

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Linas
PETKEVIČIUS

Skaitinis ir simbolinis
reakcijos-difuzijos procesų
bioreaktoriuose modeliavimas

DAKTARO DISERTACIJOS SANTRAUKA

Gamtos mokslai,
informatika N 009

VILNIUS 2020

Disertacija rengta 2015–2019 metais Vilniaus universitete. Disertacijos rengimą iš dalies parėmė projektas „Kompiuterinis atvirų biologinių sistemų modeliavimas: augančios bakterijos ir mikroreaktoriai“, finansuojamas Lietuvos mokslo tarybos (Mokslininkų grupių projektai) lėšų (projekto Nr. S-MIP-17-98) ir LMT stipendija P-DAP-19-337.

Mokslinis vadovas – prof. dr. Romas Baronas (Vilniaus universitetas, gamtos mokslai, informatika – N 009).

Gynimo taryba:

Pirmininkė – prof. dr. Olga Kurasova (Vilniaus universitetas, gamtos mokslai, informatika – N 009).

Nariai:

prof. habil. dr. Gintautas Dzemyda (Vilniaus universitetas, gamtos mokslai, informatika – N 009),

prof. dr. Dalius Navakauskas (Vilniaus Gedimino technikos universitetas, technologijos mokslai, informatikos inžinerija – T 007),

prof. habil. dr. Minvydas Ragulskis (Kauno technologijos universitetas, gamtos mokslai, informatika – N 009),

prof. dr. Tautgirdas Ruzgas (Malmės universitetas, Švedija, gamtos mokslai, biochemija – N 004).

Disertacija ginama viešame Gynimo tarybos posėdyje 2020 m. birželio mėn. 22 d. 10 val. Vilniaus universiteto Matematikos ir informatikos fakulteto informatikos instituto 211 auditorijoje. Adresas: Didlaukio g. 47, LT-08303 Vilnius, Lietuva. Disertacijos santrauka išsiuntinėta 2020 m. gegužės 22 d.

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto bibliotekoje, Vilniaus universiteto interneto svetainėje adresu: www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius.

VILNIUS UNIVERSITY

Linas
PETKEVIČIUS

Numerical and Symbolic Modeling of Reaction-Diffusion Processes in Bioreactors

SUMMARY OF DOCTORAL DISSERTATION

Natural Sciences,
Informatics N 009

VILNIUS 2020

This dissertation was written between 2015 and 2019 at Vilnius University. Doctoral dissertation preparation was partially funded by the Research Council of Lithuania (Researcher groups projects Grant), project „Computational modelling of open biological systems: bacteria grow and microreactors“ (Grant No. S-MIP-17-98), and scholarship given by Research Council of Lithuania (No. P-DAP-19-337).

Academic supervisor: – **Prof. Dr. Romas Baronas** (Vilnius University, Natural sciences, Informatics – N 009).

Dissertation Defence Panel:

Chairman: – **Prof. Dr. Olga Kurasova** (Vilnius University, Natural Sciences, Informatics– N 009).

Members:

Prof. Habil. Dr. Gintautas Dzemyda (Vilnius University, Natural Sciences, Informatics – N 009),

Prof. Dr. Dalius Navakauskas (Vilnius Gediminas Technical University, Technology Sciences, Informatics Engineering – T 007),

Prof. Habil. Dr. Minvydas Ragulskis (Kaunas University of Technology, Natural Sciences, Informatics – N 009),

Prof. Dr. Tautgirdas Ruzgas (Malmo University, Sweden, Natural Sciences, Biochemistry – N 004).

The dissertation shall be defended at a public meeting of the Dissertation Defence Panel at 10:00 a. m. on the 22nd of June, 2020 in the auditorium 211 of the Institute of Computer Science of Vilnius University. Address: Didlaukio str. 47, LT-08303 Vilnius, Lithuania. The text of this dissertation can be accessed at the Library of Vilnius University, as well as on the website of Vilnius University: www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius

Įvadas

Tiriamoji problema ir jos aktualumas

Cheminės reakcijos supa mus visus įvairiose gyvenimo situacijose. Vis dėlto medžiagos nepradeda sąveikauti viena su kita ir cheminės reakcijos prasideda tik tada, jei visos būtinos sąlygos yra įvykdytos. Įvairių sričių, tarp jų chemijos, aplinkos, maisto ir farmacijos, pramonei, norint paspartinti chemines reakcijas, reikia specialių medžiagų, vadinamų fermentais. Pats įgalinimo / spartinimo procesas vadinamas katalizės procesu. Pastaraisiais metais pasirodė reikšmingų taikymų, pavyzdžiui, atrastas fermentas, skaidantis plastiką [40, 60]. Bioreaktoriai (speciali aplinka / įrenginys) atlieka svarbų fermentų panaudojimo vaidmenį, į save talpindami / imobilizuodami fermentą [22, 48, 56].

Disertacijoje nagrinėjami bioreaktoriai, sudaryti iš mažų mikrobioreaktorių. Praktikoje jie naudojami, nes yra patikimi ir nebrangūs, bei taikomi įvairiose chemijos, aplinkos, maisto ir farmacijos pramonės šakose [22, 48, 56].

Mikroreaktoriais grįstos bioreaktorių sistemos pastaruojų metu taip pat sulaukė mokslininkų dėmesio – tiriamas tokių sistemų efektyvumas [10, 12, 13]. Vis dėlto mokslinėje literatūroje paprastai nagrinėjami matematiniai modeliai gerokai supaprastinami – laikoma, jog reakcijos dalis yra tiesinė.

2015–2018 m. Vilniaus universiteto Gyvybės mokslų centre atlikti eksperimentai su mikrokatalizatoriais, kurių metu buvo naudojama nespecifinė gliukozės dehidrogenazė (GDH) ir deguonį redukuojanti lakazė (LAC) [42, 43]. Minėtų eksperimentų metu, pasitelkus laisvuosius elektronus, buvo sukonstruota tokia sistema, kuri per anglies / aukso nanovamzdelius sujungia skirtingas

nepriklausomas chemines reakcijas. Vienas pagrindinių disertacijos uždavinių – pasiūlyti matematinį modelį bei kompiuterinę modelio realizaciją tokiai sistemai.

Tyrimo objektas, darbo tikslas ir uždaviniai

Šios disertacijos tyrimo objektas – matematiniai ir kompiuteriniai bioreaktorių cheminės kinetikos modeliai, aprašantys cheminę kinetiką bioreaktoriuose, grįstuose mikrobioreaktoriais.

Šio darbo tikslas yra tinkamai imituoti ir optimizuoti mikrobioreaktoriais grįstas bioreaktorių sistemas, pasiūlant originalius taikomuosius matematinius ir kompiuterinius modelius.

Tyrimo tikslui pasiekti keliami tokie uždaviniai:

1. Apibendrinti esamus bioreaktorių matematinius modelius.
2. Pasiūlyti matematinį ir kompiuterinį mikrobioreaktorių, kurių pagrindą sudaro anglies nanovamzdeliai, modelį.
3. Pasiūlyti algoritmą, grįstą homotopijos perturbacijos metodu, apytiksliai analiziniais sprendimams rasti anksčiau nenagrinėtiems modeliams, įvertinti aproksimacijų tikslumą dviejų sluoksnių biokatalizės sistemose.
4. Sukurti skaitinį modelį daugiakriteriniam optimizavimo uždaviniui, kuris leidžia ieškoti optimalių bioreaktorių konfigūracijų.
5. Išanalizuoti atvirų ir uždarų bioreaktorių sistemas pasiūlytais matematiniais ir skaitiniais modeliais.

Tyrimo metodai

Disertacijoje naudojame skaitinius metodus (baigtinių skirtumų metodas) iš matematinio modeliavimo teorijos, perturbacijos metodus iš aproksimacijos teorijos, lygiagretinimo analizę iš

lygiagrečiau skaičiavimo teorijos, daugiataksių optimizavimą ieškant Pareto fronto metodų iš optimizacijos teorijos.

Darbo naujumas ir praktinė jo vertė

Šiame darbe aprašyto tyrimo rezultatai leidžia efektyviau kurti bioreaktorių jų projektavimo stadijoje. Disertacijoje pateiktos substrato koncentracijos pasiskirstymo analizinės aproksimacijos ribiniais atvejais. Analizinės aproksimacijos leidžia nagrinėti sistemos savybes išreikštiniu pavidalu. Naudojant sukurtas programas galima modeliuoti mikrobioreaktorių veikimą, sistemos laikinio efektyvumo ir išėigos faktorių priklausomybes nuo įvairių parametrų.

Dalis doktorantūros metu gautų rezultatų panaudoti įgyvendinant projektą „Atvirų biologinių sistemų skaičiavimas: bakterijos auga ir mikoreaktoriai“, finansuotą dotacijos projekto Nr. S-MIP-17-98 (Lietuvos mokslo taryba, mokslininkų grupių projektai). Mokslinis naujumas ir jo svarba:

1. Mikrobioreaktorių matematinis modelis, atsižvelgiantis į papildomus mikrobioreaktoriaus sluoksnius ir pradines bei kraštines sąlygas.
2. Mikoreaktoriaus su anglies nanovamzdeliais matematinis modelis.
3. Homotopijos perturbacijos metodo apribojimai ir pateiktos naudojimo rekomendacijos.
4. Kompiuterinis modelis daugiakriteriniam optimizavimui ieškant optimalių mikrobioreaktorių konfigūracijų.
5. Išgautos naujos žinios apie bioreaktorių parametrus, su kuriais didėja nagrinėtų sistemų laikinis efektyvumas.

Ginamieji teiginiai

1. Pasiūlytas trijų sluoksnių matematinis modelis gali būti sėkmingai taikomas modeliuojant cheminę kinetiką mikroreaktoriuose su anglies nanovamzdeliais.
2. Prie didelio laiko uždaros sistemos bioreaktorių laikinis efektyvumo koeficientas artėja prie atviros sistemos laikinio efektyvumo koeficiento.
3. Analizinės aproksimacijos, gautos homotopijos perturbacijos metodu, ribiniams atvejams yra teisingos tik tada, jei metodo „mažas“ parametras patenka į konvergavimo sritį. Skirtingoms bioreaktoriaus konfigūracijoms būtinas skirtingas pradinis lygties ištiesinimas, norint gauti tikslias aproksimacijas.
4. Bioreaktoriaus, grįsto nesąveikaujančiais mikrobioreaktoriais, cheminė kinetika gali būti sėkmingai modeliuojama, vienos dimensijos erdvėje nagrinėjant vienetinį mikrobioreaktorių su išoriniu (difuzijos) sluoksniu.

Rezultatų aprobavimas

Trys straipsniai paskelbti žurnaluose su citavimo indeksu *Clarivate Analytics Web of Knowledge* duomenų bazėje (WoS) [A1], [A3], [A4], ketvirtasis rankraštis [A2] yra recenzavimo stadijoje, viena publikacija išleista periodiniame, recenzuojamame žurnale [A5]. Pagrindiniai disertacijos rezultatai, paskelbti mokslo žurnaluose, apima skaitinę modelių analizę bei simbolinius modelių sprendimus ir analizę įvairiais pjūviais. Rezultatai taip pat publikuoti tarptautinių konferencijų darbuose [A6–A9].

1. Matematinis cheminės kinetikos bioreaktoriuose modeliavimas

1.1. Bioreaktoriai

Bioreaktorių pradžia yra laikoma 1944 metai, kai De Beze ir Lybmanas mielių gamybai panaudojo pirmąją didelę fermentų talpyklą. 1950 m. Monodas, Novickis ir Šilardas sukūrė nuolat maišomą talpyklą – (bio)reaktorių koncepciją [38, 39]. Ši koncepcija tapo labai populiari ir iki šiol taikoma pramoniniuose tyrimuose.

Ilgą laiką medžiagos buvo maišomos reaktoriuose, taip gaminant produktą. 1974 m. buvo pristatyti mikrobioreaktorių (granulių) pagrindu sukurti bioreaktoriai [58]. Nauja sistema susidarė iš talpykloje patalpintų mikrobioreaktorių (dažniausiai katalizatorių), kurie įgalina produkto gamybą. Nuolat maišomi bioreaktoriai iki šiol atlieka svarbų vaidmenį, jie naudojami kintiniams tyrimams, lengvai galima tirti temperatūros, katalizatoriaus dalelių savybes ir kitų parametrų įtaką [58]. Prie nuolatinio maišymo cheminiai procesai nusistovi, todėl įmanoma nagrinėti supaprastintą cheminių reakcijų grandinę [2, 52]. Tokios sistemos paprastai grindžiamos fermentais (pavienių arba daugelio), ląstelėmis (pvz., bakterijos), ląstelių organizmais arba audiniais [19].

1.1.1. Nuolat pildomi ir maišomi reaktoriai

Nuolat pildomų ir maišomų reaktorių kinetika kartais vadinama „juodosios dėžės“ modeliu, nes visos reakcijos yra sujungiamos į vieną bendrą reakciją [35]. Tipiškos lygtys, apibūdinančios „juodosios dėžės“ modelius, yra labai panašios į fermentinę ki-

netiką. Tiek fermentinei, tiek šio reaktoriaus kinetikai būdinga tai, kad vienoje reakcijoje dažnai yra vienas substratas ir vienas produktas.

1.1.2. Nuolat maišomi uždari reaktoriai

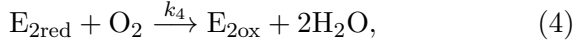
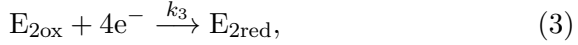
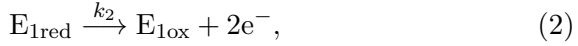
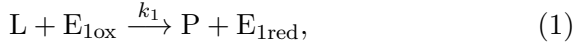
Nuolat maišomi uždari reaktoriai nėra pildomi, jų pranašumas yra jų paprastumas ir universalumas [17]. Skirtingai nei nuolat pildomuose bioreaktoriuose, nepildomuose nėra nuolat papildoma substratu. Tokioje talpykloje nuolat maišant į sistemą neįleidžiamas naujas substratas, todėl ji žinoma kaip uždara sistema.

