$r_{PDC} = r_{PDC}^{max} \cdot \frac{\frac{c_{Pyr}}{k_{38}} \left(1 + \frac{c_{Pyr}}{k_{38}}\right)^{(k_{40}-1)}}{k_{41} \left(1 + \frac{c_{PO4}}{k_{39}}\right)^{k_{40}} + \left(1 + \frac{c_{Pyr}}{k_{38}}\right)^{k_{40}}} \quad (139)$$

$$r_{ADH} = r_{ADH}^{max} \cdot \frac{C_{NADH} C_{Ald}}{(k_{31} + c_{Ald}) \left(k_{32} + C_{NADH} + \frac{c_{NAD}^2}{k_{33}}\right)} \quad (140)$$

$$r_{ADK} = r_{ADK}^{max} c_{ADP}^2 \left(1 - \frac{c_{ATP} c_{AMP}}{k_{24} c_{ADP}^2}\right) \quad (141)$$

$$r_{Aldo} = r_{Aldo}^{max} \cdot \frac{\left(C_{FDP} - \frac{c_{GAP} c_{DHAP}}{k_{10}}\right)}{\left(k_{11} + C_{FDP} + \frac{k_{12} c_{DHAP}}{k_{10} k_{15}} + \frac{k_{14} c_{GAP}}{k_{10} k_{15}} + \frac{c_{FDP} c_{GAP}}{k_{13}} + \frac{c_{GAP} c_{DHAP}}{k_{15} k_{10}}\right)} \quad (142)$$

$$r_{PFK} = r_{PFK}^{max} \cdot \frac{c_{ATP} c_{F6P}}{c_{ATP} + k_7 \left(1 + \frac{c_{ADP}}{k_2}\right)} \cdot \left(C_{F6P} + k_6 \frac{\left(1 + \frac{c_{ATP}}{k_8} + \frac{c_{ADP}}{k_3} + \frac{c_{AMP}}{k_1}\right)}{\left(1 + \frac{c_{ADP}}{k_9} + \frac{c_{AMP}}{k_4}\right)}\right)^{-1} \cdot \left(1 + \frac{k_5}{\left(\left(1 + \frac{c_{F6P}}{k_6 \left(1 + \frac{c_{ATP}}{k_8} + \frac{c_{ADP}}{k_3} + \frac{c_{AMP}}{k_1}\right)}\right) \left(1 + \frac{c_{ADP}}{k_9} + \frac{c_{AMP}}{k_4}\right)\right)}\right)^{-1} \quad (143)$$

$$r_{HK} = \frac{r_{HK}^{max}}{1 + \frac{k_{25}}{c_{ATP}} \left(1 + \frac{c_{ADP}}{k_{26}}\right) + \frac{k_{30}}{c_{Glc}} + \frac{k_{25} k_{30}}{c_{ATP} c_{Glc}} \left(1 + \frac{c_{ADP}}{k_{26}}\right)} \quad (144)$$

$$r_{PGI} = r_{PGI}^{max} \frac{\left(C_{G6P} - \frac{c_{F6P}}{k_{28}}\right)}{k_{27} \left(1 + \frac{c_{F6P}}{k_{29}}\right) + C_{G6P}} \quad (145)$$

Für die Berechnung von Maximalraten, Anfangsbedingungen und kinetischen Parametern sei auf die Dissertation von Mauch [82] verwiesen.

9.3 Modell der sauerstoffabhängigen Produktbildung mit *Bacillus subtilis*

Reaktionsraten der bilanzierten Komponenten in der Flüssigphase:

$$Q_x = r_{ATP \rightarrow X} Y_{X/ATP} c_X \quad (146)$$

$$Q_S = -\frac{r_{S \rightarrow Ac}}{Y_{P/S}} c_X \quad (147)$$

$$Q_{Ac} = (r_{S \rightarrow Ac} - r_{Ac \rightarrow Bu} + r_{Bu \rightarrow Ac}) c_X \quad (148)$$

$$Q_{Bu} = (r_{Ac \rightarrow Bu} - r_{Bu \rightarrow Ac}) c_X \quad (149)$$

$$Q_{O_2} = -r_{NADH} Y_{O_2/NAD} c_X \quad (150)$$

Interne Reaktionsraten:

$$r_{ATP \rightarrow X} = \left[\left(Y_{ATP,aer} \left(\frac{1}{Y_{P/S}} - \frac{1}{Y_{Ac/S}} \right) + Y_{ATP,anaer} \right) r_{S \rightarrow Ac} + \dots \right] \quad (151)$$

$$Y_{ATP/Bu} (r_{Ac \rightarrow Bu} - r_{Bu \rightarrow Ac}) R_S \Big/ \left(1 + \frac{Y_{ATP,aer} Y_{X/ATP}}{Y_{X/S}} \right) \quad (152)$$

$$r_{S \rightarrow E} = \left(\frac{1}{Y_{P/S}} - \frac{1}{Y_{Ac/S}} \right) r_{S \rightarrow Ac} - \frac{Y_{X/ATP}}{Y_{X/S}} r_{ATP \rightarrow X} \quad (153)$$

