

1 MOTIVATION

Eine der wesentlichen Herausforderungen der Pharmaindustrie ist der Spagat zwischen der Herstellung von Spezialmedikamenten und Medikamenten für die Breite der Bevölkerung. Herstellungsprozesse müssen flexibel und effizient bleiben, während die Notwendigkeit kurzer Markteinführungszeiten sowie der Kostendruck wachsen. Die Konzentration auf Innovation und kontinuierliche Verbesserung ist von enormer Bedeutung, um auf dem neuesten Stand zu bleiben. Nutzung und Analyse von Prozessdaten empfehlen sich, um von der ausschließlich qualitätsfokussierten Perspektive weg und hin zu mehr Produktivität, Zuverlässigkeit und Innovation zu gelangen.

In der industriellen Praxis werden biotechnologische Produktionsprozesse mit immer anspruchsvolleren Prozessstrategien durchgeführt. Die wachsende Komplexität der Prozesse führt zu steigenden Anforderungen an das Systemverständnis, die Modellierung und an die Regelkonzeption. Daher ist die Optimierung der Prozessfahrweisen einschließlich der damit verbundenen Mess- und Regelintelligenz von hohem Interesse.

In diesem Zusammenhang sollen relevante Akteure aus dem Bereich der Bioprozesstechnik zusammengeführt werden und eine Plattform für neue Impulse und Ansätze bieten. Die Veranstaltung greift die wichtigsten Herausforderungen auf und spannt eine Diskussionslinie entlang der Wertschöpfungskette vom smarten Sensor bis zur Prozessintelligenz. In den Workshops sollen neue Entwicklungen vorgestellt und mit modernster Messtechnik aus dem Bereich der Prozessoptimierung praxisnah demonstriert werden.



Angela Ascheberg

*Westfälische Hochschule
AG BioProzessTechnik*



B.Sc. Maike Riel

*Westfälische Hochschule
AG BioProzessTechnik*



Dr. Holger Müller

BlueSens gas sensor GmbH



Prof. Dr.-Ing. Frank Eiden

*Westfälische Hochschule
AG BioProzessTechnik*

INHALTSVERZEICHNIS

1 MOTIVATION	1
2 AGENDA	3
3 WORKSHOPS.....	4
4 TEILNEHMER	5
5 REFERENTEN UND VORTRAGSABSTARCTS	11
6 POSTER UND ABSTRACTS	17
7 RAUMPLANUNG / WEGSKIZZE	39
8 SPONSOREN.....	41
9 ARBEITSGRUPPE BIOPROZESSTECHNIK	43

2 AGENDA

Montag, 19. Februar 2018	Dienstag, 20. Februar 2018	Mittwoch, 21. Februar 2018
WISSENSCHAFTS-PROGRAMM 09:00 – 11:00 Eintreffen und Registrierung 11:00 – 12:15 Begrüßung durch die Organisatoren • Dr. Holger Müller (BlueSens gas sensor GmbH) • Prof. Dr. Frank Eiden (Westfälische Hochschule, AG BPT) • Sponsoren-Pitch 12:15 – 14:30 • Prof. Dr. Dieter Eibl (ZHAW, Zürich) • Prof. Dr. Regine Eibl (ZHAW, Zürich) • Prof. Dr. Jochen Büchs (RWTH, Aachen) 14:30 – 15:30 Pause und Austausch 15:30 – 17:00 • Dr. Raphael Voges (Boehringer Ingelheim) • Dr. Diego Schmidhalter (Lonza Pharma & Biotech) 17:00 – 18:00 freie Verfügung bzw. Austausch 18:00 – 21:30 • Bio-Competition • Postersession	WISSENSCHAFTS-PROGRAMM 08:30 – 08:45 Begrüßung durch den Präsidenten der Westfälischen Hochschule Prof. Dr. Bernd Kriegesmann 08:45 – 10:15 • Prof. Dr. Roland Wagner (Rentschler Biopharma SE) • Christian Klinger (Roche Diagnostics GmbH) 10:15 – 11:00 Pause und Austausch WORKSHOP-PROGRAMM 11:00 – 12:30 WORKSHOPS * 12:30 – 14:00 Mittagessen (Mensa) 14:00 – 15:30 WORKSHOPS * 15:30 – 17:00 WORKSHOPS * 19:00 ABENDVERANSTALTUNG	WORKSHOP-PROGRAMM 08:30 – 10:00 WORKSHOPS * 10:00 – 11:30 WORKSHOPS * 11:30 – 13:00 Mittagessen (Mensa) 13:00 – 14:30 WORKSHOPS * 14:30 Abschluss und Posterpreisverleihung