1.1.3. Mikrobioreaktoriai su anglies nanovamzdeliais

Neseniai atlikti eksperimentai pademonstravo mikroreaktorių (dirbtinių katalizatorių) su anglies nanovamzdeliais koncepciją ir veikimą [42, 43]. Eksperimentuose sukonstruotos dirbtinės (gamtoje nesutinkamos) cheminės reakcijos, demonstruojančios laisvųjų elektronų sujungimo mechanizmą. Nespecifinė gliukozės dehidrogenazė (GDH) ir deguonį redukuojanti lakazė (LAC) buvo sujungtos per anglies nanovamzdelius arba aukso nanodaleles, cheminius procesus įgalinant laisvųjų elektronų pernašą. Sistema parodė veiksmingą angliavandenių vertimą į produktą be tarpinių medžiagų.

Modeliuodami tokią sistemą atsižvelgiame į šias biochemines

reakcijas, vykstančias mikroreaktoriuje:



čia L – laktozė, O_2 – deguonis, H_2O – vanduo, $E_{i,\text{ox}}$ ir $E_{i,\text{red}}$ oksiduotos ir redukuotos fermentų formos E_i , $i = 1, 2$, E_1 žymi GDH, E_2 – LAC, P yra reakcijos produktas, k_1 ir k_4 yra fermentų reakcijų konstantos, o k_2 , k_3 elektronų pernašos konstantos. Laikysime, jog abu katalizuojantys procesai (1)–(2) ir (3)–(4) vyksta pagal Michaelio–Menten kinetiką.

Šiame darbe pasiūlytas tokios sistemos matematinis ir kompiuterinis modelis. Kadangi tokia sistema nauja ir nebuvo tirta, laikinio efektyvumo tyrimas, taip pat proceso trukmės tyrimas nagrinėjamas disertacijoje. Pasiūlyto modelio rezultatai palyginti su eksperimentiniais duomenimis.

1.2. Matematinis modelis

Matematinis biocheminių procesų modeliavimas laikomas svarbiu ir naudingu įrankiu įvairių medžiagų ir procesų analizei, projektavimui bei optimalių medžiagų paieškai, įskaitant fermentus, baltymus ir biokurą [26, 36, 44]. Kompiuterinis modeliavimo metodas leidžia optimizuoti mikroreaktorių konfigūracijas, žymiai sutrumpinti jų kūrimo laiką ir kainą [36, 41, 55]. Nagrinėsime sferinį mikroreaktorių, įdėtą į talpyklą su tirpalu, talpinančiu substratą. Fermentu pripildytame mikroreaktoriuje analizuosime fermentu katalizuojamą reakciją:



čia substratas (S) jungiasi prie fermento (E) ir paverčiamas produktu (P) [20, 22]. Šiame darbe mažosiomis raidėmis žymėsime dimensinius dydžius, pvz., koncentraciją $s = s(r, t)$, o didžiosiomis – bedimensius dydžius. Pavyzdžiui, r_0 – MR spindulys, atstumas nuo mikroreaktoriaus centro, metrais. Kvazistacionarumo atveju fermentų reakcijų kinetiką gerai aprašo Michaelio-Menten lygtis:

$$v(s) = \frac{V_{\max}s}{K_M + s}, \quad (6)$$

čia $s = s(r, t)$ substrato koncentracija, v – tūrinis reakcijos greitis yra funkcija nuo koncentracijos s , V_{\max} maksimalus fermento greitis, K_M Michaelio konstanta [27, 49].

1.2.1. Pagrindinės lygtys

Paprasčiausias koncentracijos pasiskirstymas mikrobioreaktoriuje yra modeliuojama antros eilės dalinių išvestinių lygtimis:

$$\frac{\partial s_m}{\partial t} = D_m \cdot \Delta s_m + \frac{V_{\max}s_m}{K_M + s_m} \quad (7)$$

čia s_m – substrato koncentracija mikrobioreaktoriuje, t – laikas, r – atstumas iki dalelės centro, D_m – medžiagos difuzijos koeficientas, K_M – Michaelio konstanta ir Δ – Laplaso operatorius sferinėse koordinatėse. Mikroreaktoriaus sritis vienmačiu atveju apibrėžiama intervale $0 < r < r_0$ [2].

Pirmoji diferencialinės lygties dalis nusako medžiagos difuziją pagal antrą Fiko dėsnį [24]. Antroji lygties dalis nusako cheminę reakciją. Ši dalis reikalinga, jei cheminė medžiaga reaguoja kaip reagentas. Pradinėse sąlygose apibrėžiamos medžiagų koncentracijos mikroreaktoriaus viduje ir išorėje:

$$s_m(r, 0) = f(r), \quad r \in \Omega, \quad s_m(r, 0) = g(r), \quad r \in \Gamma, \quad (8)$$

čia Ω – srities vidus, Γ – srities kraštas su žinomomis funkcijomis f ir g [5, 49]. Atvirose sistemose yra užrašoma taip:

$$s_m(r, 0) = 0, \quad 0 < r < r_0, \quad s_m(r, 0) = s_0, \quad r = r_0, \quad (9)$$

t. y. substrato nėra dalelės, o pastovi koncentracija tirpale ant dalelės krašto [2, 11]. Paprasčiausia kraštinė sąlyga, kai medžiagos koncentracija yra pastovi ir laikui bėgant nesikeičia $s|_{\Gamma} = \text{const}$, dažnai $s_m(r_0, t) = s_0, t > 0$.

1.2.2. Bedimensis modelis

Anksčiau aprašyta sistema turi dimensinius matavimo vienetus. Praktikoje, ypač matematiniam formulavimui, dažnai dėl paprastumo nagrinėjami bedimensiai modeliai. Apibrėžkime bedimensį modelį lygtims (7)-(9), kur dimensinis kintamasis r ir nežinoma koncentracija $s_m(r)$ yra keičiama į bedimensius dydžius:

$$R = \frac{r}{r_0}, \quad S_m = \frac{s_m}{K_M}, \quad S_0 = \frac{s_0}{K_M}, \quad T = \frac{D_m t}{r_0^2}, \quad (10)$$

čia R – bedimensis atstumas iki centro, $S_m(R)$ – bedimensė koncentracija, S_0 – bedimensė pradinė koncentracija, T – bedimensis laikas. Pagrindinės lygtys (7) bedimensėje srityje ($0 < R < 1$) tampa:

$$\frac{\partial S_m}{\partial T} = \Delta S_m - \sigma^2 \frac{S_m}{1 + S_m}, \quad (11)$$

čia $\sigma^2 = V_{\max} R_0^2 / (K_M D_{S,m})$ yra difuzijos modulis [25, 50, 56]. Difuzijos modulis σ^2 palygina reakcijos greitį (V_{\max} / K_M) su difuzija per fermentu pripildytą mikroreaktorių ($D_{S,m} / R_0^2$). Jei

$\sigma^2 \ll 1$, fermento kinetiką valdo reakcijos narys. Difuzija valdo procesą, kai $\sigma^2 \gg 1$. Kai $K_M \gg s_0$, t. y. kai reakcija elgiasi tiesiškai koncentracijos atžvilgiu ir procesas yra nusistovėjęs $\partial S_m / \partial T = 0$, žinomas analizinis sprendinys:

$$S(R) = \frac{S_0 \sinh(\sigma R)}{R \sinh(\sigma)}. \quad (12)$$

1.3. Mikroreaktorių veikimo charakteristikos

Laikinis efektyvumo faktorius apibūdina mikroreaktorių difuzijos ir reakcijų sąveiką [8, 21]. Produktas / substratas turi prasiskverbti per išorinį difuzijos sluoksnį, per poras, kad prasidėtų reakcija, todėl tikrasis greitis gali būti apribotas difuzijos greičio, kuriuo difuziniai reagentai pasiekia katalizatorių [57],

$$\eta_t = \frac{3 \int_0^{r_0} v(s_m, s(r, t)) r^2 dr}{r_0^3 v(s_0, t)}. \quad (13)$$

Laikinį efektyvumą nusistovėjęs žymėsime $\eta_o = \lim_{t \rightarrow \infty} \eta_t$. Čia η_o dar žinomas kaip bendras laikinis efektyvumo koeficientas, randamas nusistovėjęs procesui, η^* – žymimas efektyvumo koeficientas, priklausantis nuo bedimensio laiko.

Proceso trukmė yra dar viena svarbi biotechnologinių procesų savybė [28]. Biotechnologinių procesų kūrėjai dažnai siekia kuo labiau sumažinti laiko sąnaudas [53]. Proceso laikas t_h ir atitinkamas bedimensis laikas T_h – tai laikas, reikalingas visam substrato, bandymo pradžioje įpildo į reaktoriaus sistemą, fermentiniam virsmui į produktą,

$$t_h = \left\{ t : \int_0^t \int_0^{r_0} v(s_m(r, t)) r^2 dr dt = \frac{(r_1^3 - r_0^3) s_0}{3} \right\}. \quad (14)$$

1.4. Homotopijos perturbacijos metodas

Kai kurios netiesinės reakcijos-difuzijos lygtys gali būti analitiškai sprendžiamos taikant homotopijos perturbacijos metodą (HPM) [29, 32, 47].

Tarkime, turime netiesinę diferencialinę lygtį srityje Ω su nežinoma koncentracija $S = S(r)$:

$$A(S) = f(\mathbf{b}), \quad \mathbf{b} \in \Omega, \quad B(S, S_{\mathbf{b}}) = 0, \quad \mathbf{b} \in \partial\Omega, \quad (15)$$

čia A – diferencialinis operatorius, $f(\mathbf{b})$ – žinoma analitinė funkcija, B – kraštinis operatorius, $\partial\Omega$ yra srities Ω kraštas. Atskyrę $A(S)$ į tiesinę $L(S)$ ir netiesinę $N(S)$ dalis, gauname:

$$A(S) = L(S) + N(S). \quad (16)$$

Naudodami homotopijos apibrėžimą [30] sukonstruojame homotopiją su parametru ϵ taip, kad būtų tenkinama sąlyga:

$$H(u, \epsilon) = (1 - \epsilon) \cdot \underbrace{[L(u) - L(u_{\text{in}})]}_{\text{tiesinė dalis}} + \epsilon \cdot \underbrace{[A(u) - f(\mathbf{b})]}_{\text{sprendinys}} = 0. \quad (17)$$

Taigi tolygiai keičiant parametru ϵ turėtų būti užtikrintas tolygus perėjimas nuo pradinio sprendinio prie lygties (15). Parametro ϵ kitimas nuo 0 iki 1 daro įtaką S transformacijai iš $u_{\text{in}}(r)$ į $u(r)$. Kai parametro $\epsilon > 0$ reikšmė yra maža, jis dažnai laikomas mažuoju parametru ir tada sprendinys, pagal klasikinę perturbavimo techniką, gali būti parašytas kaip ϵ laipsnių seka $u = u(r) = \sum_{i=0}^{\infty} u_i(r)\epsilon^i$. Kai vietoje ϵ įstatome vienetą ($\epsilon = 1$), turėtume gauti lygties sprendinį (15)

$$S(r) = S = \lim_{\epsilon \rightarrow 1} \sum_{i=0}^{\infty} u_i(r)\epsilon^i = \sum_{i=0}^{\infty} u_i(r). \quad (18)$$

Esant nedideliems netiesiškumams, eilutė $u(r)$ konverguoja, o taškas $\epsilon = 1$ yra konvergavimo srityje ir aproksimacija tinka. Skyriuje 3.2.2 parodysime, kad praktikoje aproksimacijos dažnai yra nepriimtinos. Daugeliu atvejų rasti bendrą $u_i(r)$ formą yra sudėtinga, todėl autoriai dažnai pateikia $S^k(r) = \sum_{i=0}^k u_i(r)$ vadinamą k – eilės HPM lygties artiniu (15).

1.5. Skaitinis modeliavimas

Nagrinėjame vienmatį, matematinį bioreaktoriaus modelį. Kintamieji r ir t yra apibrėžti srityje: $\Omega_h = \{0 \leq r \leq r_0, 0 \leq t \leq T\}$. Tolydi sritis Ω pakeičiama diskrečiu taškų rinkiniu Ω_h . Viena iš paprasčiausių ir dažniausių realizacijų yra dviejų diskrečių sričių diskretizavimas [6, 34]:

$$r = ih, \quad i = 0, 1, \dots, N, N = \frac{r_0}{h}, \quad t = j\tau, \quad j = 0, 1, \dots, M, M = \frac{T}{\tau}.$$

Mazgai dalija sritį Ω į tolygius stačiakampius. Tų taškų rinkinys taip pat vadinamas tinkleliu, o sankirtos – mazgais. O h ir τ atitinkamai vaizduoja žingsnius erdvėje ir laike. Tinklelis ir mazgai sudaro atskirą rinkinį Ω_h . Mazgai (i, j) , kai $i = 1, 2, \dots, N - 1$ ir $j = 1, 2, \dots, M$, vadinami vidiniais mazgais. Kiekvienam vidiniam mazgui sudaromos baigtinių skirtumų schemos lygtys, čia kraštiniai atvejai $i = 0, N$ ir $j = 0$ turi tenkinti kraštines sąlygas.

Išreikštinė schema leidžia suformuluoti schemos lygtį tokia tvarka, kad kiekvienas vidinis taškas priklausot tik nuo ankstesnių laiko verčių. Tokio tipo lygtys leidžia lengvai pritaikyti kraštines sąlygas. Po kiekvienos iteracijos nustatytu laiku t galima apskaičiuoti kitą žingsnį $t + \tau$. Nors aiškus schemos skaičiavimo algoritmas lengvai įgyvendinamas, tačiau siekiant sėkmingai naudoti šią schemą būtina įvykdyti stabilumo sąlygą: $\tau \leq h^2/(2D)$

[6]. Ši sąlyga turi būti įvykdyta kiekvienai lygčių sistemai.

1.6. Kitų autorių tyrimai

Sferinių vieno ar dvisluoksnių mikroreaktorių matematiniai modeliai nėra nauji [4, 22, 49, 54]. Vis dėlto substrato pasiskirstymas dažnai modeliuojamas laikant, jog reakcijos narys tiesinis [22, 33, 44]. Vienas iš šio darbo tikslų – išsamiai ištirti fizikinių ir kinetinių parametru įtaką netiesinėms bioreaktorių sistemoms, kurios grįstos mikrobioreaktoriais.

Nuolat maišomų nepildomų bioreaktorių sistemos dažniausiai lyginamos, kai koncentracijos dinamika pasiekia kvazistacionarumą – nusistovi. Vis dėlto, net ir tiesinės reakcijos nario atveju, yra stebima netiesinė laikinio efektyvumo dinamika [10, 12]. Vienas iš šio darbo tikslų realizuoti nepildomo bioreaktoriaus kompiuterinį modelį ir ištirti laikinio efektyvumo dinamiką, kai reakcijos narys netiesinis. Taip pat ištirti fizinių ir kinetinių parametru įtaką laikiniam bioreaktoriaus efektyvumui.

Neseniai buvo pasiūlyti dirbtiniai mikrokatalizatoriai, užtikrinantys dvi reakcijas su laisvųjų elektronų pernaša [42, 43]. Eksperimentų metu naudojama nespecifinė gliukozės dehidrogenazė ir deguonis išsiskiria redukuojant laktozę – šie procesai įgalinti naudojant anglies nanovamzdelius. Vienas iš šio darbo tikslų – pasiūlyti mikrobioreaktoriaus matematinį modelį bei sukurti kompiuterinę modelio realizaciją tokiam nuolat maišomam nepildomam bioreaktoriui. Taip pat ištirti fizikinių ir kinetinių parametru įtaką laikiniam bioreaktoriaus efektyvumui.

2. Mikroreaktorių dalelėmis grįstų bioreaktorių matematiniai modeliai

Šiame skyriuje nagrinėjami trys matematiniai mikrobioreaktorių modeliai. Pirmųjų dviejų modelių analizė aprašyta publikacijose [A1, A3]. Siūlomas mikrobioreaktorių, pagrįstų anglies nanovamzdeliais, matematinis modelis pateiktas rankraštyje [A2].

2.1. Nuolat pildomo ir maišomo reaktoriaus modelis

2.1.1. Pagrindinės lygtys

Darant prielaidą, kad mikroreaktoriai yra sferinės dalelės ir yra simetriškos, galima srities homogenizacija imobilizuoto fermento pasiskirstymo mikrobioreaktoriaus viduje. Tada substrato koncentraciją galima modeliuoti vienmatėje erdvėje ($0 < r < r_0$, $t > 0$),

$$\frac{\partial s_m}{\partial t} = D_m \Delta s_m - v(s_m), \quad (19)$$

čia $s_m = s_m(r, t)$ – koncentracija mikroreaktoriaus viduje, Δ – Laplaso operatorius, r_0 – mikroreaktoriaus spindulys, D_m – difuzijos koeficientas mikroreaktoriuje [7, 49]. Daroma prielaida, kad tirpalas nuolat maišomas, ir taikoma Nernsto sluoksnio prielaida (plonas sferinis apvalkalas, esantis šalia MR paviršiaus). Substrato koncentracija aprašoma ($r_0 < r < r_1$, $t > 0$),

$$\frac{\partial s_d}{\partial t} = D_d \Delta s_d, \quad (20)$$

čia $s_d = s_d(r, t)$ – koncentracija difuziniame apvalkale, D_d – difuzijos koeficientas apvalkale, $h = r_1 - r_0$ – apvalkalo storis [7, 15, 56].

2.1.2. Pradinės ir kraštinės sąlygos

Laikoma, jog pradžioje ($t = 0$) mikroreaktoriaus viduje koncentracija yra pasiskirsčiusi tolygiai:

$$s_m(r, 0) = 0, \quad 0 \leq r \leq r_0. \quad (21)$$

Reakcija prasideda, kai mikroreaktorius įpilamas į indą, kuriame yra šiek tiek substrato, kuris pasiskirstęs tolygiai už mikroreaktoriaus ribų,

$$s_d(r, 0) = s_0, \quad r_0 \leq r \leq r_1, \quad (22)$$

čia s_0 – pagrindinė substrato koncentracija tirpale. Dėl simetrijos sferinio mikroreaktoriaus centrui nustatoma tolygaus srauto sąlyga ($t > 0$),

$$D_m \frac{\partial s_m}{\partial r} \Big|_{r=0} = 0. \quad (23)$$

Dėl maišymo ir sistemos atvirumo substrato koncentracija tirpale išlieka pastovi visais laiko momentais ($t > 0$) [18, 21, 45],

$$s_d(r_1, t) = s_0. \quad (24)$$

Pasiskirstymo koeficientas ϕ naudojamas nustatyti trūkį tarp dviejų gretimų regionų ($t > 0$),

$$D_m \frac{\partial s_m}{\partial r} \Big|_{r=r_0} = D_d \frac{\partial s_d}{\partial r} \Big|_{r=r_0}, \quad s_m(r_0, t) = \phi s_d(r_0, t). \quad (25)$$

Pasiskirstymo koeficientas ϕ yra mažesnis už vienetą, nes vidutinė substrato koncentracija mikroreaktoriuje neviršija koncentracijos tirpale [16, 54]. Laikysime, kad sistema nusistovi, kai $t \rightarrow \infty$, t. y. $s_{m,s}(r) = \lim_{t \rightarrow \infty} s_m(r, t)$, $s_{d,s}(r) = \lim_{t \rightarrow \infty} s_d(r, t)$.

2.2. Nuolat maišomo uždaro reaktoriaus modelis

2.2.1. Pagrindinės lygtys

Uždaros sistemos atveju lygtys mikroreaktoriuje ir apvalkale išlieka tokios pat, skiriasi tik tirpalo kraštinės sąlygos. Dėl intensyvaus tirpalo maišymo laikoma, kad substratas pasiskirsto tolygiai difuzijos apvalkalo išorėje, o jo koncentracija priklauso tik nuo laiko [21, 45]. Tada greitis, kuriuo substratas palieka mikroreaktorių $4\pi(r_2^3 - r_1^3)/3$, visada lygus greičiui, kuriuo jis patenka į difuzijos apvalkalą per srities paviršių, kurio plotas $4\pi r_1^2$,

$$\frac{ds_b}{dt} = -\frac{1}{q} D_d \left. \frac{\partial s_d}{\partial r} \right|_{r=r_1}, \quad t > 0, \quad (26)$$

čia $s_b(t)$ – substrato koncentracija tirpale (konvekciniis apvalkalas, $r_1 \leq r \leq r_2$), q yra konvekcinio gaubto tūrio santykis ($r_1 \leq r \leq r_2$) į difuzinio apvalkalo išorinio paviršiaus plotą ($r = r_1$), $q = 4\pi(r_2^3 - r_1^3)/3/(4\pi r_1^2) = (r_2^3 - r_1^3)/(3r_1^2)$. Reikšmė $1/q$ gali būti laikoma absorbavimo koeficientu [10, 11]. Čia $h_2 = r_2 - r_1$ – konvekcinio apvalkalo storis.

2.3. Mikrobioreaktorius su anglies nanovamzdeliais

Nagrinėkime vienodų sferinių mikroreaktorių, esančių tirpale, kuriame yra laktozės ir deguonies, modelį. Jei V_S yra visos talpyklos tūris, kurioje yra N identiški sferiniai R_0 spindulio mikroreaktoriai, tūris lygus V_S/N , o spindulys R lygus $\sqrt[3]{3V/(4N\pi)}$. Nagrinėjamuose eksperimentuose $V_S = 2,4 \text{ cm}^3$, $R_0 = 0,25 \text{ mm}$, $N = 981$ ir $R \approx 0,84 \text{ mm}$. Realiuose eksperimentuose porėti mikroreaktoriai buvo paruošti iš silicio dioksido ir užpildyti bienzimu. Turint bendrą mikroreaktorių tankį ρ_r ir silicio dioksido tankį ρ_c , poringumas gali būti apskaičiuojamas taip [3, 59]: $\phi = 1 - \rho_r/\rho_c$. Mūsų atveju $\rho_r = 0,96 \text{ g/cm}^3$, $\rho_c = 2,2 \text{ g/cm}^3$ ir $\phi \approx 0,56$.

2.3.1. Pagrindinės lygtys

Darant prielaidą, kad abu fermentų katalizavimo procesai (1)–(2) ir (3)–(4) vyksta pagal Michaelio–Menten kinetiką, galima užrašyti $0 < r < R_0$, $t > 0$:

$$V_1 = V_1(L_m) = \frac{V_L L_m}{K_L + L_m}, \quad V_2 = V_2(O_m) = \frac{V_O O_m}{K_O + O_m}, \quad (27)$$

čia $L_m(r, t)$ ir $O_m(r, t)$ – laktozės ir deguonies koncentracijos mikrobioreaktoriuje, $V_L = 2k_2 E_{10}$ ir $V_O = 4k_3 E_{20}$ – fermentų greičiai, $K_L = 2k_2/k_1$ ir $K_O = 4k_3/k_4$ – Michaelio konstantos, E_{10} ir E_{20} – fermento koncentracijos. Kvazistacionarios būklės tūrinės reakcijos greitis V gali būti išreikštas laktozės ir deguonies funkcija,

$$V = V(L_m, O_m) = \frac{2V_1 V_2}{V_1 + 2V_2}. \quad (28)$$

Atsižvelgiant į (28) reakcijas, gaunamos šios reakcijos-difuzijos lygtys ($0 < r < R_0$, $t > 0$) [3]:

$$\begin{aligned} \frac{\partial L_m}{\partial t} &= D_{L, m} \Delta L_m - V, & \frac{\partial P_m}{\partial t} &= D_{P, m} \Delta P_m + V, \\ \frac{\partial O_m}{\partial t} &= D_{O, m} \Delta O_m - \frac{V}{2}, \end{aligned} \quad (29)$$

čia $P_m(r, t)$ produkto koncentracija, $D_{L, m}$, $D_{P, m}$ ir $D_{O, m}$ atitinkami difuzijos koeficientai [14, 51].

Jokios fermentinės ir ET reakcijos nevyksta už MR ribų ($R_0 < r < R$). Darydami prielaidą, kad tirpalas nuolat maišomas, ir taikydami Nernsto apvaskalo sluoksnio prielaidą, turime ($R_0 < r < R_1$, $t > 0$),

$$\frac{\partial C_d}{\partial t} = D_{C, d} \Delta C_d, \quad C = L, P, O, \quad (30)$$

čia $L_d(r, t)$, $P_d(r, t)$ ir $O_d(r, t)$ laktozės, produkto ir deguonies koncentracijos mikrobioreaktoriuje, $R_1 - R_0$ yra Nernsto sluoksnio storis. Toliau nuo difuzijos apvaskalo tirpalas maišomas ir visų tirpių rūšių koncentracijos yra vienodos apvaskalo išorėje ir priklauso tik nuo laiko [12, 46]. Tirpalo tūris, iš kurio substratas per laiko vienetą patenka į talpyklą, kurios tūris $4\pi(R^3 - R_1^3)/3$, visada lygus tam, kuriuo jis palieka difuzijos apvaskalą per srities paviršių $4\pi R_1^2$,

$$\frac{dC_b}{dt} = -\frac{1}{q} D_{C,d} \left. \frac{\partial C_d}{\partial r} \right|_{r=R_1}, \quad C = L, P, O, \quad (31)$$

čia $L_b(t)$, $P_b(t)$ ir $O_b(t)$ yra laktozės, reakcijos produkto ir deguonies koncentracijos tūrio masėje ($R_1 \leq r \leq R$), $q = 4\pi(R^3 - R_1^3)/(12\pi R_1^2) = R^3 - R_1^3/(3R_1^2)$. Vertė $1/q$ taip pat gali būti laikoma absorbcijos koeficientu [10, 11].

2.3.2. Pradinės sąlygos

Laikysime, kad iš pradžių ištirpęs deguonis tolygiai pasiskirsto MR, o jame nėra laktozės ir išskaidyto produkto ($0 \leq r \leq R_0$),

$$L_m(r, 0) = 0, \quad P_m(r, 0) = 0, \quad O_m(r, 0) = \phi O_0, \quad (32)$$

čia O_0 – deguonies koncentracija, o ϕ – pasiskirstymo koeficientas [31, 54], dar žinomas kaip porėtumo koeficientas [14, 61]. Reakcija prasideda, kai laktozė pilama į tirpalą, kuriame yra mikroreaktorius. Laikoma, jog visi tirpūs junginiai pasiskirsto tolygiai ir už mikroreaktoriaus ribų:

$$\begin{aligned} L_d(r, 0) = 0, \quad P_d(r, 0) = 0, \quad O_d(r, 0) = O_0, \quad R_0 \leq r \leq R_1, \\ L_b(0) = L_0, \quad P_b(0) = 0, \quad O_b(0) = O_0. \end{aligned} \quad (33)$$

2.3.3. Kraštinės sąlygos

Dėl simetrijos MR centre yra apibrėžtos nulinio srauto kraštinės sąlygos ($r = 0, t > 0$),

$$D_{C, m} \frac{\partial C_m}{\partial r} \Big|_{r=0} = 0, \quad C = L, P, O. \quad (34)$$

Dėl išorinės ir vidinės difuzijos srautas per difuzijos apvaskalą turi būti lygus srautui, patenkančiam į mikroreaktoriaus paviršių. Pasiskirstymo koeficientas ϕ yra naudojamas apibūdinti junginių koncentracijos pasiskirstymą tarp dviejų sričių ($t > 0, C = L, P, O$),

$$D_{C, m} \frac{\partial C_m}{\partial r} \Big|_{r=R_0} = D_{C, d} \frac{\partial C_d}{\partial r} \Big|_{r=R_0}, \quad C_m(R_0, t) = \phi C_d(R_0, t). \quad (35)$$

Visoms medžiagoms buvo taikomas tas pats pasiskirstymo koeficientas ϕ [31, 54]. Srityje tarp difuzijos ir konvekcinų sričių ($r = R_1$) reikalingas koncentracijų tolygumas ($t > 0$),

$$C_d(R_1, t) = C_b(t), \quad C = L, P, O. \quad (36)$$

Ribinės sąlygos (36) ir pagrindinės lygtys (31) būdingos tik uždaroms sistemoms [A1].

3. Simbolinis ir skaitinis modeliavimas

Šiame skyriuje pateikiami matematinių modelių analiziniai sprendiniai ribiniais atvejais, analizinės aproksimacijos, skaitinis sprendimas, skaičiavimų lygiagretinimas bei formuluotė daugia-kriteriniam optimizavimui. Skyriaus rezultatai yra publikuoti [A3,A4,A6].

3.1. Analiziniai sprendiniai

Nagrinėkime atvirą nuolat pildomo ir maišomo reaktoriaus modelį, apibrėžtą skyriuje 2.1, ribiniu atveju, procesui nusistovėjus, t. y. prie didelio laiko. Tokiu atveju kai kurie analiziniai sprendiniai prie šių sąlygų gali būti rasti analiziškai.

3.1.1. Pirmos eilės analizinis sprendinys

Prie mažų substrato koncentracijų ($s_0 \ll K_M$) Michaelio-Menten kinetika artėja prie pirmos eilės kinetikos, $v(s_m) \approx V_{\max} s_m / K_M$. Darant nusistovėjimo prielaidą, lygtis (19) tampa $D_m \partial / \partial r (r^2 \partial s_{m,s} / \partial r) = r^2 V_{\max} s_{m,s} / K_M$. Tokia lygtis su kraštinėmis ir pradinėmis sąlygomis yra sprendžiama ir gaunamas analizinis sprendinys [A3] $0 \leq r \leq r_0$:

$$s_{m,s}(r) = \frac{\phi s_0 r_1}{r} \times \frac{\theta r_0 \sinh(\sigma r / r_0)}{\theta r_1 \sinh \sigma + \phi(r_1 - r_0)(\sigma \cosh \sigma - \sinh \sigma)}, \quad (37)$$

bei srityje $r_0 \leq r \leq r_1$:

$$s_{d,s}(r) = \frac{s_0 r_1}{r} \times \frac{\theta r \sinh \sigma + \phi(r - r_0)(\sigma \cosh \sigma - \sinh \sigma)}{\theta r_1 \sinh \sigma + \phi(r_1 - r_0)(\sigma \cosh \sigma - \sinh \sigma)}. \quad (38)$$

Analizinės laikinio efektyvumo išraiškos taip pat gali būti išskaičiuotos turint analizinę išraišką,

$$\eta = \frac{3}{\sigma^2} (\sigma \coth \sigma - 1), \quad (39)$$

čia $\beta = \theta r_1 / (r_1 - r_0) = D_d(r_0 + h) / (D_m h)$.

3.1.2. Nulinės eilės analizinis sprendinys

Prie didelių koncentracijų ($s_0 \gg K_M$) Michaelio-Menten kinetika artėja prie nulinės eilės kinetikos $v(s_m) \approx V_{\max}$. Tada pagrindinės lygtys (19) koncentracijai nusistovint artėja prie $D_m \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial s_{m,s}}{\partial r} \right) = V_{\max} r^2$. Lygčių (3.1.2) su kraštinėmis sąlygomis analizinis sprendinys gaunamas:

$$s_{m,s}(r) = \phi s_0 - \frac{V_{\max}}{6D_m} \left(r_0^2 - r^2 + \frac{2\phi r_0^2}{\beta} \right), \quad (40)$$

$$s_{d,s}(r) = s_0 - \frac{V_{\max} r_0^3}{3D_d} \left(\frac{1}{r} - \frac{1}{r_1} \right). \quad (41)$$

3.2. Analizinės aproksimacijos homotopijos perturbacijos metodu

3.2.1. Analizinės aproksimacijos

Modelį (19) taip pat nagrinėjo Radžendranas ir kiti [23, 37], kurie siūlė naudoti mažą parametą ϵ ir pateikė pirmosios eilės apytikslus sprendinius. Panagrinėkime nežinomą koncentraciją $\tilde{S}(\tilde{r})$, išreikštą per mažą parametą [9] $\tilde{S}(\tilde{r}, \epsilon) = \tilde{S}_0(\tilde{r}) + \sum_{n=1}^{\infty} \tilde{S}_n(\tilde{r}) \epsilon^n$. Kai $\epsilon = 0$, turime pradinį paprastesnės lygties sprendinį, kai $\epsilon = 1$, gauname tikrą sprendinį. Problemos yra dvi: pirma – mažo parametro reikšmė 1 ne visada patenka į konvergavimo sritį, antra – dažniausiai dėl sudėtingos skaičiavimo procedūros pateikiama k-tosios eilės analizinė aproksimacija, o ne galutinis sprendinys.

Srityje $0 < \tilde{r} < 1$ įvedame mažą parametą ϵ [9]. Pademonstruosime, jog aproksimacijai didžiulę įtaką turi pradinis lygties ištiesinimas. Panagrinėkime skirtingus modelius:

$$\left(\tilde{S}''(\tilde{r}) + \frac{2}{\tilde{r}} \tilde{S}'(\tilde{r}) \right) - \epsilon \frac{\sigma^2 \tilde{S}(\tilde{r})}{1 + \tilde{S}(\tilde{r})} = 0, \quad (M1)$$

$$\left(\tilde{S}''(\tilde{r}) + \frac{2}{\tilde{r}}\tilde{S}'(\tilde{r})\right)\left(1 + \tilde{S}(\tilde{r})\right) - \varepsilon\sigma^2\tilde{S}(\tilde{r}) = 0, \quad (\text{M2})$$

$$\tilde{S}''(\tilde{r}) + \frac{2}{\tilde{r}}\tilde{S}'(\tilde{r}) - \sigma^2\tilde{S}(\tilde{r}) + \tilde{S}^\varepsilon(\tilde{r})\left(\tilde{S}''(\tilde{r}) + \frac{2}{\tilde{r}}\tilde{S}'(\tilde{r})\right) = 0, \quad (\text{M3})$$

$$\left(\tilde{S}''(\tilde{r}) + \frac{2}{\tilde{r}}\tilde{S}'(\tilde{r})\right) - \sigma^2 + \varepsilon\frac{\sigma^2}{1 + \tilde{S}(\tilde{r})} = 0, \quad (\text{M4})$$

$$\left(\tilde{S}''(\tilde{r}) + \frac{2}{\tilde{r}}\tilde{S}'(\tilde{r})\right)\left(1 + \varepsilon\tilde{S}(\tilde{r})\right) - \sigma^2\tilde{S}(\tilde{r}) = 0. \quad (\text{M5})$$

Nors mažo parametro įvedimas į lygtis (M2) ir (M5) yra aprašytas mokslinėje literatūroje [23, 37], tačiau modeliai (M1), (M3) dar nėra analizuoti.

Išsprendę modelius homotopijos perturbacijos metodu (M1), gauname analizines aproksimacijas:

$$\tilde{S}_{\text{M1, n}}(\tilde{r}) = \begin{cases} \sum_{i=0}^n C_i \tilde{r}^{2i}, & 0 < \tilde{r} < 1, \\ C_{n+1} + C_{n+2} \frac{1}{\tilde{r}}, & 1 < \tilde{r} < 1 + \tilde{\nu}. \end{cases} \quad (42)$$

Analogiškai modeliai (M2) – (M5) turi išraiškas:

$$\tilde{S}_{M2, 0}(\tilde{r}) = \begin{cases} \phi S_0, \\ S_0, \end{cases} \quad (43)$$

$$\tilde{S}_{M2, 1}(\tilde{r}) = \begin{cases} \sigma^2 \phi S_0 \left((1 + \tilde{\nu}) \gamma \tilde{r}^2 - 2(1 + \tilde{\nu}) \phi - (1 + \tilde{\nu}) \gamma + 2\phi \right) / \\ \left(6\gamma(1 + \tilde{\nu})(\phi S_0 + 1) \right), \\ -\sigma^2 \phi S_0 \left((1 + \tilde{\nu}) - \tilde{r} \right) / \left(3\gamma(1 + \tilde{\nu})(\phi S_0 + 1)\tilde{r} \right), \end{cases} \quad (44)$$

$$\tilde{S}_{M3, 0}(\tilde{r}) = \begin{cases} \frac{C_1 \sinh((1/2)\sqrt{2}\tilde{r})}{\tilde{r}}, \\ C_2 + \frac{C_3}{\tilde{r}}, \end{cases} \quad (45)$$

$$\tilde{S}_{M4, 0}(\tilde{r}) = \begin{cases} \frac{((1+\tilde{\nu})\gamma\tilde{r}^2\sigma^2 + 6(1+\tilde{\nu})\gamma S_0 + 2\sigma^2)}{(6\gamma(1+\tilde{\nu}))}, \\ C_5 + \frac{C_6}{\tilde{r}}, \end{cases} \quad (46)$$

$$\tilde{S}_{M5, 0}(\tilde{r}) = \begin{cases} \frac{C_4 \sinh(\sigma^2\tilde{r})}{\tilde{r}}, \\ C_7 + \frac{C_8}{\tilde{r}}. \end{cases} \quad (47)$$

konstantos $C_i, i = 1, \dots, 8$ randamos sprendžiant kraštines sąlygas. Konstantos tekste nepateiktos dėl didžiulių jų išraiškų. Nagrinėkime (M1) n -tosios eilės sprendinį srityje $0 < \tilde{r} < 1$ ieškodami sprendinio pavidalu:

$$\tilde{S}_{M6}^m(\tilde{r}) = \sum_{n=0}^m a_n \tilde{r}^{2n}. \quad (M6)$$

Randame narių a_n išraiškas:

$$a_n = \frac{1}{n!} \frac{a_0 \varepsilon^n \sum_{i=0}^n b_i a_0^i}{\sum_{j=0}^{2n+1} \binom{2n+1}{j} a_0^j}. \quad (48)$$

Išsprendę lygtį su kraštinėmis sąlygomis randame:

$$\begin{aligned}
 a_0 &= \phi \tilde{S}_0 - \frac{1}{6} \sigma^2 \phi \tilde{S}_0 \frac{2(1 + \tilde{\nu})\phi + (1 + \tilde{\nu})\gamma - 2\phi}{(1 + \tilde{\nu})\gamma(\phi \tilde{S}_0 + 1)}, \\
 a_1 &= \frac{1}{6} \cdot \frac{\varepsilon a_0}{1 + a_0}, \quad a_2 = \frac{1}{120} \cdot \frac{\varepsilon^2 a_0}{a_0^3 + 3a_0^2 + 3a_0 + 1}, \dots
 \end{aligned}$$

3.2.2. Analizinės aproksimacijos

Nagrinėdami artinių radimą homotopijos perturbacijos metodu (19)–(25) modeliui gauname analizinę aproksimaciją [A3]:

$$\begin{aligned}
 s_{m, s}(r) \approx s_{m, H}(r) &= s_0 \phi - \frac{P \sigma^2 \phi s_0}{2} \left(1 - \frac{r^2}{r_0^2} + \frac{2\phi}{\beta} \right. \\
 &\quad \left. + \frac{3P^2 \sigma^2}{20} \left(8 \frac{\phi}{\beta} \left(1 + 5 \frac{\phi}{\beta} \right) - 3 \left(1 - \frac{r^4}{r_0^4} \right) + 10 \left(1 + 2 \frac{\phi}{\beta} \right) \left(1 - \frac{r^2}{r_0^2} \right) \right) \right), \\
 s_{d, s}(r) \approx s_{d, H}(r) &= s_0 - \frac{P \sigma^2 \phi s_0 r_0}{\theta} \left(\frac{1}{r} - \frac{1}{r_1} \right) \left(1 + \frac{3P^2 \sigma^2}{5} \left(1 + 5 \frac{\phi}{\beta} \right) \right), \\
 &\hspace{15em} (50)
 \end{aligned}$$

čia $P = K_M / (3(\phi s_0 + K_M)) = 1 / (3(\phi S_0 + 1))$. Nors išraiška (49)–(50) sudėtinga, jos analizinė aproksimacija veikia gerai, tačiau tikrai ne visur. 1 lentelėje pateikiamos koncentracijos reikšmės taškuose $R = 0$ ir $R = 1$. Absoliutinė procentinė paklaida žymima $e(R) = (|S_{m, s}(R) - S_{m, H}(R)| / S_{m, s}(R)) \times 100\%$, čia $S_{m, s}$ koncentracija paskaičiuota skaitiniais metodais, $S_{m, H}$ koncentracijos reikšmė analizinės aproksimacijos.

HPM gautos substrato koncentracijos analizinės aproksimacijos yra pakankamai tikslios tada, kai fermento kinetika valdo MR veikimą. Kitaip tariant, kai $\sigma < 1$, bei nėra neatsižvelgiama į Biot skaičių β ir substrato koncentraciją S_0 . Analizinė aprok-

1 lentelė: Koncentracijos reikšmės suskaičiuotos skaitiniais metodais ir homotopijos perturbacijos metodu

\tilde{S}_0	β	σ^2	$S_{m, s}(0)$	$S_{m, H}(0)$	$e(0)$
10	10	0,1	4,99	4,98	0,13
0,1	10	0,1	0,05	0,05	0,72
10	0,1	0,1	4,94	4,85	1,85
0,1	0,1	0,1	0,05	0,04	8,75
1	1	1	0,45	0,40	10,41
10	10	10	4,13	3,53	14,56
0,1	10	10	0,02	0,06	223
10	0,1	10	0,95	-2,90	406
0,1	0,1	10	0,00	12,94	366162

simacija yra praktiškai bevertė, kai MR veikia difuzijos valdymo būdu, ypač esant žemoms β reikšmėms.

3.2.3. Analizinių sprendinių palyginimas

Kai randame apytikslį analizinį sprendinį $\tilde{S}^*(\tilde{r})$, norėtume gauti jo skaitinį tinkamumą. Panagrinėkime kvadratinės paklaidos funkciją \mathcal{E} :

$$\begin{aligned} \mathcal{E} &= \mathcal{E}(\tilde{S}^*) \\ &= \int_0^1 \left(D^*(\tilde{r}) \Delta \tilde{S}^*(\tilde{r}) - a^*(\tilde{r}) \frac{\sigma^2 \tilde{S}^*(\tilde{r})}{1 + \tilde{S}^*(\tilde{r})} \right)^2 dr. \end{aligned} \quad (51)$$

Kadangi žinome, jog nagrinėjamas operatorius $A(S) - f(\mathbf{b}) = 0$ vienmatis, galime nagrinėti kvadratinę paklaidą integruodami per visą dominančią sritį. Nuostolių funkcija \mathcal{E} priklauso ne tik nuo sistemos kintamojo, bet ir nuo sistemos hiperparametrų $\mathcal{E}(\tilde{S}_0, \phi, \tilde{\nu}, \gamma, \sigma^2)$, ir, jei mes nustatome sistemos parametrų sritį, tada galime sužinoti bendrą aproksimacijos paklaidą, kurią galima apskaičiuoti taip:

$$\begin{aligned}
\mathcal{E}_T &= \mathcal{E}_T(\tilde{S}^*, \phi, \tilde{\nu}, \gamma, \sigma^2) \\
&= \int_0^{\tilde{S}_{0,v}} \int_0^{\phi_v} \int_0^{\tilde{\nu}_v} \int_0^{\gamma_v} \int_0^{\sigma_v^2} \mathcal{E} d\tilde{\nu} d\gamma d\sigma^2 d\phi d\tilde{S}_0.
\end{aligned} \tag{52}$$

Fiksuokime prasmingus bioreaktoriaus sistemos parametrus $\tilde{S}_{0,v} = 10$, $\phi_v = 1$, $\tilde{\nu}_v = 1$, $\gamma_v = 10$, $\sigma_v^2 = 10$. Nagrinėjamų modelių (M1) – (M6) paklaida pateikta 2 ir 3 lentelėje. Atvejai ‘-’ rodo, jog dėl eksponentiškai augančių skaičiavimų resursų ir didelių analizinių išraiškų nebuvo galima jų apskaičiuoti.

2 lentelė: Paklaidos \mathcal{E}_T analizinių išraiškų, gautų iš modelių (M1) – (M6) .

	0-eilės	1-eilės	2-eilės
(M1)	$3,7 \times 10^4$	$3,8 \times 10^3$	$8,12 \times 10^2$
(M2)	$3,7 \times 10^4$	$3,8 \times 10^3$	–
(M3)	$3,2 \times 10^5$	–	–
(M4)	$3,3 \times 10^3$	$8,8 \times 10^5$	–
(M5)	$2,24 \times 10^2$	–	–
(M6)	$7,9 \times 10^4$	$2,1 \times 10^4$	$2,7 \times 10^2$

Iš 2 lentelės galima pastebėti, kad skirtingų modelių klaidos gali skirtis net keliomis eilėmis. Pirmiausia verta paminėti, kad modeliai (M3) ir (M4) veikia ženkliai prasčiau. Jei pažvelgtume į modelį (M5), paklaida būtų mažiausia pirmosios eilės analizinės aproksimacijos. Vis dėlto šis modelis yra labai sudėtingas. Kita vertus, modelis (M6) turi bendrą aproksimacijos formą (48), kuria galima apskaičiuoti k-osios eilės apytikslus narius.

Iš 3 lentelės matyti, kad, kai turime fiksuotus sistemos parametrus $\tilde{S}_0, \phi, \tilde{\nu}, \gamma, \sigma^2$, paklaida \mathcal{E} reikšmingai skiriasi. Skirtingai įvedus nedidelį parametą ϵ , nulinės ar pirmosios eilės aproksimacijos paklaidų eilė gali būti skirtingo dydžio. Pirma, pažvelgę į (M3) ir (M4) modelius, pamatėme, kad nulinės eilutės aproksi-

3 lentelė: Analizinių aproksimacijų (M1) – (M6) paklaidos prie fiksuotų parametrų: $S_0 = 100, \phi = 0.5, \sigma^2 = \gamma = \hat{\nu} = 1$

	0-eilės	1-eilės	2-eilės
(M1)	$9,6 \times 10^{-1}$	$2,12 \times 10^{-9}$	5×10^{-10}
(M2)	$9,6 \times 10^{-1}$	$2,12 \times 10^{-9}$	$1,6 \times 10^{-14}$
(M3)	$4,4 \times 10^2$	$1,59 \times 10^2$	–
(M4)	$9,7 \times 10^{-5}$	$9,7 \times 10^{-1}$	–
(M5)	$1,46 \times 10^3$	–	–
(M6)	$9,6 \times 10^{-1}$	1×10^{-9}	4×10^{-10}

macija veikia gerai, o pirmosios eilės aproksimacija pateikia blogesnius rezultatus. Toks elgesys suponuoja, jog mažo parametro ϵ reikšmė „vienas“ nepatenka į konvergavimo sritį.

3.3. Lygiagretinimas

Disertacijoje atliktiems skaičiavimams pasitelktas R paketas skaičiavimams vizualizuoti ir lygiagretinti. Šiame darbe mes naudojame plačiai paplitusį R paketą `parallel`, nors yra ir kitų alternatyvų, tokių kaip `foreach` ir `doParallel` (doktorantūros metu autorius naudojo R versijas 3.2–3.4.4). Pagrindinė lygiagretaus skaičiavimo paketo `parallel` funkcija yra `mclapply`, ji atlieka tą patį funkcionalumą kaip `lapply`, bet skaičiavimai yra lygiagretinami. Tyrėjams metodas `lapply` leidžia atlikti tam tikras funkcijas $f(\cdot)$ su nurodytais argumentais arba parametrų sąrašu $p = (p_1, p_2, \dots, p_N)$ ir sukuria sąrašą $y = (f(p_1), f(p_2), \dots, f(p_N))$. Natūralu, kad jei parametrai p nusakomi kaip nepriklausomos užduotys, jos lengvai lygiagretinamos. Skaitinės schemas buvo realizuotos C++ kalba ir vykdomos lygiagrečiai R kalboje.

3.4. Formuliuotė optimaliųjų konfigūracijų paieška

Jei norėtume rasti pageidaujamas mikroreaktorių konfigūracijas, turinčias tam tikrų savybių, ar norėtume rasti nežinomus sistemos parametrus, turėtume išspręsti optimizavimo uždavinį. Kadangi yra keletas sistemos hiperparametrų, turėtume daugiakriterinį optimizavimo uždavinį [62]. Suformuluokime daugiakriterinio optimizavimo uždavinį bioreaktoriui optimizuoti.

3.4.1. Trijų tikslų optimizavimas

Nagrinėjame biokatalitinį mikroreaktorių, aprašytą 2.2 skyriuje. Į MR pripildyto fermento koncentracija yra lygi e_0 , o mikroreaktoriaus tūris lygus ($V_r = 4\pi r_0^3/3$). Norint turėti fermento koncentracijos išraišką, dekomponuosime maksimalų reakcijos greitį $V_{max} = k_{cat}e_0$, čia k_{cat} yra reakcijos greitis. Visas panaudoto fermento kiekis yra e_0V_rN , čia N yra mikroreaktorių skaičius. Suformuluosime daugiakriterinio optimizavimo uždavinį su trimis tikslo funkcijomis,

$$\begin{aligned}\varphi_1(r_0, e_0, s_0, r_2) &= t_{0,9} = \{t : s_b(t) = 0, 1s_0\}, \\ \varphi_2(r_0, s_0, r_2) &= 0,9s_0 \frac{r_2^3 - (r_0 + h_1)^3}{r_2^3}, \\ \varphi_3(r_0, r_0, r_2) &= \frac{e_0r_0^3}{r_2^3},\end{aligned}\tag{53}$$

čia $\varphi_1(\cdot)$ reiškia darbo laiką $t_{0,9}$, reikalingą sunaudoti 90 % pradinio substrato kiekio [A1], $\varphi_2(\cdot)$ – substrato tūrio vienetas, reikalingas pagaminti produktui, o $\varphi_3(\cdot)$ – bendras fermento kiekis, sunaudotas reaktoriaus tūrio vienetu. Pirmasis ir trečiasis tikslai turėtų būti kuo mažesni, o antrasis – maksimalus.

Kintamųjų intervalai pateikti 4 lentelėje. Darant prielaidą, kad reaktorius labai maišomas, jo storis h_1 nekinta [A1, A3]. Ta-

4 lentelė: Optimizavimo kintamieji $x = (r_0, h_2, e_0, s_0)^T$ bioreaktoriui optimizuoti

Kintamasis	Aprašymas	Intervalas	Vienetai
r_0	MR spindulys	$[10^{-4}, 10^{-3}]$	m
h_2	Apvaskalo sluoksnis	$[10^{-4}, 10^{-3}]$	m
e_0	Fermento koncentracija	$[10^{-8}, 10^{-4}]$	M
s_0	Substrato koncentracija	$[10^{-5}, 10^{-1}]$	M

da spindulys r_2 gali būti išreikštas per (nepriklausomus) sprendimo kintamuosius r_0, h_2 ir h_1 taip: $r_2 = r_0 + h_1 + h_2$.

Nagrinėjama optimizavimo problema yra daugiakriterinis optimizavimas su trijų tikslų (54) optimizavimu. Kintamieji pateikti 4 lentelėje. Dėl patogesnio normalizavimo pereisime prie logaritminės skalės, kuri palengvina nagrinėjamų sričių tinkamą padalijimą. Tada kintamieji keičiami:

$x = (x_1, \dots, x_4)^T, x_1 = \lg r_0, x_2 = \lg e_0, x_3 = \lg s_0, x_4 = \lg h_2$, ir sritimi

$$A = \{x : -4 \leq x_1, x_4 \leq -3, -8 \leq x_2 \leq -4, -5 \leq x_3 \leq -1\}. \quad (54)$$

Detalesnis formulavimas, įskaitant ir dvitikslę optimizaciją, yra pateiktas publikacijoje [A4].

4. Kompiuterinio modeliavimo taikymas bioreaktorių savybių tyrimui

Kompiuterinio modeliavimo rezultatai ir bioreaktorių savybių tyrimai pateikti publikacijose [A1-A3, A5-A9].

4.1. Nuolat pildomo ir maišomo reaktoriaus savybės

Atliekant visus kompiuterinio modeliavimo eksperimentus, šios modelio parametrų vertės buvo laikomos pastoviomis: [1, 20, 22],

$$\begin{aligned} D_d &= 600 \mu\text{m}^2/\text{s}, & D_m &= 200 \mu\text{m}^2/\text{s}, \\ K_M &= 100 \mu\text{M}, & r_0 &= 250 \mu\text{M}, & \phi &= 0,6. \end{aligned} \quad (55)$$

Daugelyje skaitinių eksperimentų, atliktų šiame darbe, laikas t_h buvo žymiai didesnis nei nusistovėjimo laikas t_{ss} (kvazistacionarumas). Pasiekus koncentracijos nusistovėjimo būseną, substrato koncentracija $s_m(r, t)$, taip pat fermento reakcijos greitis $v(s_m(r, t))$ laikui bėgant praktiškai nesikeičia, $v(s_m(r, t)) = v(s_m, s(r))$ kai $t > t_{ss}$.

4.1.1. Skaičiavimų eiga

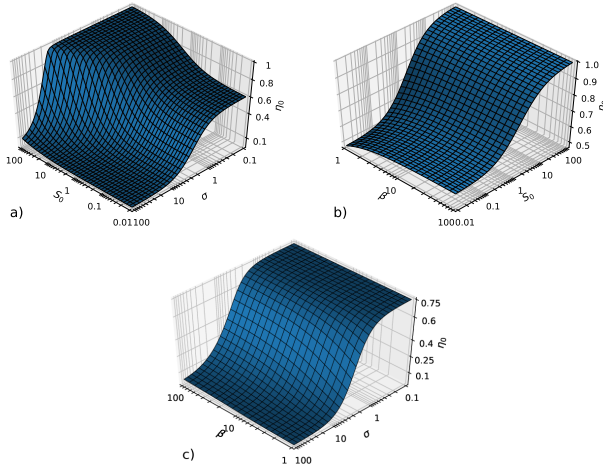
Ištirta vidinės ir išorinės masės mainų įtaka mikroreaktorių efektyvumui, taip pat substrato sunaudojimo trukmei. Mikroreaktoriaus veiksmas tiriamas prie skirtingų modelio parametrų reikšmių. Kaip pagrindinis MR efektyvumo rodiklis naudojamas bendras efektyvumo koeficientas η_o , o proceso trukmės matas – bedimensis laikas T_h .

4.1.2. Įtaka proceso efektyvumui

Apskaičiuotas faktorius η_o skirtingoms difuzijos modulio σ , Biot skaičiaus β reikšmėms bei prie skirtingos S_0 koncentracijos. 1c paveikslėlis rodo koeficiento kitimą η_o , priklausomybę nuo σ ir β . 1c paveikslėlyje galima pastebėti, jog bendras efektyvumo koeficientas η_o didėja mažėjant difuzijos moduliui σ ir artėja prie pastovios reikšmės, kuri beveik nekinta visoms Biot skaičiaus β

reikšmėms.

Esant mažai substrato koncentracijai ($S_0 \ll 1$) ir mažoms reikšmėms σ , turime, jog $\coth(\sigma) \approx (1/\sigma + \sigma/3)$, o koeficientas η_o artėja prie ϕ visoms galimoms β reikšmėms, t. y. $\eta_o \approx \phi$, kai $S_0 \ll 1$ ir $\sigma < 1$. 1c paveikslėlis parodo, jog η_o artėja prie maksimumo, kuris yra šiek tiek didesnis nei ϕ , η_o reikšmė $0,75 > \phi = 0,6$. Taip yra dėl mažos substrato koncentracijos ($S_0 = 1$). 1a paveikslėlis rodo η_o kitimą nuo koncentracijos S_0 ir difuzijos modulio σ prie Biot skaičiaus reikšmės $\beta = 10$, o 1b paveikslėlis rodo η_o kitimą nuo S_0 ir β prie $\sigma = 1$.



1 pav.: Laikinio efektyvumo η_o priklausomybė nuo bedimensės koncentracijos S_0 keičiant difuzijos modulį σ (a), ir Biot skaičių β (b) bei keičiant σ ir Biot skaičių β (c)

1 paveikslėlis rodo, jog mikroreaktoriaus efektyvumą galima žymiai pagerinti padidinant substrato koncentraciją (S_0), taip pat sumažinant difuzijos modulį σ , t. y. sumažinant dalelių difuzijos pasipriešinimą. Efektyvumą taip pat galima šiek tiek

pagerinti didinant Biot skaičių β , t. y. mažinant išorinę difuzijos varžą.

4.1.3. Įtaka proceso trukmei

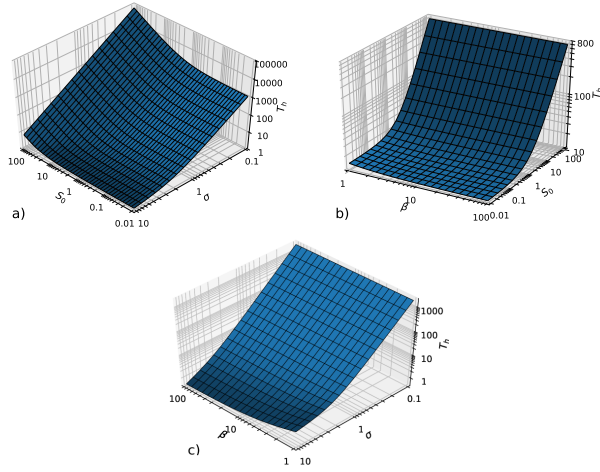
Norint nustatyti difuzijos apribojimų ir pradinės substrato koncentracijos įtaką proceso trukmei, buvo imituotas mikroreaktoriaus veikimas ir apskaičiuotas bedimensis laikas T_h keičiant difuzijos modulio σ , Biot skaičiaus β ir bedimensės koncentracijos S_0 reikšmes. 2c paveikslėlyje parodytos apskaičiuotos laiko vertės T_h , priklausomai nuo σ ir β , esant bedimensei koncentracijai $S_0 = 1$. T_h priklausomybė nuo substrato koncentracijos yra parodyta 2c. Kaip galima pastebėti 2c paveikslėlyje, laikas T_h didėja mažėjant tiek difuzijos moduliuui σ , tiek Biot skaičiui β . 2a paveikslėlyje parodytas laikas T_h , keičiant difuzijos modulio σ ties $\beta = 10$, o 1b paveikslėlis rodo T_h , priklausomybę nuo S_0 ir β su difuzijos modulio reikšme $\sigma = 1$.

2 paveiksluose galima pamatyti netiesinį laiko padidėjimą T_h , padidėjus substrato koncentracijai S_0 . Detalesnė analizė buvo pateikta ir publikuota straipsnyje [A3].

4.2. Nuolat maišomo uždaro reaktoriaus savybės

Atliekant visus kompiuterinio modeliavimo eksperimentus, šios tipinės modelio parametrų vertės buvo pastovios [1, 20, 22]:

$$\begin{aligned} D_d = 600 \mu\text{m}^2/\text{s}, \quad D_m = 200 \mu\text{m}^2/\text{s}, \quad K_M = 100 \mu\text{M}, \\ r_0 = 250 \mu\text{m}, \quad \phi = 0,6. \end{aligned} \quad (56)$$

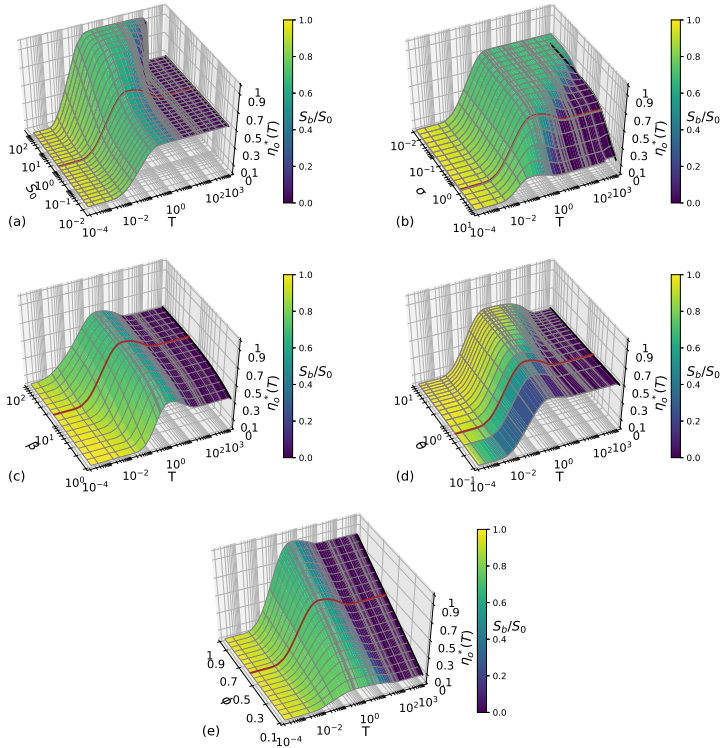


2 pav.: Bedimensė laiko T_h priklausomybė nuo bedimensės koncentracijos S_0 keičiant difuzijos modulį σ (a) ir Biot skaičių β (b), bei difuzijos modulį σ ir Biot skaičių β

4.2.1. Laikinio efektyvumo koeficiento netiesinė dinamika

Bendro trumpalaikio efektyvumo koeficiento η_o^* dinamika kaip bedimensio laiko T funkcija yra parodyta 3 paveikslėlyje. Efektyvumo koeficientas η_o^* buvo apskaičiuotas prie skirtingų pradinių substrato koncentracijų S_0 (3a paveikslėlis), difuzijos modulio σ (3b paveikslėlis), Biot skaičiaus β (3c paveikslėlis), atvirkštinės adsorbcijos koeficiento θ (3d paveikslėlis) ir pasiskirstymo koeficiento ϕ (3e paveikslėlis) reikšmių. Kiti modeliavimo parametrai buvo tokie patys kaip ir pradiniam eksperimente. Paryškintos raudonos linijos 3 paveikslėlyje rodo konkretų efektyvumo koeficiento η_o^* atvejį. Nusistovėjusios laikinio efektyvumo koeficiento $\eta_{o,ss}$ vertės pavaizduotos vientisomis juodomis linijomis. Spalva nurodo normalizuotą likutinę koncentraciją.

Kaip galima pamatyti 3a paveikslėlyje, laikinis efektyvumo



3 pav.: Laikinio efektyvumo koeficiento η_o^* priklausomybė nuo skirtingos pradinės koncentracijos S_0 (a), difuzijos modulio σ (b), Biot skaičiaus β (c), santykio θ (d) ir pasiskirstymo koeficiento ϕ (e)

koeficientas įgyja didesnes reikšmes proceso eigoje esant žemai substrato koncentracijai, kai Michaelio-Menten kinetika artėja prie pirmosios eilės kinetikos ($S_0 \ll 1, s_0 \ll K_M$), o ne esant didelėms koncentracijoms, kai MR veikia pagal nulinės eilės fermento kinetiką ($S_0 \gg 1, s_0 \gg K_M$). Be to, esant vidutinėms ir didelėms koncentracijoms, bendras efektyvumo koeficientas $\eta_o^*(T)$ yra nemonotoninė laiko T funkcija, o efektyvumo maksimumas pasiekiamas maždaug tuo pačiu metu, kai pastoviosios būklės veiks-

mingumas pasiekiamas esant mažoms koncentracijoms. Esant didelėms koncentracijoms, trumpalaikis efektyvumo koeficientas η_o^* pasiekia maksimalų ir palaiko aukščiausią efektyvumą (η_o^* arti vieneto). Kurį laiką vėliau jis drastiškai mažėja ir artėja prie pastoviosios reikšmės.

3a ir 3b paveikslėlyje parodyta, jog MR efektyvumas tam tikrą laiką gali būti žymiai padidintas, pvz., padidinant pradinę substrato koncentraciją S_0 ar sumažinant difuzijos modulį σ , t. y. mažinant dalelių difuzijos varžą. Visos vientisos juodos linijos 3 paveikslėlyje sutampa su laikinio efektyvumo koeficiento η_o^* nusistovėjusiomis vertėmis ($T = 10^3$), išskyrus vertes, modeliuojamas mažiausiomis difuzijos modulio reikšmėmis, $\sigma < 0, 1$. Tolesni skaičiavimai ($T > 10^3$) parodė, kad $\eta_{o,ss}$ vis dėlto taip pat pasiekiamas ir prie $\sigma < 0, 1$, $\eta_{o,ss} \approx \eta_o^*$, kai $T > 10^6$.

4.2.2. Substrato sunaudojimo trukmė

Kaip galima pamatyti 3d paveikslėlyje, laikas, kurio reikia sunaudoti pradiniam substrato kiekiui ($S_b/S_0 = 0, 1$), t. y. 90%, gali būti keliomis eilėmis didesnis prie $\theta = 10$ nei prie $\theta = 0, 1$. Dešimtkart sumažėjus difuzijos moduliui σ , daugiau nei dešimt kartų padidėja laikas, reikalingas tam tikram substrato kiekiui konvertuoti (3b paveikslėlis).

Detalesnis eksperimentų tyrimas ir analizė pateikta straipsnyje [A1].

4.3. Anglies nanovamzdeliais grįsto mikroreaktoriaus savybės

Nagrinėjamas matematinis modelis apibrėžtas (29)–(36).

4.3.1. Simuliacijų eiga

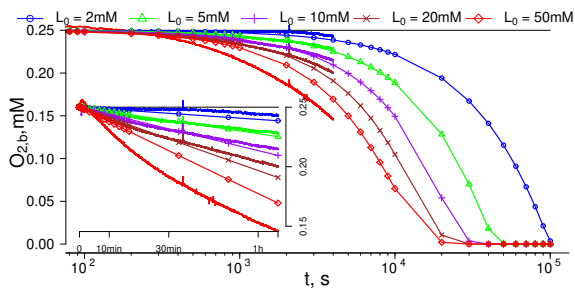
Kompiuterinis modeliavimas buvo atliktas parenkant parametrus, suderintus su fiziniais eksperimentais, atliktais prie penkių skirtingų laktozės koncentracijų L_0 : 2, 5, 10, 20 ir 50 mM. Kiti modelio parametrai buvo parinkti tokie [42, 43]:

$$\begin{aligned}K_L &= 9,6 \text{ mM}, & V_L &= 0,019 \text{ mM/s}, \\K_O &= 0,5 \text{ mM}, & V_O &= 1,170 \text{ mM/s}, & O_0 &= 0,25 \text{ mM}, \\D_{L,m} &= D_{P,m} = 2,2 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}, & D_{O,m} &= 0,67 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}, \\D_{L,d} &= D_{P,d} = 6,6 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}, & D_{O,d} &= 2,0 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}, \\R_0 &= 225 \text{ }\mu\text{m}, & R_1 &= 305 \text{ }\mu\text{m}, & R &= 840 \text{ }\mu\text{m}, & \phi &= 0,56.\end{aligned}\tag{57}$$

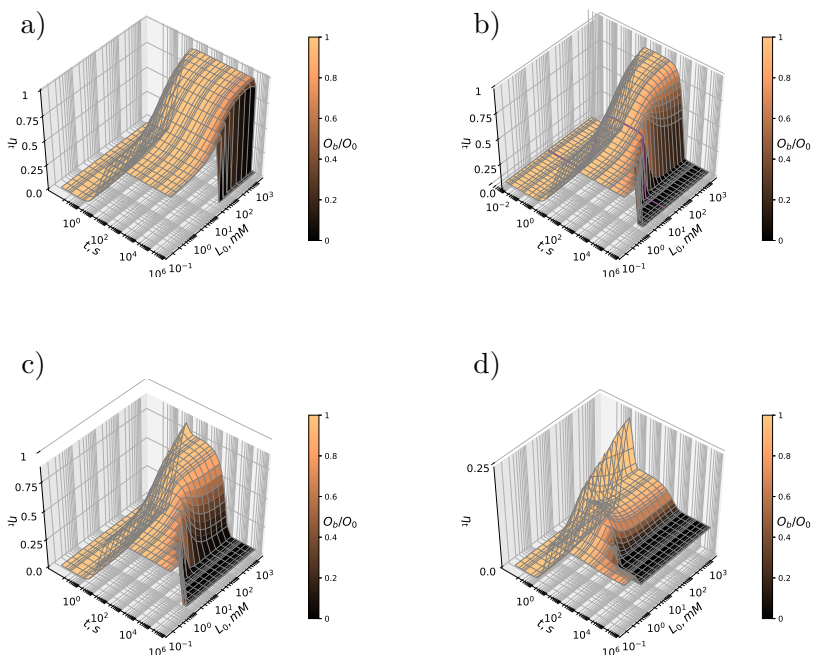
Deguonis kaip lakazės substratas buvo eksperimentiškai matuotas selektyviu Klarko tipo elektrodu. Imituojant fermento katalizuojamo proceso dinamiką (4), matuojama buvo deguonies koncentracija O_b [43].

4 paveikslėlyje pavaizduota eksperimentinės ir simuliuotos deguonies koncentracijos dinamika. Eksperimentai pateikia deguonies koncentracijos dinamiką tiesinėje skalėje per pirmas 4000 (s), kol vyko fiziniai eksperimentai. Logaritminė skalė rodo pratęstus simuliacijos rezultatus.

4 paveikslėlyje parodyta, kad pasiūlytas matematinis modelis gana tiksliai atspindi fizinius eksperimentus. Jei laktozės koncentracija yra 2, 5, 10 ir 20 mM, santykinė paklaida tarp skaitinio sprendimo ir eksperimento duomenų, vidutiniškai apskaičiuota nuo 0 iki 4000 s, yra mažesnė nei 5 %.



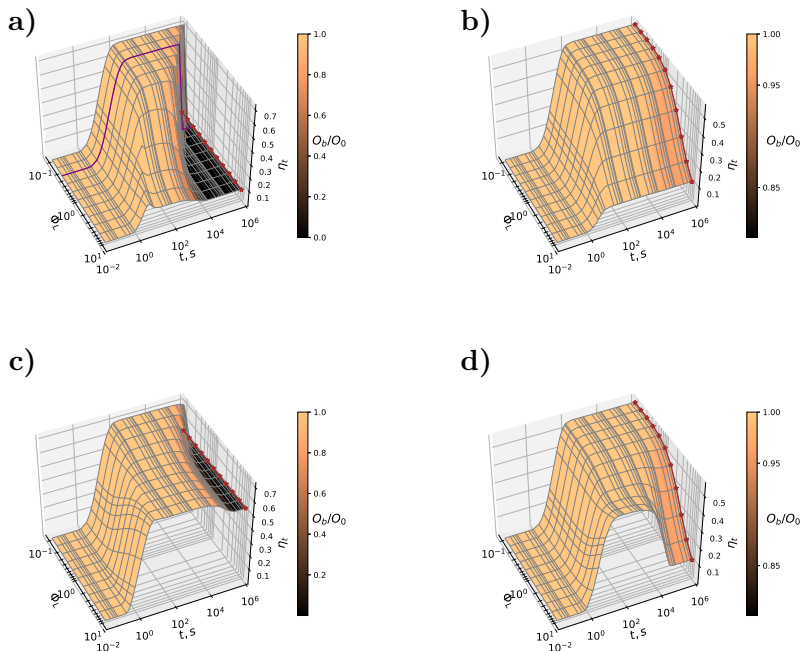
4 pav.: Deguonies koncentracijos dinamika, vykusi eksperimentinių duomenų ir simuliacijos metu



5 pav.: Laikinis efektyvumas η_t keičiant pradinę koncentraciją L_0

4.3.2. Laktozės įtaka efektyvumui

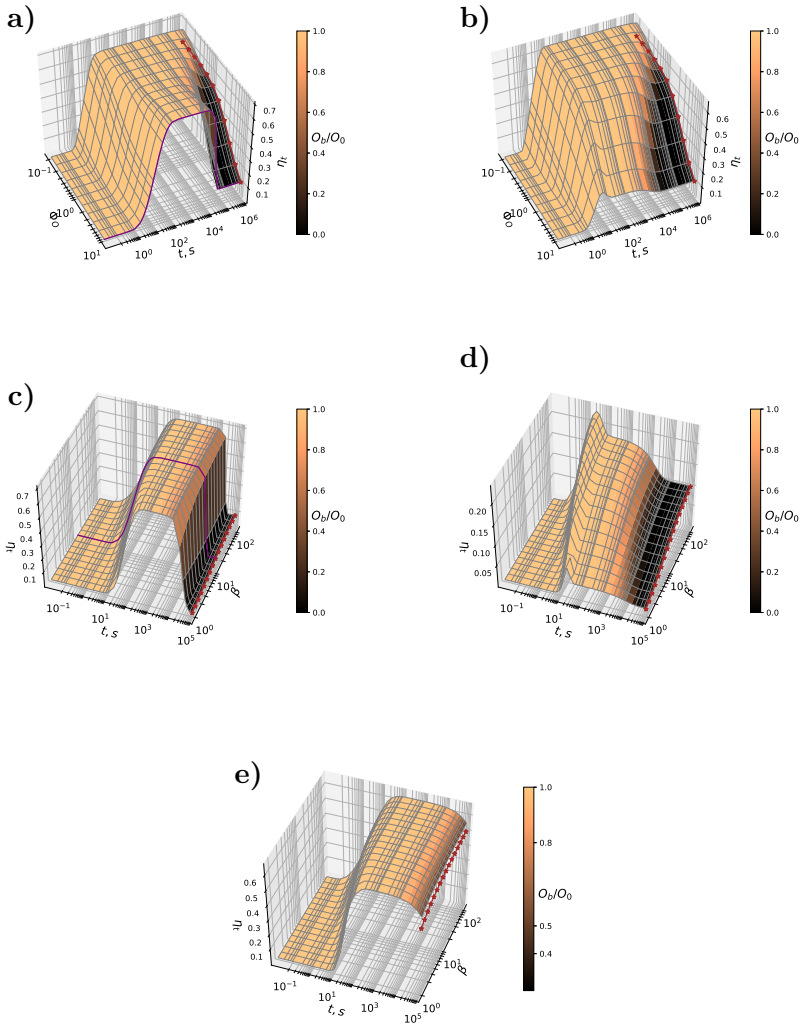
Laikinis efektyvumo koeficientas η_t pateiktas 5 paveikslėlyje, keičiant pradinę laktozės koncentraciją L_0 (a) $\Phi_L = 0, 1$, (b)



6 pav.: Laikinio efektyvumo faktoriaus η_t priklausomybė, keičiant difuzijos modulį Φ_L prie koncentracijų L_0 : 10 (a) ir 0,1 (b) mM

$\Phi_L = 0,67$, (c) $\Phi_L = 1$, (d) $\Phi_L = 10$. 5b paveikslyje parodytas nemonotoniškas laikinio efektyvumo faktoriaus η_t elgesys esant didelėms ir vidutinėms pradinėms laktozės koncentracijoms ($L_0 > 0,5 \text{ mM} = 2 O_0$). Tuo tarpu esant mažoms koncentracijoms efektyvumo koeficientas η_t yra monotoniškai didėjanti laiko funkcija. Esant bet kokiai laktozės koncentracijai, laikinis efektyvumo koeficientas $\eta_t(t)$ ($t \rightarrow \infty$) artėja prie pastoviosios reikšmės.

Kai vyrauja pirmasis procesas (1) – (2) ($V_1(L_m) \gg V_2(O_m)$) dviejų fermentų katalizuojamo proceso metu (4), procesas tampa ribojamas deguonies ir $V(L_m, O_m)$ tampa beveik nekintamas lak-



7 pav.: Laikinis efektyvumo faktorius η_t priklausomybė keičiant difuzijos modulį Φ_O (a–b) ir Biot skaičių $\beta = \beta_L = \beta_O$ (c–e)

tozės koncentracijos atžvilgiu, $V(L_m, O_m) \approx 2V_2(O_m)$. Priešingu atveju, kai vyrauja kitas procesas (4) – (3) ($V_2(O_m) \gg V_1(L_m)$), ribojimas atsiranda iš laktozės. 5b paveikslėlis parodo, kad,

esant didelėms ir vidutinėms pradinėms laktozės koncentracijoms ($L_0 \gtrsim 2O_0$), po santykinai trumpo laiko ($10^2 - 10^3$ s) deguonies koncentracija ir efektyvumo koeficientas pradeda drastiškai mažėti. Deguonies koncentracija tampa tokia maža, kad $V_2(O_m)$ tampa daug mažesnė nei $V_1(L_m)$ ir tada procesas vyksta ribotomis deguonies sąlygomis, $V(L_m, O_m) \approx 2V_2(O_m)$. Esant tokioms mažoms deguonies koncentracijoms kaip $O_m \ll K_O$, netiesinės reakcijos terminas $V_2(O_m)$ sumažinamas iki pirmosios eilės reakcijos $V_2(O_m) \approx O_m V_O / K_O$. Kaip galima pastebėti 5b paveikslėlyje, pradinė laktozės koncentracija gali būti tokia maža ($L_0 \lesssim 2O_0$), kad deguonį galima sumažinti tik iš dalies, o procesą (4) valdo laktozė. Esant tokioms, labai mažoms laktozės koncentracijoms, ($L_m \ll K_L$), $V_1(L_m)$ artėja prie pirmos eilės kinetikos $V_1(L_m) \approx L_m V_L / K_L$. Tokiais tiesiniais atvejais pastovaus efektyvumo koeficientą galima apskaičiuoti analitiškai [A3]. Taikant šią formulę dviem tiesiniams reakcijos greičio $V(L_m, O_m)$ atvejams, gaunamos dvi pastoviosios būsenos efektyvumo faktoriaus išraiškos – viena laktozei (η_L), kita – deguoniui (η_O),

$$\eta_C = \frac{3\beta_C \phi(\Phi_C \coth \Phi_C - 1)}{\Phi_C^2 (\beta_C + \phi(\Phi_C \coth \Phi_C - 1))}, \quad C = L, O. \quad (58)$$

4.3.3. Difuzijos įtaka laikiniam efektyvumui

6 paveikslėlis demonstruoja laikinio efektyvumo faktoriaus η_t dinamiką, esant skirtingoms difuzijos modulio Φ_L reikšmėms ir dviem pradinėms laktozės koncentracijoms $L_0 : 10$ ir $0,1$ mM. η_t raidos priklausomybės nuo kito difuzijos modulio Φ_O ir Biot skaičiaus $\beta = \beta_L = \beta_O$ pavaizduoti 7 paveikslėlyje (taip pat 6 c-

6d paveikslėlyje).

Norint parodyti, kad difuzijos modulis Φ_L tikrai gali turėti įtakos laikinio efektyvumo faktoriaus dinamikai, reaktoriaus sistema buvo modeliuojama prie 100 kartų mažesne laktozės koncentracija $L_0 = 0,1$ mM, kai procesas vyksta ribotomis laktozės sąlygomis nuo pradžios iki nusistovėjimo. 6b paveikslėlyje parodyta, kad nusistovėjęs laikinis efektyvumo koeficientas monotoniškai didėja mažėjant difuzijos moduliui Φ_L ir tai gali būti išreikšta kaip funkcija $\eta_L = \eta_L(\Phi_L)$, apskaičiuota iš (58), žr. pavaizduota raudona punktyrine linija. Esant $L_0 = 0,1$ mM, laikinis faktorius η_t monotoniškai didėja laikui bėgant visoms Φ_L reikšmėms, kurių vertė kinta nuo 0,1 iki 10 (žr. 6b paveikslėlis), o η_t yra nemonotoninė laiko funkcija, kai $L_0 = 10$ mM, kaip parodyta 6a. 6b paveikslėlyje taip pat parodyta, kad tik nedidelė deguonies dalis yra sunaudojama esant tokiai žemai laktozės ($L_0 = 0,1$ mM) koncentracijai.

6 ir 7a -7e paveikslėliai parodo, kad MR efektyvumas gali būti žymiai padidintas, bent jau tam tikrą laiką, mažinant difuzijos modulį, t. y. mažinant dalelių difuzijos varžą.

Detalesnis tyrimas ir išvados pateiktos rankraštyje [A2].

Bendrosios išvados

1. Pasiūlytas mikroreaktoriaus su anglies nanovamzdeliais matematinis ir kompiuterinis modelis, grįstas cheminės reakcijos įgalinimu per laisvųjų elektronų pernašą. Modelis gali būti sėkmingai naudojamas realaus bioreaktoriaus kinetinėms savybėms tirti.
2. Laikinis uždaros bioreaktoriaus sistemos efektyvumas prie didelio laiko artėja prie atviros bioreaktoriaus sistemos laikinio efektyvumo. Pateiktos atviros sistemos analizinės charakteristikos, kurios galioja ir uždaroms sistemoms.
3. Homotopijos perturbacijos metodas, prie fiksuotų sistemos hiperparametrų, gali leisti rasti analizines aproksimacijas su mažesne nei 10^{-10} paklaida. Toks paklaidos dydis modeliavimo praktikoje yra laikomas priimtiniu praktikoje. Analizinės aproksimacijos, gautos taikant homotopijos perturbacijos metodus, validžios tik tada, jei mažas parametras patenka į konvergavimo sritį. Taigi, norint taikyti šį metodą, skirtingas sistemos pradinis ištiesinimas yra būtinas.
4. Bioreaktoriaus, grįsto nesąveikaujančiais mikrobioreaktoriais, cheminė kinetika gali būti sėkmingai modeliuojama, vienos dimensijos erdvėje nagrinėjant vienetinį mikrobioreaktorių su išoriniu (difuzijos) sluoksniu.

Literatūra

- [1] Illanes Andrés. *Enzyme Biocatalysis: Principles and Applications*. Springer, Dordrecht, 2008.
- [2] Rutherford Aris. *The Mathematical Theory of Diffusion and Reaction in Permeable Catalysts: The theory of the steady state*, volume 1. Clarendon Press, 1975.
- [3] R. Baronas, F. Ivanauskas, and J. Kulys. Modelling a biosensor based on the heterogeneous microreactor. *J. Math. Chem.*, 25:245–252, 1999.
- [4] Romas Baronas, Feliksas Ivanauskas, and Juozas Kulys. Mathematical modeling of biosensors based on an array of enzyme microreactors. *Sensors*, 6(4):453–465, 2006.
- [5] Romas Baronas, Feliksas Ivanauskas, and Juozas Kulys. *Mathematical Modeling of Biosensors*. Springer, Dordrecht, 2010. ISBN 978-90-481-3242-3. URL <http://www.springer.com/chemistry/book/978-90-481-3242-3>.
- [6] Romas Baronas, Feliksas Ivanauskas, and Juozas Kulys. *Mathematical Modeling of Biosensors*, volume 9 of *Springer Series on Chemical Sensors and Biosensors*. Springer Netherlands, Dordrecht, 2010. ISBN 978-90-481-3242-3, 978-90-481-3243-0. URL <http://link.springer.com/10.1007/978-90-481-3243-0>.
- [7] Philip N. Bartlett. *Bioelectrochemistry: Fundamentals, Experimental Techniques and Applications*. John Wiley & Sons, Chichester, UK, 2008. ISBN 978-0-470-84364-2.
- [8] Laurence A. Belfiore. *Transport Phenomena for Chemical Reactor Design*. John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, 2003.
- [9] Carl M. Bender and Steven A. Orszag. *Advanced Mathemati-*

- cal Methods for Scientists and Engineers I: Asymptotic Methods and Perturbation Theory*. Springer Science & Business Media, 2013.
- [10] Claudia María Bidabehere and Ulises Sedran. Transient effectiveness factors in the dynamic analysis of heterogeneous reactors with porous catalyst particles. *Chem. Eng. Sci.*, 137: 293–300, 2015.
- [11] Claudia María Bidabehere, Juan Rafael García, and Ulises Sedran. Use of stirred batch reactors for the assessment of adsorption constants in porous solid catalysts with simultaneous diffusion and reaction. Theoretical analysis. *Chem. Eng. Sci.*, 61(6):2048–2055, 2006.
- [12] Claudia María Bidabehere, Juan Rafael García, and Ulises Sedran. Transient effectiveness factor in porous catalyst particles. application to kinetic studies with batch reactors. *Chem. Eng. Res. Des.*, 118:41–50, 2017.
- [13] Claudia María Bidabehere, Juan Rafael García, and Ulises Sedran. Transient effectiveness factor. simultaneous determination of kinetic, diffusion and adsorption equilibrium parameters in porous catalyst particles under diffusion control conditions. *Chem. Eng. J.*, 345:196–208, 2018.
- [14] Katarzyna Bizon and Bolesław Tabiś. Dynamics of an isothermal catalyst pellet with simultaneous chemical reaction and adsorption. *Chem. Eng. Res. Des.*, 115:221–229, 2016.
- [15] Dieter Britz and Jörg Strutwolf. *Digital Simulation in Electrochemistry*. Monographs in Electrochemistry. Springer, Cham, 4 edition, 2016. ISBN 978-3-319-30290-4.
- [16] Liliane Coche-Guerente, Piere Labbé, and Virginie Meneaud. Amplification of amperometric biosensor responses by electrochemical substrate recycling. 3. Theoretical and exper-

- imental study of the phenol-polyphenol oxidase system immobilized in laponite hydrogels and layer-by-layer self-assembled structures. *Anal. Chem.*, 73(14):3206–3218, 2001.
- [17] A Kayode Coker. *Modeling of chemical kinetics and reactor design*. Gulf Professional Publishing, 2001.
- [18] John Crank. *The Mathematics of Diffusion*. Oxford University Press, London, 1975.
- [19] James Davis, D Huw Vaughan, and Marco F Cardosi. Elements of biosensor construction. *Enzyme Microb. Technol.*, 17(12):1030–1035, 1995.
- [20] Mark E. Davis and Robert J. Davis. *Fundamentals of chemical reaction engineering*. McGraw-Hill, New York, 2003.
- [21] Duong D. Do and Paul F. Greenfield. The concept of an effectiveness factor for reaction problems involving catalyst deactivation. *Chem. Eng. J.*, 27(2):99–105, 1983.
- [22] Pauline M. Doran. *Bioprocess Engineering Principles*. Academic Press, Waltham, MA, 2 edition, 2013.
- [23] A. Eswari and L. Rajendran. Analytical solution of steady state current at a microdisk biosensor. *J. Electroanal. Chem*, 641(1):35–44, 2010. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1572665710000184>.
- [24] Adolph Fick. On liquid diffusion. *J. Membrane Sci.*, 100(1):33–38, 1995.
- [25] David J. Fink, Tsungyen Na, and Jerome S. Schultz. Effectiveness factor calculations for immobilized enzyme catalysts. *Biotechnol. Bioeng*, 15(5):879–888, 1973.
- [26] Rafael F. Fonseca, Caio C. B. Melo, Beatriz, B. C. P. Sanches, Victor Bertucci-Neto, Cristiane S. Farinas, and Wu H. Kwong. Modelling of solid-state fermentation over wide operational range for application in process optimization. *Can.*

- J. Chem. Eng.*, 96:1723–1734, 2018.
- [27] H. Gutfreund. *Kinetics for the Life Sciences*. Cambridge University Press, Cambridge, 1995.
- [28] Peter Harriott. *Chemical Reactor Design*. Marcel Dekker, New York, 2003.
- [29] Ji-Huan He. Homotopy perturbation technique. *Comp. Meth. Appl. Mech. Eng.*, 178(3–4):257–262, 1999.
- [30] Ji-Huan He. Homotopy perturbation method: a new non-linear analytical technique. *Appl. Math. Comput.*, 135(1): 73–79, 2003.
- [31] Badr Kaoui, Marco Lauricella, and Giuseppe Pontrelli. Mechanistic modelling of drug release from multi-layer capsules. *Comput. Biol. Med.*, 93:149–157, 2018.
- [32] O.M. Kirthiga and L. Rajendran. Approximate analytical solution for non-linear reaction diffusion equations in a mono-enzymatic biosensor involving Michaelis-Menten kinetics. *J. Electroanal. Chem.*, 751:119–127, 2015.
- [33] Aikaterini Konti, Diomi Mamma, Dimitios G. Hatzinikolaou, and Dimitris Kekos. 3-Chloro-1,2-propanediol biodegradation by Ca-alginate immobilized pseudomonas putida DSM 437 cells applying different processes: mass transfer effects. *Bioprocess. Biosyst. Eng.*, 39(10):1597–1609, 2016.
- [34] Bronius Kvedaras and Mifodijus Sapagovas. Skaičiavimo metodai. *Vilnius: "Mintis"*, 1974.
- [35] William L Luyben. *Chemical reactor design and control*. John Wiley & Sons, 2007.
- [36] Gheorghe Maria. Enzymatic reactor selection and derivation of the optimal operation policy, by using a model-based modular simulation platform. *Comput. Chem. Eng.*, 36:325–341, 2012.

- [37] A. Meena and L. Rajendran. Analytical solution of system of coupled non-linear reaction diffusion equations. Part II: Direct reaction of substrate at underlying micro-disc surface. *J. Electroanal. Chem*, 650(1):143–151, 2010. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1572665710003401>.
- [38] J Monod et al. Thetechnique of continuous culture. *Ann. Inst. Pasteur*, 79:390–410, 1950.
- [39] Jacques Monod. Recherches sur la croissance des cultures bacteriennes. 1942.
- [40] Gottfried J Palm, Lukas Reisky, Dominique Böttcher, Henrik Müller, Emil AP Michels, Miriam C Walczak, Leona Berndt, Manfred S Weiss, Uwe T Bornscheuer, and Gert Weber. Structure of the plastic-degrading ideonella sakaiensis mhetase bound to a substrate. *Nature communications*, 10(1):1–10, 2019.
- [41] Sarunas Petronis, Michael Stangegaard, Claus Bo Vøge Christensen, and Martin Dufva. Transparent polymeric cell culture chip with integrated temperature control and uniform media perfusion. *Biotechniques*, 40(3):368–376, 2006.
- [42] Dalius Ratautas, Liucija Marcinkevičienė, Rolandas Meškys, and Juozas Kulys. Mediatorless electron transfer in glucose dehydrogenase/laccase system adsorbed on carbon nanotubes. *Electrochim. Acta*, 174:940–944, 2015.
- [43] Dalius Ratautas, Eimantas Ramonas, Liucija Marcinkevičienė, Rolandas Meškys, and Juozas Kulys. Wiring gold nanoparticles and redox enzymes: A self-sufficient nanocatalyst for the direct oxidation of carbohydrates with molecular oxygen. *Chem. Cat. Chem.*, 10:971–974, 2018.
- [44] Ursula Rinas, Hesham El-Enshasy, Markus Emmeler, Andrea

- Hille, Dietmar C. Hempel, and Harald Horn. Model-based prediction of substrate conversion and protein synthesis and excretion in recombinant *Aspergillus niger* biopellets. *Chem. Eng. Sci.*, 60(10):2729–2739, 2005.
- [45] Abraham Sagiv. Exact solution of mass diffusion into a finite volume. *J. Membr. Sci.*, 186(2):231–237, 2001.
- [46] Abraham Sagiv. Exact solution of mass diffusion into a finite volume. *J. Membr. Sci.*, 186:231–237, 2001.
- [47] J. Saranya, L. Rajendran, L. Wang, and C. Fernandez. A new mathematical modelling using Homotopy perturbation method to solve nonlinear equations in enzymatic glucose fuel cells. *Chem. Phys. Let.*, 662:317–326, 2016.
- [48] Daniel Schäpper, Muhd Nazrul Hisham Zainal Alam, Nicolas Szita, Anna Eliasson Lantz, and Krist V. Gernaey. Application of microbioreactors in fermentation process development: A review. *Anal. Bioanal. Chem.*, 395(3):679–695, 2009.
- [49] T. Schulmeister. Mathematical modelling of the dynamic behaviour of amperometric enzyme electrodes. *Sel. Electrode Rev.*, 12:203–260, 1990.
- [50] Th Schulmeister. Mathematical modelling of the dynamic behaviour of amperometric enzyme electrodes. *Sel. Electrode Rev.*, 12(2):203–260, 1990.
- [51] Szymon Skoneczny and Monika Cioch-Skoneczny. Mathematical modelling and approximate solutions for microbiological processes in biofilm through homotopy-based methods. *Chem. Eng. Res. Des.*, 139:309–320, 2018.
- [52] Ernest W Thiele. Relation between catalytic activity and size of particle. *Ind. Eng. Chem.*, 31(7):916–920, 1939.
- [53] Nestor V. Torres. Application of the transition time of metabolic systems as a criterion for optimization of metabolic pro-

- cesses. *Biotechnol. Bioeng.*, 44(3):291–296, 1994.
- [54] Momchil Velkovsky, Rachel Snider, David E. Cliffler, and John P. Wiksw. Modeling the measurements of cellular fluxes in microbioreactor devices using thin enzyme electrodes. *J. Math. Chem.*, 49(1):251–275, 2011.
- [55] Guillermo Vidriales-Escobar, Raul Rentería-Tamayo, Felipe Alatriste-Mondragón, and Omar González-Ortega. Mathematical modeling of a composting process in a small-scale tubular bioreactor. *Chem. Eng. Res. Des.*, 120:360–371, 2017.
- [56] John Villadsen, Jens Nielsen, and Gunnar Lidén. *Bioreaction Engineering Principles*. Monographs in Electrochemistry. Springer, New York, 3 edition, 2011. ISBN 978-1-4419-9687-9.
- [57] H. J. Vos, P. J. Heederik, J. J. M. Potters, and K. Ch. A. M. Luyben. Effectiveness factor for spherical biofilm catalysts. *Bioprocess Eng.*, 5(2):63–72, 1990.
- [58] Vern W Weekman. Laboratory reactors and their limitations. *AIChE J.*, 20(5):833–840, 1974.
- [59] Stephen Whitaker. *The Method of Volume Averaging*, volume 13. Springer Science & Business Media, 2013.
- [60] Shosuke Yoshida, Kazumi Hiraga, Toshihiko Takehana, Ikuo Taniguchi, Hironao Yamaji, Yasuhito Maeda, Kiyotsuna Toyohara, Kenji Miyamoto, Yoshiharu Kimura, and Kohei Oda. A bacterium that degrades and assimilates poly (ethylene terephthalate). *Science*, 351(6278):1196–1199, 2016.
- [61] Li-Tao Zhu, Wang-Yu Ma, and Zheng-Hong Luo. Influence of distributed pore size and porosity on MTO catalyst particle performance: Modeling and simulation. *Chem. Eng. Res. Des.*, 137:141–153, 2018.
- [62] Antanas Žilinskas and Gražina Gimbutienė. A hybrid of

bayesian approach based global search with clustering aided local refinement. *Commun. Nonlinear. Sci. Numer. Simul.*, 78:104857, 2019.

Doktoranto publikacijos disertacijos tema

- [A1] R. Baronas, J. Kulys, and **L. Petkevičius**. *Computational modeling of batch stirred tank reactor based on spherical catalyst particles*. *Journal of Mathematical Chemistry*, 57(1):327–342, 2019.
- [A2] R. Baronas, J. Kulys, and **L. Petkevičius**. *Modeling carbohydrates oxidation by oxygen catalyzed by bienzyme glucose dehydrogenase/laccase system immobilized into microreactor with carbon nanotubes*. *Journal of Mathematical Chemistry*, 2019. (recenzuojamas)
- [A3] R. Baronas, J. Kulys, and **L. Petkevičius**. *Modelling the enzyme catalysed substrate conversion in a microreactor acting in continuous flow mode*. *Nonlinear Analysis: Modelling and Control*, 23(3):437–456, 2018.
- [A4] A. Žilinskas, R. Baronas, L. Litvinas, and **L. Petkevičius**. *Multi-objective optimization and decision visualization of batch stirred tank reactor based on spherical catalyst particles*. *Nonlinear Analysis: Modelling and Control*, 24(6):1019-1033, 2019.
- [A5] **L. Petkevičius** and R. Baronas. *Modeling and simulation of enzyme-catalysed substrate conversion in a microreactor*. *International Journal on Advances in Systems and Measurements*, 11(1 & 2):173–182, 2018.
- [A6] **L. Petkevičius**. *Applying homotopy perturbation method to non-linear differential equations*. In 33rd annual Euro-

- pean Simulation and Modelling Conference (ESM 2019), page 1-3. Eurosis, 2019.
- [A7] **L. Petkevičius** and R. Baronas. *Modeling and simulation of porous multi layer microbioreactors*. In 33rd International Conference on Modelling and Simulation (ECMS 2019), page 190-196. SCS-Europe, 2019.
- [A8] **L. Petkevičius** and R. Baronas. *Numerical analysis of the dynamics of reactant conversion in batch stirred tank reactor*. In 2018 IEEE 6th Workshop on Advances in Information, Electronic and Electrical Engineering (AIEEE), pages 1–6. IEEE, 2018.
- [A9] **L. Petkevičius** and R. Baronas. *Numerical simulation and analysis of enzyme-catalysed substrate conversion in a microbioreactor*. In SIMUL 2017: The Ninth International Conference on Advances in System Simulation, pages 8–12, 2017.

Trumpos žinios apie doktorantą

Linas Petkevičius gimė 1990 m. spalio 9 d. 2009 m. baigė Pavenčių vidurinę mokyklą, 2009–2015 m. Vilniaus universitete įgijo statistiko bakalauro ir magistro laipsnius. 2015–2019 m. studijavo informatikos doktorantūros studijose Vilniaus universitete. Nuo 2010 m. Linas dirba Vilniaus universiteto Matematikos ir informatikos fakultete, nuo 2015 m. dėsto. Linas taip pat yra Lietuvos dirbtinio intelekto asociacijos (lithuania.ai) steigėjas ir valdybos narys.

UŽRAŠAMS

UŽRAŠAMS

UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, LT-10222 Vilnius
El. p. info@leidykla.vu.lt,
www.leidykla.vu.lt
Tiražas 30 egz.