$$r_{NADH} = Y_{NAD,resp} r_{S \rightarrow E} + Y_{NAD/Ac} r_{S \rightarrow Ac} + \dots \quad (154)$$

$$r_{Bu \rightarrow Ac} - r_{Ac \rightarrow Bu} + r_{ATP \rightarrow X} Y_{X/ATP} Y_{NADH/X} \quad (155)$$

$$r_{S \rightarrow Ac} = k_1 R_S \quad (156)$$

$$r_{Ac \rightarrow Bu} = k_2 R_{Ac} R_S + k_{2,eq} R_{Ac} (1 - R_S) \quad (157)$$

$$r_{Bu \rightarrow Ac} = k_3 R_{Bu} R_S + k_{3,eq} R_{Bu} (1 - R_S) \quad (158)$$

mit:

$$R_S = \frac{c_S}{K_S + c_S} \quad (159)$$

$$R_{Ac} = \frac{c_{Ac}}{K_{Ac} + c_{Ac}} \quad (160)$$

$$R_{Bu} = \frac{c_{Bu}}{K_{Bu} + c_{Bu}} \quad (161)$$

$$R_{O_2} = \frac{c_{O_2}^L}{K_{O_2} + c_{O_2}^L} \quad (162)$$

$$k_1 = k_{1,0} + \frac{d_{k_1}}{dR_{O_2}} R_{O_2} \quad (163)$$

$$k_2 = k_{2,0} + \frac{d_{k_2}}{dR_{O_2}} R_{O_2} \quad (164)$$

$$k_3 = k_{3,0} + \frac{d_{k_3}}{dR_{O_2}} R_{O_2} \quad (165)$$

Abhängige Ausbeutekoeffizienten:

$$Y_{P/S} = Y_{P/S,0} + \frac{Y_{P/S}}{dR_{O_2}} R_{O_2} \quad (166)$$

$$Y_{ATP/NADH_2} = Y_{ATP,O} + ATP_{max} R_{O_2} \quad (167)$$

$$Y_{ATP,aer} = Y_{ATP/PYR} + Y_{NAD,resp} Y_{ATP/NADH_2} \quad (168)$$

$$Y_{ATP,anaer} = Y_{ATP/PYR} + Y_{NAD,Ac} Y_{ATP,NADH_2} \quad (169)$$

$$Y_{ATP,Bu} = Y_{NAD,Bu} Y_{ATP/NADH_2} \quad (170)$$

Modellparameter:

$$K_{O_2} = 3,0 \cdot 10^{-6} \text{ mol/m}^3 \quad (171)$$

$$K_S = 2,8 \cdot 10^{-4} \text{ mol/m}^3 \quad (172)$$

$$K_{Ac} = 6,3 \cdot 10^{-4} \text{ mol/m}^3 \quad (173)$$

$$K_{Bu} = 5,6 \cdot 10^{-4} \text{ mol/m}^3 \quad (174)$$

$$k_{1,0} = 6,9 \cdot 10^{-3} \text{ mol}/(\text{m}^3\text{s}) \quad (175)$$

$$\frac{dk_1}{dR_{O_2}} = -4,4 \cdot 10^{-3} \text{ mol}/(\text{m}^3\text{s}) \quad (176)$$

$$k_{2,0} = 6,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol}/(\text{m}^3\text{s}) \quad (177)$$

$$\frac{dk_2}{dR_{O_2}} = -4,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol}/(\text{m}^3\text{s}) \quad (178)$$

$$k_{3,0} = 1,5 \cdot 10^{-3} \text{ mol}/(\text{m}^3\text{s}) \quad (179)$$

$$\frac{dk_3}{dR_{O_2}} = 1,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol}/(\text{m}^3\text{s}) \quad (180)$$

$$k_{2,eq} = 2,66 \cdot 10^{-3} \text{ mol}/(\text{m}^3\text{s}) \quad (181)$$

$$k_{3,eq} = 3,37 \cdot 10^{-3} \text{ mol}/(\text{m}^3\text{s}) \quad (182)$$

$$Y_{ATP,O} = 1,0 \quad (183)$$

$$ATP_{max} = 1,85 \quad (184)$$

$$Y_{P/S,0} = 0,9804 \quad (185)$$

$$\frac{dY_{P,S}}{dR_{O_2}} = -0,5526 \quad (186)$$

$$Y_{Ac/S} = 1,0 \quad (187)$$

$$Y_{X/S} = 486,0 \text{ g}_X/\text{mol}_S \quad (188)$$

$$Y_{X/ATP} = 5,7 \text{ g}_X/\text{mol}_{ATP} \quad (189)$$

$$Y_{ATP/Pyr} = 2,0 \quad (190)$$

$$Y_{NAD,resp} = 12,0 \quad (191)$$

$$Y_{NAD/Ac} = 2,0 \quad (192)$$

$$Y_{NAD/Bu} = -1,0 \quad (193)$$

$$Y_{O_2/NAD} = 0,5 \quad (194)$$

$$Y_{NADH/X} = -3,08 \cdot 10^{-2} \text{ mol}_{NADH}/\text{g}_X \quad (195)$$

Literatur

- [1] S. Alves and J.M.T. Vasconcelos. Mixing and oxygen transfer in aerated tanks agitated by multiple impellers. In *Proc. of Bioreactor and Bioprocess Fluid Dynamics, Cambridge, UK, 14-16th Sept*, pages 3–14, 1993.
- [2] S. Alves, J.M.T. Vasconcelos, and J. Barata. Alternative compartment models of mixing in tall tanks agitated by multiple-Rushton turbines. *Trans IChemE*, 75(A):334–338, 1997.
- [3] P.M. Armenante and G.M. Chang. Power consumption in agitated vessels provided with multiple-disk turbines. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 37:284–291, 1998.
- [4] F.G. Bader. Modelling mass transfer and agitator performance in multiturbine fermentors. *Biotech. Bioeng.*, 30:37–51, 1987.
- [5] R.K. Bajpai and M. Reuss. Coupling of mixing and microbial kinetics for evaluating the performance of bioreactors. *Can. J. Chem. Eng.*, 60:384–391, 1982.
- [6] A. Bakker. *Hydrodynamics of stirred gas-liquid dispersions*. PhD thesis, TU Delft, Niederlande, 1992.
- [7] A. Bakker, K.J. Myers, R.W. Ward, and C.K. Lee. The laminar and turbulent flow pattern of a pitched blade turbine. *Trans IChemE*, 74:485–491, 1996.
- [8] A. Bakker and H.E.A. van den Akker. A computational model for the gas liquid flow in stirred reactors. *Trans IChemE*, 72:594–606, 1994.
- [9] A. Bakker and H.E.A. van den Akker. A Lagrangian description of micromixing in a stirred tank reactor using 1D-micromixing models in a CFD flow field. *Chem. Eng. Sci.*, 51(11):2643–2648, 1996.
- [10] J. Baldyga and R. Pohorecki. Turbulent micromixing in chemical reactors - a review. *Chem. Eng. J.*, 58:183–195, 1995.
- [11] M. Barigou. *Bubble size, gas holdup and interfacial area distributions in mechanically agitated gas-liquid reactors*. PhD thesis, University of Bath, UK, 1987.
- [12] M. Barigou and M. Greaves. Bubble-size distribution in a mechanically agitated gas-liquid contactor. *Chem. Eng. Sci.*, 47 (8):2009–2025, 1992.
- [13] Barrett, Berry, Chan, Demmel, Donato, Dongarra, Eijkhout, Pozo, Romine, and van der Vorst. *Templates for the Solution of Linear Systems: Building Blocks for Iterative Methods*. SIAM Publications, 1993.

- [14] P. Bastian. *Parallele adaptive Mehrgitterverfahren*. Dissertation, Universität Heidelberg, 1994.
- [15] P. Bastian. *Parallele adaptive Mehrgitterverfahren*. Teubner Skripten zur numerischen Mathematik. Teubner, Stuttgart, 1996.
- [16] P. Bastian, K. Birken, K. Johannsen, S. Lang, N. Neuß, H. Rentz-Reichert, and C. Wieners. UG – a flexible software toolbox for solving partial differential equations. *Computing and Visualization in Science*, 1:27–40, 1997.
- [17] C. Baudou, C. Xuereb, and J. Bertrand. 3-d hydrodynamics generated in a stirred vessel by a multiple-propeller system. *Can. J. Chem. Eng.*, 75:653–663, 1997.
- [18] A. Birtigh, G. Lauschke, W.F. Schierholz, D. Beck, C. Maul, N. Gilbert, H.-G. Wagner, and C.Y. Werninger. CFD in der chemischen Verfahrenstechnik aus industrieller Sicht. *Chem.-Ing.-Tech.*, 72:175–193, 2000.
- [19] K.J. Bittorf and S.M. Kresta. Active volume of mean circulation for stirred tanks agitated with axial impellers. *Chem. Eng. Sci.*, 55:1325–1335, 2000.
- [20] A. Bombač. *Interfacial structure characteristics in an aerated stirred vessel*. PhD thesis, Faculty of Mechanical Engineering, University of Ljubljana, Slowenien, 1994.
- [21] A. Bombač, I. Žun, B. Filipič, and M. Žumer. Gas-filled cavity structures and local void fraction distribution in aerated stirred vessels. *AIChE J.*, 43 (11):2921–2931, 1997.
- [22] A. Brucato, M. Ciofalo, F. Grisafi, and G. Micale. Complete numerical simulation of flow fields in baffled stirred vessels: The inner-outer approach. *ICHEME Symp. Ser.*, 136:155–162, 1994.
- [23] A. Brucato, M. Ciofalo, F. Grisafi, and G. Micale. Numerical prediction of flow fields in baffled stirred vessels: A comparison of alternative modelling approaches. *Chem. Eng. Sci.*, 53(21):3653–3684, 1998.
- [24] A. Brucato, M. Ciofalo, F. Grisafi, and G. Tocco. On the simulation of stirred tank reactors via computational fluid dynamics. *Chem. Eng. Sci.*, 55:291–302, 2000.
- [25] F. Bylund, E. Collet, S.-O. Enfors, and G. Larsson. Substrate gradient formation in the large-scale bioreactor lowers cell yield and increases by-product formation. *Bioproc. Eng.*, 18:171–180, 1998.
- [26] P.H. Calderbank. Physical rate processes in industrial fermentation, part I: The interfacial area in gas-liquid contacting with mechanical agitation. *Trans IChemE*, 36:443–463, 1958.

- [27] Y.S. Chen and S.W. Kim. Computation of turbulent flows using an extended k - ϵ turbulence closure model. *NASA CR-179204*, 1987.
- [28] J. Costes and J.P. Couderc. Study by laser doppler anemometry of the turbulent flow induced by a Rushton turbine in a stirred tank: Influence of the size of the units - I. mean flow and turbulence. *Chem. Eng. Sci.*, 43:2751–2764, 1988.
- [29] D.G. Cronin, A.W. Nienow, and G.W. Moody. An experimental study of mixing in a protofermenter agitated by dual Rushton turbines. *Trans IChemE*, 72 (C):35–40, 1994.
- [30] Y.Q. Cui, R.G.J.M. van der Lans, and K.Ch.A.M. Luyben. Local power uptake in gas-liquid systems with single and multiple Rushton turbines. *Chem. Eng. Sci.*, 51(11):2631–2636, 1996.
- [31] Y.Q. Cui, R.G.J.M. van der Lans, H.J. Noorman, and K.Ch.A.M. Luyben. Compartment mixing model for stirred reactors with multiple impellers. *Trans IChemE*, 74 (A):261–271, 1996.
- [32] J.J. Derksen, M.S. Doelman, and H.E.A. van den Akker. Three-dimensional phase-resolved LDA experiments in the impeller region of a turbulently stirred tank. In *Int. Symp. on Applications of Laser Techniques to Fluid Mechanics*. Lisbon, 1998.
- [33] J.J. Derksen and H.E.A. van den Akker. Large eddy simulations on the flow driven by a Rushton turbine. *AIChE J.*, 45(2):209–221, 1999.
- [34] P. Deuffhard, E. Hairer, and J. Zugck. One-step and extrapolation methods for differential-algebraic systems. *Numer. Math.*, 51:501–516, 1987.
- [35] *Ekato Rührtechnik. Forschung und Entwicklung*. Schopfheim, 1980.
- [36] M.D. Fokema, S.M. Kresta, and P.E. Wood. Importance of using the correct impeller boundary conditions for CFD simulations of stirred tanks. *Can. J. Chem. Eng.*, 72:177–183, 1994.
- [37] R.O. Fox. On the relationship between Lagrangian micromixing models and computational fluid dynamics. *Chem. Eng. Proc.*, 37:521–535, 1998.
- [38] P.C. Friberg. *Three-dimensional modelling and simulation of gas/liquid flow processes in bioreactors*. PhD thesis, NTNU Trondheim, Norwegen, 1998.
- [39] S. George, G. Larsson, K. Olsson, and S.-O. Enfors. Comparison of bakers yeast process performance in laboratory and production scale. *Bioproc. Eng.*, 18:135–142, 1998.
- [40] A.D. Gosman. Developments in industrial computational fluid dynamics. *Trans IChemE*, 76(A):153–161, 1998.

- [41] S. Götz, R. Sperling, F. Liepe, and S. Jembere. Numerical determination of the three dimensional velocity distribution in a baffled pitched blade impeller stirred vessel. *Chem. Eng. Technol.*, 20:596–605, 1997.
- [42] M. Greaves and M. Barigou. The internal structure of gas-liquid dispersions in a stirred reactor. In *Proc. 6th Eur. Conf. Mixing, Pavia, Italy, May 22-24*, pages 313–320, 1988.
- [43] M. Griot, U. Saner, E. Heinzle, I.J. Dunn, and J.R. Bourne. Fermenter scale-up using an oxygen-sensitive culture. *Chem. Eng. Sci.*, 43 (8):1903–1908, 1988.
- [44] M.U. Griot. *Maßstabsvergrößerung mit einer sauerstoffempfindlichen Testkultur*. Dissertation, ETH Zürich, 1987.
- [45] D.J. Groen. *Macromixing in Bioreactors*. PhD thesis, TU Delft, Niederlande, 1994.
- [46] W. Hackbusch. *Multi-Grid Methods and Applications*. Springer-Verlag, 1985.
- [47] M. Hallböck, A.V. Johanssen, and A.D. Burden. The basics of turbulence modelling. In M. Hallböck et al., editor, *Turbulence and transition modelling*. Kluwer academic publishers, 1995.
- [48] F.H. Harlow and P.I. Nakayama. Transport of turbulence energy decay rate. *Los Alamos Science Lab., U. California, USA, LA-3854*, 1968.
- [49] A. Harten. On a class of high resolution total-variation-stable finite-difference schemes. *SIAM J. of Numer. Anal.*, 21 (1):1–23, 1984.
- [50] P.S. Harvey and M. Greaves. Turbulent flow in an agitated vessel Part I: A predictive model. *Trans I. Chem. Eng.*, 60:195–200, 1982.
- [51] P.S. Harvey and M. Greaves. Turbulent flow in an agitated vessel Part II: Numerical solution and model predictions. *Trans I. Chem. Eng.*, 60:201–210, 1982.
- [52] A.D. Harvey III and S.E. Rogers. Steady and unsteady computation of impeller-stirred reactors. *AIChE J.*, 42 (10):2701–2712, 1996.
- [53] A.D. Harvey III, S.P. Wood, and D.E. Leng. Experimental and computational study of multiple impeller flows. *Chem. Eng. Sci.*, 52 (9):1479–1491, 1997.
- [54] A. Helget and E.D. Gilles. Dynamische Prozeß- und Anlagensimulation. In Hans Schuler, editor, *Prozeßsimulation*, pages 109–148. VCH, 1994.
- [55] J.O. Hinze. Fundamentals of the hydrodynamic mechanism of splitting in dispersion processes. *AIChE J.*, 1 (3):289–295, 1955.

- [56] D.B. Holmes, R.M. Voncken, and J.A. Dekker. Fluid flow in turbine stirred, baffled tanks. *Chem. Eng. Sci.*, 19:201–208, 1964.
- [57] Z. Jaworski, M.L. Wyszynski, V.P. Mishra, and A.W. Nienow. A study of an up- and down-pumping wide-blade hydrofoil impeller: Part II. CFD analysis. *Can. J. Chem. Eng.*, 76:866–876, 1998.
- [58] Z. Jaworski, M.L. Wyszynski, P.T. Moore, and A.W. Nienow. Sliding mesh computational fluid dynamics - A predictive tool in stirred tank design. *Proc. Instn. Mech. Engrs.*, 211 (E):149–156, 1997.
- [59] M. Jenne. *Modellierung und Simulation der Strömungsverhältnisse in begasten Rührkesselreaktoren*. Dissertation, Universität Stuttgart, 1999.
- [60] M. Jenne and M. Reuss. A critical assessment on the use of k - ϵ models for simulation of the turbulent liquid flow induced by a Rushton-turbine in baffled stirred-tank reactors. *Chem. Eng. Sci.*, 54:3921–3941, 1999.
- [61] M. Jenne, S. Schmalzriedt, and M. Reuss. Modellierung und Simulation von Strömung, Durchmischung und biotechnischer Stoffumsetzung in Rührkesselreaktoren. In VDI-GVC, editor, *GVC-Jahrbuch*. VDI-Verlag, 1998.
- [62] M. Jischa. Turbulenter Wärme- und Stoffaustausch. *Chem.-Ing.-Tech.*, 55:202–211, 1983.
- [63] J.B. Joshi, A.B. Bandit, and M.M. Sharma. Mechanically agitated gas-liquid reactors. *Chem. Eng. Sci.*, 37:813–844, 1982.
- [64] Y. Kawase and M. Moo-Young. Mixing time in bioreactors. *J. Chem. Tech. Biotechnol.*, 44:63–75, 1989.
- [65] Y. Kawase and M. Moo-Young. Mathematical models for design of bioreactors: Application of Kolmogoroff's theory of isotropic turbulence. *Chem. Eng. J.*, 43:B19–B41, 1990.
- [66] S.J. Khang and O. Levenspiel. New scale-up and design method for stirrer agitated batch mixing vessels. *Chem. Eng. Sci.*, 31:569–577, 1976.
- [67] N.W.F. Kossen and N.M.G. Oosterhuis. Modelling and scaling-up of bioreactors. In H.-J. Rehm and G. Reed, editors, *Biotechnology*, volume 2, pages 571–605. VCH Weinheim, 1985.
- [68] S. Kresta. Turbulence in stirred tanks: Anisotropic, approximate, and applied. *Can. J. Chem. Eng.*, 76:563–576, 1998.
- [69] S.M. Kresta and P.E. Wood. Prediction of the three-dimensional turbulent flow in stirred tanks. *AIChE J.*, 37 (3):448–460, 1991.

- [70] J. Landau and J. Prochazka. Homogenation of miscible liquids in the turbulent region. *Coll. Czechoslov. Chem. Commun.*, 26:1976, 1961.
- [71] G. Larsson, M. Törnkvist, E. Ståhl Wernersson, C. Trägårdh, H. Noorman, and S.-O. Enfors. Substrate gradients in bioreactors: Origin and consequences. *Bioproc. Eng.*, 14:281–289, 1996.
- [72] B.E. Launder and D.B. Spalding. The numerical computation of turbulent flows. *Comp. Meth. in Appl. Mech. Eng.*, 3:269, 1974.
- [73] K.C. Lee and M. Yianneskis. Turbulence properties of the impeller stream of a Rushton turbine. *AIChE J.*, 44(1):13–24, 1998.
- [74] B.P. Leonhard. A stable and accurate convective modelling procedure based on quadratic upstream interpolation. *Comp. Meth. in Appl. Mech. Eng.*, 19:59, 1979.
- [75] R.J. LeVeque. *Numerical Methods for Conservation Laws*. Birkhäuser, Zürich, 1990.
- [76] W.-M. Lu, H.-Z. Wu, and M.-Y. Ju. Effects of baffle design on the liquid mixing in an aerated stirred tank with standard Rushton turbine impellers. *Chem. Eng. Sci.*, 52 (21/22):3843–3851, 1997.
- [77] M. Lunden. Simulation of three-dimensional flow in stirred vessels. Influence of the impeller modelling and scale-up. *Chem. Eng. Comm.*, 139:79–114, 1995.
- [78] M. Lunden, O. Sternberg, and B. Andersson. Evaluation of a method for measuring mixing time using numerical simulation and experimental data. *Chem. Eng. Comm.*, 139:115–136, 1995.
- [79] M. Manikowski, S. Bodemeier, A. Lübbert, W. Bujalski, and A.W. Nienow. Measurement of gas and liquid flows in stirred tank reactors with multiple agitators. *Can. J. Chem. Eng.*, 72:769–781, 1994.
- [80] H. Mann, E.J. Crosby, and M. Rubinovitch. Number of cycles in circulating systems. *Chem. Eng. Sci.*, 29:761–765, 1974.
- [81] R. Mann, A. Togatorop, P.R. Senior, P. Graham, and R.B. Edwards. Evaluating mixing in stirred reactors by 3-d visualization: Partial segregation for dual-feed semi-batch operation. *Trans IChemE*, 75 (A):755–762, 1997.
- [82] K. Mauch. *Rechnerunterstützter Entwurf und Analyse metaboler Netzwerke am Beispiel der Hefe Saccharomyces cerevisiae*. Dissertation, Universität Stuttgart, in Vorbereitung.
- [83] K. Mauch, S. Arnold, and M. Reuss. Dynamic sensitivity analysis for metabolic systems. *Chem. Eng. Sci.*, 52:2589–2598, 1997.

- [84] B. Mayr, P. Horvat, E. Nagy, and A. Moser. Mixing-models applied to industrial batch bioreactors. *Bioproc. Eng.*, 9:1–12, 1993.
- [85] G. Micale, A. Brucato, F. Grisafi, and M. Ciofalo. Prediction of flow fields in a dual-impeller stirred vessel. *AIChE J.*, 45(3):445–464, 1999.
- [86] J.C. Middleton, F. Pierce, and P.M. Lynch. Computation of flow fields and complex reaction yield in turbulent stirred reactors and comparison with experimental data. *Chem. Eng. Res. Des.*, 64:18–22, 1986.
- [87] M. Millies and D. Mewes. Phasengrenzflächen in Blasenströmungen – Teil 1: Blasensäulen. *Chem.-Ing.-Tech.*, 68:660–669, 1996.
- [88] J. Moes. *Untersuchung von Mischphänomenen mit Hilfe von Bacillus subtilis*. Dissertation, ETH Zürich, 1985.
- [89] J. Moes, M. Griot, J. Keller, E. Heinzle, I.J. Dunn, and J.R. Bourne. A microbial culture with oxygen-sensitive product distribution as a potential tool for characterizing bioreactor oxygen transport. *Biotech. Bioeng.*, 27:482–489, 1985.
- [90] K. Morud and B.H. Hjertager. Computational fluid dynamics simulation of bioreactors. In U. Mortensen and H. Noorman, editors, *Bioreactor Performance*. The Biotechnology Research Foundation, IDEON, S-22370 Lund, Sweden, 1993.
- [91] I. Naude, C. Xuereb, and J. Bertrand. Direct prediction of the flows induced by a propeller in an agitated vessel using an unstructured mesh. *Can. J. Chem. Eng.*, 76:631–640, 1998.
- [92] N. Neuss. A new sparse matrix storage method for adaptive solving of large systems of reaction-diffusion-transport equations. In Keil, Mackens, Voß, and Werther, editors, *Scientific Computing in Chemical Engineering II*, pages 175–182. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1999.
- [93] K. Ng, N.J. Fentiman, K.C. Lee, and M. Yianneskis. Assessment of sliding mesh CFD-predictions and LDA-measurements of the flow in a tank stirred by a Rushton impeller. *Trans IChemE*, 76(A):737–747, 1998.
- [94] A. Nienow. Stirred tank bioreactors. In M. Berovič, editor, *Bioprocess engineering course, Island of Brac, Croatia, Sep 27 - Oct 2*. National Institute of Chemistry, 1998.
- [95] A.W. Nienow. Gas-liquid mixing studies: A comparison of Rushton turbines with some modern impellers. *Trans IChemE*, 74(A):417–423, 1996.
- [96] B. Noll. *Numerische Strömungsmechanik*. Springer-Verlag, 1993.

- [97] H. Noorman. Bioreactor performance on 30 m³ scale: Verification of a scale-down/CFD approach. Technical report, Institutet for Bioteknologi, Danmarks Tekniske Hojskole, Lyngby, Dänemark, 1993.
- [98] H. Noorman, B.J. Hjertager, K. Morud, C. Trägårdh, S.-O. Enfors, G. Larsson, and M. Törnkvist. Measurement and computational fluid dynamics simulation of *Saccharomyces cerevisiae* production in a 30 m³ stirred tank reactor. In U. Mortensen and H. Noorman, editors, *Bioreactor Performance*. The Biotechnology Research Foundation, IDEON, S-22370 Lund, Sweden, 1993.
- [99] N.M.G. Oosterhuis and N.W.F. Kossen. Dissolved oxygen profiles in a production scale bioreactor. *Biotech. Bioeng.*, 26:546–550, 1984.
- [100] S.V. Patankar. *Numerical Heat Transfer and Fluid Flow*. Mc Graw-Hill, New York, 1980.
- [101] J. Prochazka and J. Landau. *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 26:2961, 1961.
- [102] F. Ragot and M. Reuss. A multi-phase compartment-model for stirred tank bioreactors incorporating mass transfer and mixing. In M. Reuss, H. Chmiel, E.D. Gilles, and H.J. Knackmuss, editors, *Biochemical Engineering - Stuttgart*, pages 184–187. G. Fischer, 1990.
- [103] V.V. Ranade. An efficient computational model for simulating flow in stirred vessels: A case of Rushton turbine. *Chem. Eng. Sci.*, 52(24):4473–4484, 1997.
- [104] V.V. Ranade and V.R. Deshpande. Gas-liquid flow in stirred reactors: Trailing vortices and gas accumulation behind impeller blades. *Chem. Eng. Sci.*, 54:2305–2315, 1999.
- [105] V.V. Ranade and S.M.S. Dommeti. Computational snapshot of flow generated by axial impellers in baffled stirred vessels. *Trans IChemE*, 74(A):476–484, 1996.
- [106] V.V. Ranade and J.B. Joshi. Flow generated by pitched blade turbines. *Chem. Eng. Comm.*, 81:197, 1989.
- [107] V.V. Ranade and H.E.A. van den Akker. A computational snapshot of gas-liquid flow in baffled stirred reactors. *Chem. Eng. Sci.*, 49:5175–5192, 1994.
- [108] M. Reuss and R. Bajpai. Stirred tank models. In H.-J. Rehm and G. Reed, editors, *Biotechnology, Vol. 4: Measuring, Modelling and Control*, pages 299–348. VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1991.
- [109] M. Reuss and M. Jenne. Compartment Models. In U. Mortensen and H. Noorman, editors, *Bioreactor Performance*, pages 63–77. The Biotechnology Research Foundation, IDEON, Lund, Sweden, 1993.

- [110] J. Revstedt. *On the Modelling of Turbulent Flow and Mixing in Stirred Reactors*. PhD thesis, Lund Institute of Technology, Schweden, 1999.
- [111] J. Revstedt, L. Fuchs, and C. Trägårdh. Large eddy simulations of the turbulent flow in a stirred reactor. *Chem. Eng. Sci.*, 53(24):4041–4053, 1998.
- [112] K. Van't Riet and J. Tramper. *Basic Bioreactor Design*. Marcel Dekker, New York, 1991.
- [113] M. Rizzi, M. Baltes, U. Theobald, and M. Reuss. In vivo analysis of metabolic dynamics in *Saccharomyces cerevisiae*: II. Mathematical model. *Biotech. Bioeng.*, 55:592–608, 1997.
- [114] M. Rizzi, U. Theobald, E. Querfurth, T. Rohrhirsch, M. Baltes, and M. Reuss. In vivo investigations of Glucose transport in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biotech. Bioeng.*, 49:316–327, 1996.
- [115] P.L. Roe. Some contributions to the modeling of discontinuous flows. *Lect. Notes Appl. Math.*, 22:163–193, 1985.
- [116] I. Rousar and H.E.A. van den Akker. LDA measurements of liquid velocities in sparged agitated tanks with single and multiple Rushton turbines. In *Proc. 8th European Conf. on Mixing, Cambridge, UK, September 21-23*, pages 89–96. IFAC Publications, 1994.
- [117] K. Rutherford, K.C. Lee, S.M.S. Mahmoudi, and M. Yianneskis. Hydrodynamic characteristics of dual Rushton impeller stirred vessels. *AIChE J.*, 42(2):332–346, 1996.
- [118] M. Schäfer, M. Höfken, and F. Durst. Detailed LDV measurements for visualization of the flow field within a stirred tank reactor equipped with a Rushton turbine. *Trans IChemE*, 75(A):279, 1997.
- [119] M. Schäfer, M. Yianneskis, P. Wächter, and F. Durst. Trailing vortices around a 45° pitched-blade impeller. *AIChE J.*, 44(6):1233–1246, 1998.
- [120] S.J. Shiue and C.W. Wong. *Canad. J. Chem. Eng.*, 62:602, 1984.
- [121] C.C. Sinclair and D.E. Brown. Effect of incomplete mixing on the analysis of the static behaviour of continuous cultures. *Biotech. Bioeng.*, 12:1001–1017, 1970.
- [122] V. Singh, R. Fuchs, and A. Constandinidis. A new method for fermentor scale up incorporating both mixing and mass transfer effects. Part I: Theoretical basis. In C.S. Ho and J.Y. Oldshue, editors, *Biotechnology Processes: Scale up and Mixing*, pages 200–214. AIChE, 1987.
- [123] F.G. Smith III. A model of transient mixing in a stirred tank. *Chem. Eng. Sci.*, 52(9):1459–1478, 1997.

- [124] J.M. Smith. Dispersion of gases in liquids. In J.J. Ulbrecht and G.K. Patterson, editors, *Mixing of Liquids by Mechanical Agitation*, pages 139–202. Gordon and Breach, New York, 1985.
- [125] J.M. Smith, M.M.C.G. Warmoeskerken, and E. Zeef. Flow conditions in vessels dispersing gases in liquids with multiple impellers. In C.S. Ho and J.Y. Oldshue, editors, *Biotechnology Progress: Scale-up and Mixing*, pages 107–115. AIChE, New York, 1987.
- [126] A. Sokolichin, G. Eigenberger, A. Lapin, and A. Lübbert. Dynamic numerical simulation of gas-liquid two-phase flows: Euler-Euler versus Euler-Lagrange. *Chem. Eng. Sci.*, 52:611–626, 1997.
- [127] D.B. Spalding. A novel finite-difference formulation for differential expressions involving both first and second derivatives. *Int. J. Num. Methods Eng.*, 4:551, 1972.
- [128] Mukataka Sukekuni, Katoaka Hiroshi, and Takahashi Joji. Circulation time and degree of fluid exchange between upper and lower circulation regions in a stirred vessel with a dual impeller. *J. Ferment. Technol.*, 59:303–307, 1981.
- [129] G.B. Tatterson. *Fluid Mixing and Gas Dispersion in Agitated Tanks*. McGraw-Hill, 1991.
- [130] H. Teves. Untersuchung einer reduzierten Modellstruktur für den Rührkesselreaktor am Beispiel der Fermentation der Backhefe *Saccharomyces cerevisiae*. Diplomarbeit, IBVT, Universität Stuttgart, 1995.
- [131] U. Theobald, W. Mailinger, M. Baltes, M. Rizzi, and M. Reuss. In vivo analysis of metabolic dynamics in *Saccharomyces cerevisiae*: I. Experimental observations. *Biotech. Bioeng.*, 55:305–316, 1997.
- [132] C. Trägårdh. A hydrodynamic model for the simulation of an aerated agitated fed-batch fermentation. In *Bioreactor Fluid Dynamics*, pages 117–134. Elsevier Applied Science Publ., 1988.
- [133] H. van der Vorst. Bi-CGSTAB: A fast and smoothly converging variant of Bi-CG for the solution of nonsymmetric linear systems. *SIAM J. Sci. Stat. Comput.*, 13:631–644, 1992.
- [134] J.M.T. Vasconcelos, S.S. Alves, and J.M. Barata. Mixing in gas-liquid contactors agitated by multiple turbines. *Chem. Eng. Sci.*, 50 (14):2343–2354, 1995.
- [135] J.M.T. Vasconcelos, S.S. Alves, A.W. Nienow, and W. Bujalski. Scale-up of mixing in gassed multi-turbine agitated tanks. *Can. J. Chem. Eng.*, 76:398–404, 1998.
- [136] S. Vaseghi, A. Baumeister, M. Baltes, M. Rizzi, and M. Reuss. In-vivo dynamics of the pentose-phosphate pathway in *Saccharomyces cerevisiae*. *Metabolic Engineering*, 1:128–140, 1999.

- [137] R.M. Voncken, D.B. Holmes, and H.W. den Hartog. Fluid flow in turbine stirred, baffled tanks. II. Dispersion during circulation. *Chem. Eng. Sci.*, 19:209–213, 1964.
- [138] P. Vrabel, R.G.J.M. van der Lans, Y.Q. Cui, and K.C.A.M. Luyben. Compartment model approach: Mixing in large scale aerated reactors with multiple impellers. *Chem. Eng. Res. Des.*, 77 (A4):291–302, 1999.
- [139] P. Vrabel, R.G.J.M. van der Lans, K.C.A.M. Luyben, L. Boon, and A. Nienow. Mixing in large scale vessels stirred with multiple radial or radial and axial pumping up impellers: Modelling and measurements. *Chem. Eng. Sci.*, 55(23):5881–5896, 2000.
- [140] P. Vrabel, R.G.J.M. van der Lans, F.N. van der Schot, Y.Q. Cui, K.C.A.M. Luyben, B. Xu, and S.-O. Enfors. CMA: Integration of fluid dynamics and microbial kinetics in modelling of large scale fermentations. *Chem. Eng. Sci.*, 2000. submitted for publication.
- [141] K. Wechsler, M. Breuer, and F. Durst. Steady and unsteady computations of turbulent flows induced by a 4/45° pitched-blade impeller. *J. Fluids Eng.*, 121:318–329, 1999.
- [142] H. Wu and G. Patterson. Laser-Doppler measurements of turbulent-flow parameters in a stirred mixer. *Chem. Eng. Sci.*, 44 (A10):2207–2221, 1989.
- [143] B. Xu, M. Jahic, and S.-O. Enfors. Modeling of overflow metabolism in batch and fed-batch cultures of *Escherichia coli*. *Biotechnol. Prog.*, 15:81–90, 1999.
- [144] G. Zhou and S.M. Kresta. Distribution of energy between convective and turbulent flow for three frequently used impellers. *Trans IChemE*, 74(A):379–389, 1996.
- [145] G. Zhou and S.M. Kresta. Correlation of mean drop size and minimum drop size with the turbulence energy dissipation and the flow in an agitated tank. *Chem. Eng. Sci.*, 53 (11):2063–2079, 1998.