* die Workshops finden jeweils parallel statt, somit ist die Teilnahme an allen Workshops möglich

3 WORKSHOPS



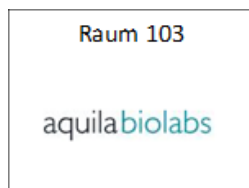
Metabolitanalyse Custom-made: Neue Einsichten in Upstream-Prozesse mit individuell gefertigten Tests

Optocell GmbH & Co. KG



Online-Glukosemessung

Trace Analytics GmbH



Online Biomass Monitoring and Automated Feeding in Shake Flasks – Techniques and Applications

aquila biolabs GmbH



shaked and stirred – new ways of bioprocess controlling and planning

Infors GmbH



Design of Experiments in Bioprocess Development – Eppendorf shows how to design your success using DoE and parallel bioreactor systems

Eppendorf AG



**Trübungsmessung im Bioprozess –
so funktioniert's
pH Kalibration in weniger als 1 Minute –
das Hamilton Single Use Portfolio**

Hamilton Bonaduz AG



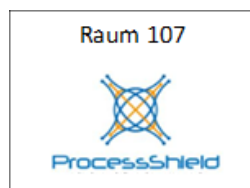
**Bioprocess Data Management
and Data Analytics**

Exputec GmbH



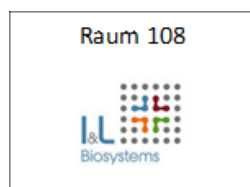
**Tipps, Tricks und Cocktails –
der perfekte Umgang mit BlueVis-Software
und BlueSens-Sensoren**

BlueSens gas sensor GmbH



**ProcessShield – eine modulare, adaptive
und intelligente „Soft-Sensor“-basierte
Prozessplattform**

ProcessShield (AG BPT)



**Automatisierte Probennahme und -analyse aus
dem Bioreaktor**

I&L Biosystems GmbH



**Beschleunigte Bioprozessentwicklung:
Automatisierte Workflows zur
Stammphänotypisierung und
Medienoptimierung**

Microbial Bioprocess Lab (FZ Jülich)

4 TEILNEHMER

	VORNAME	NACHNAME	TITEL	INSTITUTION
1	Astrid	Alef	Dr.	I&L Biosystems GmbH
2	Sabrina	Aouag		Evonik Creavis GmbH
3	Angela	Ascheberg		Westfälische Hochschule
4	Florian	Aupert		Leibniz Universität Hannover
5	Nathalie	Balog		Westfälische Hochschule
6	Mona	Bausch		Merck KGaA
7	Marcus	Bayer		Hamilton Bonaduz AG
8	Ilona	Behrendt	Dipl. Ing.	Max-Planck-Institut Magdeburg
9	Pascal	Bergerhoff		RWTH Aachen
10	Claudia	Best		Otto von Guericke Universität Magdeburg
11	Andreas	Beyer	Prof. Dr.	Westfälische Hochschule
12	David	Bittner		Westfälische Hochschule
13	Lars M.	Blank	Prof.	RWTH Aachen
14	Sebastian	Blum		m2p-labs Microbioreactors
15	Jonas	Bohn		Westfälische Wilhelms- Universität Münster
16	Adriane	Boltryk		Westfälische Hochschule
17	Daniel	Borchert		Exputec GmbH
18	Jessica	Brockmann		Westfälische Hochschule
19	Jochen	Büchs	Prof. Dr.	RWTH Aachen
20	Niklas	Buck	B.Sc.	Lohmann Animal Health/ ELANCO Animal Health
21	Lisa	Burkhardt		Optocell GmbH & Co. KG
22	Elisabeth	Bykow		Westfälische Hochschule
23	Murat	Caqlar		Sanofi Deutschland GmbH
24	Katharina	Dahlmann		Leibniz Universität Hannover
25	Christine	Denkelmann		BlueSens gas sensor GmbH
26	Sylvia	Denter	Dipl.- Biol.	Artes-Biotechnology GmbH
27	Sebastian	Deutsch		BlueSens gas sensor GmbH
28	Elvira	Dietsche		E-Nema Gesellschaft für Biotechnologie und biologischen Pflanzenschutz GmbH
29	Volker	Donath		Hamilton Germany GmbH
30	Maximilian	Dudda		Westfälische Hochschule
31	Jessica	Ebeling		Westfälische Hochschule
32	Birgitta	Ebert	Dr.-Ing.	RWTH Aachen
33	Dieter	Eibl	Prof. Dr.	ZHAW
34	Regine	Eibl	Prof. Dr.	ZHAW
35	Chantal	Eickelmann		Westfälische Hochschule

36	Frank	Eiden	Prof. Dr.-Ing.	Westfälische Hochschule
37	Martin	Farys	M.Sc.	Artes-Biotechnology GmbH
38	Burkhard J.	Feigel	Dr.	INFORS GmbH
39	Timo	Fockenberger		Westfälische Hochschule
40	Klaus	Frambach		BASF SE Abteilung RBW/D
41	Marlene	Frank		Hamilton Bonaduz AG
42	Fabian	Freiberger		Technische Universität Hamburg
43	Lukas	Gallwitz		Westfälische Hochschule
44	Robert	Glaser		Eppendorf AG
45	Dennis	Gluma		Westfälische Hochschule
46	Simon	Görig		Fachhochschule Südwestfalen Iserlohn
47	Daniel	Günther		RWTH Aachen
48	Caroline	Halloin		Medizinische Hochschule Hannover
49	Birthe	Halmschlag		RWTH Aachen
50	Lars	Hanke		Fachhochschule Südwestfalen Iserlohn
51	Michael	Hartlep	Dr.	TRACE Analytics GmbH
52	Oliver	Hauck		BASF SE Abteilung RBW/D
53	Lars	Häusler		Westfälische Hochschule
54	Tobias	Heinks		Westfälische Hochschule
55	Florian	Heinrichs	B.Sc.	RWTH Aachen
56	Johannes	Hemmerich		MiBioLab, Forschungszentrum Jülich
57	Anette	Hettwer	M.Sc.	Westfälische Hochschule
58	Tanja	Holland	Dr.	Eppendorf AG
59	Caroline	Huber		Amphasys AG
60	Kai	Iding	Dr.	Bibitec Gesellschaft für Prozessentwicklung mbH
61	Roman	Jansen		MiBioLab, Forschungszentrum Jülich
62	Nils	Janzen	Dr.	Boehringer-Ingelheim & BOKU Wien
63	Mathias	Joachim	M.Sc.	Technische Hochschule Mittelhessen
64	Karen	Jülicher		Technische Hochschule Köln
65	Oliver	Kayser	Prof.	TU Dortmund
66	Marie-Therese	Keil		Westfälische Hochschule
67	Tobias	Kempf		Optocell GmbH & Co. KG
68	Joel	Kieffer		RWTH Aachen
69	Thomas	Kirner	Prof. Dr.	Hochschule Hamm-Lippstadt
70	Melanie	Klauer		m2p-labs GmbH Microbioreactors

71	Sebastian	Kleebank	Dr.	Eppendorf AG
72	Christian	Klinger		Roche Diagnostics GmbH
73	Timo	Kloß		Hochschule Coburg
74	Sven	Koban	M.Sc.	Enzymicals AG
75	Joachim	Koepff		Sartorius Stedim Biotech GmbH
76	Robin	Kolhoff		Bayer AG
77	Anna	Korona		m2p-labs GmbH Microbioreactors
78	Celina	Korzen		Westfälische Hochschule
79	Sandra	Kosinski		Westfälische Hochschule
80	Verena	Krause		Fachhochschule Südwestfalen Iserlohn
81	Bernd	Kriegesmann	Prof. Dr.	Westfälische Hochschule, Präsident
82	Stefan	Krüß		Richter Helm BioLogics
83	Nicole	Krüssel		Westfälische Hochschule
84	Henning	Kuhz	Dr.	Dr. Paul Lohmann GmbH KG
85	Wolfgang	Künnecke	Dr.	TRACE Analytics GmbH
86	Bernhard	Lalla	Dipl.Ing.	Savanna Ingredients GmbH
87	David	Lampe		Bibitec Gesellschaft für Prozessentwicklung mbH
88	Falk	Lehmann		Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf / Helmholtz-Institut Freiberg
89	Tanja	Leitner		Roche Diagnostics GmbH
90	Bernd	Leuchtle	Dr.	RWTH Aachen
91	Philipp	Levermann		Technische Universität Hamburg
92	Andreas	Limmer		Daiichi Sankyo Europe GmbH
93	Elizabeth	Lipke		Auburn University, USA
94	Josipa	Lisicar		Technische Hochschule Köln
95	Laura	Lober		Westfälische Hochschule
96	Berno	Lübkes		Hamilton Germany GmbH
97	Ute	Lüers		Roche Diagnostics GmbH
98	Stefan	Mahr		I&L Biosystems GmbH
99	Felix	Manstein		Medizinische Hochschule Hannover
100	Vanessa	Mense		Westfälische Hochschule
101	Svenja	Meyer		RWTH Aachen
102	Linda	Micheel		Evonik Creavis GmbH
103	Tim	Milfeit		Westfälische Hochschule
104	Aaron	Minski		Westfälische Hochschule
105	Xenia	Mochhoff		Westfälische Hochschule
106	Deborah	Mojzych		Westfälische Hochschule

107	Johannes	Möller		Technische Universität Hamburg
108	Holger	Morschett	Dr.	MiBioLab, Forschungszentrum Jülich
109	Holger	Müller	Dr.	BlueSens gas sensor GmbH
110	Julius	Netzer		aquila biolabs GmbH
111	Anna	Nickisch-Hartfiel	Prof.	Hochschule Niederrhein
112	Steffen	Ostermann	Dr. rer. nat.	Repligen GmbH
113	Benjamin	Ostermann		Lohmann Animal Health/ ELANCO Animal Health
114	Florian	Oswald		Goethe Universität Frankfurt
115	Ludwig	Pollich		Westfälische Hochschule
116	Ralf	Pörtner	Prof. Dr.-Ing.	Technische Universität Hamburg
117	Natascha	Prochnow		Evonik Creavis GmbH
118	Frederic	Radzio		Fachhochschule Südwestfalen Iserlohn
119	Daniela	Rauch		Eppendorf AG
120	Maike	Riel	B.Sc.	Westfälische Hochschule
121	Katrin	Rosenthal	Dr.	Technische Universität Dortmund
122	Markus	Sack	Dipl.Biol	Pro-SPR GmbH
123	Patrick	Sagmeister	Dr.	Exputec GmbH
124	Roland	Schäfer	Dr.	Roche Diagnostics Deutschland GmbH
125	Jens	Schiffler		Eppendorf AG Bioprocess Center
126	Christiane	Schlottbohm		Eppendorf AG
127	Marco	Schmeer	Dr.	PlasmidFactory GmbH & Co. KG
128	Diego	Schmidhalter	Dr.	Lonza Pharma & Biotech
129	Julian	Schmitz		Universität Bielefeld
130	Florian	Scholz	B.Sc.	Technische Hochschule Mittelhessen, Institute of Bioprocess Engineering and Pharmaceutical Technology
131	Sarah	Schulte		Westfälische Hochschule
132	Lynn	Schwardmann		Universität Bielefeld
133	Katharina	Schweizer	M.Sc.	Roche Diagnostics GmbH
134	Thomas-Benjamin	Seiler		RWTH Aachen, Institut für Umweltforschung, Ökosystemanalyse
135	Marc	Skoupi	Dr.	Eppendorf AG
136	Rafael	Slodzinski		k. A.
137	Andrea	Steinmann		Technische Universität Dortmund

138	Julian	Stonawski		Westfälische Hochschule
139	Jonathan	Sturm		Westfälische Hochschule
140	Renata	Szweda	Dr.	Fachhochschule Südwestfalen Iserlohn
141	Andreas	Tack		Eppendorf AG - Bioprocess Center (DASGIP GmbH)
142	Hamed	Tehrani	M.Sc.	RWTH Aachen
143	Maurice	Telaar	Dr.	INFORS GmbH
144	Niklas	Tenhaef		MiBioLab, Forschungszentrum Jülich
145	Apilaasha	Tharmasothirajan		RWTH Aachen
146	Daniel	Unkelbach		cetotec GmbH
147	Ralf	Urlaub	Dr.	VWR International GmbH
148	Jan	Van Hauwermeiren		I&L Biosystems GmbH
149	Janita	Vennmann		Westfälische Hochschule
150	Raphael	Voges	Dr.	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
151	Roland	Wagner	Prof. Dr.	Rentschler Biopharma SE
152	Fabian	Waldenmaier	B.Sc. Ing	Roche Diagnostics GmbH
153	Tobias	Wallocha	M.Sc.	Roche Diagnostics GmbH
154	Zengyuan	Wang		TU Dortmund
155	Silvana	Warminski-Schapschröer		Westfälische Hochschule
156	Lorenz	Weber		Roche Diagnostics GmbH
157	Florian	Weber		PlasmidFactory GmbH & