

## **Izmeklētas uz modeli bāzētas substrāta piebarošanas ātruma kontroles sistēmas ar prognozi izstrāde rekombinantu un ne-rekombinantu mikroorganismu fermentācijas procesu produktivitātes uzlabošanai**

Projekta vienošanās Nr. 1.1.1.2/16/I/001

Pētniecības pieteikuma Nr. 1.1.1.2/VIAA/1/16/186

Darbības programma "Izaugsme un nodarbinātība"

Aktivitāte 1.1.1.2. "Pēcdoktorantūras pētniecības atbalsts"

### **Projekta progressa pārskats par periodu 01.01.2018. – 31.03.2018.**

#### **Pabeigta projekta aktivitāte:**

Nr. 1. Mērķa produkta uzkrāšanās modelēšana, kas satur sekojošas apakšaktivitātes:

- Kultivēšanas procesu matemātisko modeļu sastādīšana.
- Kultivēšanas procesu matemātisko modeļu programmēšana *Matlab*.
- Kultivēšanas procesu simulācijas un to salīdzināšana ar eksperimentālajiem datiem.
- Modeļu piemeklēšana procesu parametru novērtēšanai tiešsaistes režīmā.

#### **Uzsākta projekta aktivitāte:**

Nr. 2. Uz modeli bāzētas izmeklētas tiešsaistes sistēmas izveidošana, kas satur sekojošas apakšaktivitātes:

- Uz modeli bāzētu izmeklētu kontroles algoritmu izraudzīšanās.
- Uz modeli bāzētu izmeklētu kontroles algoritmu programmēšana *Matlab*.
- Uz modeli bāzētu izmeklētu kontroles algoritmu integrēšana bioreaktora kontroles sistēmā.
- Eksperimentālo datu analīze (modeļa un modeļa parametru re-identifikācija, kontroles sistēmas noskaņošana).

#### **Veiktas sekojošas projekta darbības:**

- Turpināts darbs mobilitātes brauciena ietvaros pie ārzemju sadarbības partnera (Kauņas Tehnoloģiju Universitāte, Biotehnoloģisko procesu kontroles grupa).

#### **Mērķa produkta uzkrāšanās modelēšana**

Kultivēšanas procesu matemātisko modeļu sastādīšana.

Izraudzījās mehānistisku matemātisko modeļu, kas balstās uz ieejošā un izejošā oglekļa masas līdzsvaru. Izmantota *Luedeking-Piret* tipa kinētiskā sakarība produkta uzkrāšanās modelēšanai. Kultivēšanas procesu matemātisko modeļu programmēšana *Matlab*. Veikta matemātisko modeļu programmēšana *Matlab* R2017b.

Kultivēšanas procesu simulācijas un to salīdzināšana ar eksperimentālajiem datiem. Ar zināmu precizitāti simulēti *P. pastoris* un *S. cerevisiae* kultivēšanas procesi.

Modeļu piemeklēšana procesu parametru novērtēšanai tiešsaistes režīmā. Veikta zināma apjoma literatūras analīze par pielietojamajām *P. pastoris* un *S. cerevisiae* fermentācijas procesu parametru novērtēšanas metodēm tiešsaistes režīmā.

**Biomasa koncentrācijas novērtēšana.** Visos aerobos kultivēšanas procesos biomasas koncentrāciju var saistīt ar skābekļa uzņemšanas ātrumu (OUR) un oglekļa dioksīda izdalīšanās ātrumu (CPR) pēc *Luedeking-Piret* tipa saistības. Analogiski biomasas koncentrāciju var saistīt ar bāzes uzņemšanu līdz ar pH kontroli. Apvienojot datu ģenerētās metodes ar sensoru metodēm (piem., gaismas izkliedes sensors, dzīvotspējīgo šūnu daudzuma novērtēšanas sensors – elektriskās caur-spiešanās princips), biomasas koncentrācijas novērtēšanai ar labiem panākumiem var izmantot vienkāršu, daudzu-mainīgo regresijas vienādojumu (Galvanauskas V. et al., *Process Control and Quality*, Vol.11, No.2, 119-124, 1998; Jenzsch M. et al., *Bioprocess Biosyst Eng* (2006) 29: 19–27).

**Substrātu koncentrācijas novērtēšana.** Substrātu (glicerīna, metanola un glikozes) kvalitatīvai novērtēšanai tiešsaistē var izmantot universālu substrāta padeves impulsu ietekmes uz  $pO_2$  izvērtēšanu (Henes B. Et al., *Journal of Biotechnology* 132 (2007) 118–126; Schaepe S. et al. *Journal of Biotechnology* 192 (2014) 146–153). Šīs metodes pielietojumu limitē putu dzēsēja pievienošana, jo tai ir ietekme uz  $pO_2$  signālu, alternatīva ir lietot mehāniskos putu dzēsējus, kā piemēram – rotējošs disks.

Elpošanas koeficients (RQ) pielietojams substrāta līmeņa kvalitatīvai novērtēšanai (Aiba S. et al., *Biotechn. Bioeng.* - 1976. - Vol. 18. - p. 1001-1016.; Whaite P. et al., *Biotechnology and Bioengineering* -1978. - Vol. 20. - p. 1459-1463; Sakato K. et al., *Biotechnology and Bioengineering* - 1992. - Vol. 40. - p. 904-912.).

Apkopota informācija par sensoriem, kas nosaka substrāta koncentrāciju tiešsaistē vai ar nelielu laika novirzi (*at-line* novietoti sensori): metanolam (\* Raven Methanol Sensor, [www.ravenbiotech.com](http://www.ravenbiotech.com), sensors ievietojams kultūrā; \* BCP-EtOH Analyzer, [www.bluesens.com](http://www.bluesens.com), mērījums izejošajās gāzēs), glikozei (\* BioPAT® Trace, *at-line* mērījums, [www.sartorius.com](http://www.sartorius.com); \* BioProfile 300 B, *at-line* analīzes, [www.novabio.us](http://www.novabio.us)), glicerīnam (\* BioProfile 300 B, *at-line* analīzes, [www.novabio.us](http://www.novabio.us)).

### Uz modeli bāzētas izmeklētas tiešsaistes sistēmas izveidošana

Uz modeli bāzētu izmeklētu kontroles algoritmu izraudzīšanās. Analizēta literatūra par uz modeli bāzētām fermentācijas procesu kontroles sistēmām – specifiski analizējot uz modeli bāzētas kontroles metodes ar prognozi (*Kuprijanov A. et al., Biosystems and Information Technology* 2 (2013) 26; *Sakato, K., et al., Bioeng.* 40 (1992) 904; *Hosobuchi M. et al., Bio-technol. Bioeng.,* 42 (1993) 815; *Weuster-Botz, D. et al., Chem. Eng. Technol.* 17 (1994) 131).

### Projekta realizācija

Sagatavotas un iesniegtas konferenču tēzes dalībai 12. Eiropas Bioķīmisko Inženierzinātņu Simpozijā, kas no 9.-12. septembrim norisināsies Lisabonā, Portugālē.

Mobilitātes ietvaros strādāja pie 1. aktivitātes uzdevumu izpildes. Izraudzījās mehānistisku matemātisko modeli, kas balstās uz ieejošā un izejošā oglekļa masas līdzsvaru. Modelis programmēts *Matlab* vidē. Simulēts *P. pastoris* glicerīna/metanola piebarošanas process un apspriesta modeļa papildināšana *P. pastoris* GS115 rekombinantā proteīna un *S. cerevisiae* DY 7221 biomasas akumulēšanās modelēšanai. Balstoties uz literatūrā sastopamo piemēru (Barrigon J.M. et al., *Biotechnology and Bioengineering*, Vol. 112, No. 6, 2015), veica mehānistiskā modeļa papildināšanu ar mērķa produkta uzkrāšanās modeli. Apspriesta tālāka modeļa integrācija 2. aktivitātes ietvaros izstrādājamajā uz modeli bāzētajā kontroles sistēmā ar prognozi (MPC) un apspriesta plānotās sistēmas koncepcija. Realizēta apmācība, kā individuālas konsultācijas un praktiskais darbs ar Prof. Dr. Vitautu Galvanausku, kas skāra specifisku

modelēšanas datu analīzi un izraudzīto modeļu programmēšanu *Matlab*. Tika analizēta zinātniskā literatūra un gatavota uz modeli bāzētas kontroles sistēmas izstrādes metodoloģija. Pabeigtas 1. aktivitātē plānotā metodika un modelēšanas programmas.

**Projekta īstenošanas vietas –**

- Latvijas Valsts Koksnes Ķīmijas Institūts (LV KĶI), Dzērbenes iela 27, Rīga, LATVIJA, LV-1006 (<http://www.kki.lv>, [koks@edi.lv](mailto:koks@edi.lv)).
- Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs (LV BMC), Rātsupītes iela 1, Rīga, LATVIJA, LV-1067 (<http://biomed.lu.lv/>, [bmc@biomed.lu.lv](mailto:bmc@biomed.lu.lv)).
- Kauņas Tehnoloģiju Universitāte (KTU), K. Donelaičio g. 73, Kauņa, LIETUVA, LT-44249 (<https://ktu.edu/>, [ktu@ktu.lt](mailto:ktu@ktu.lt)).

**Plānotais kopējais projekta īstenošanas ilgums – 36 mēneši.**

**Projekta realizētājs:** Dr.Sc.Ing. Oskars Grīgs ([oskars.grigs@edu.rtu.lv](mailto:oskars.grigs@edu.rtu.lv))

**Institūcijas atbildīgā persona par pētniecības pieteikuma zinātnisko pētījumu:**

Dr.Sc.Ing. Juris Vanags ([btc@edi.lv](mailto:btc@edi.lv))

**Projekta vadītājs:** Dr.Sc.Ing. Uģis Cābulis ([cabulis@edi.lv](mailto:cabulis@edi.lv)).

**Projekts uzsākts:** 02.10.2017.

**Pārskats sagatavots:** 29.03.2018.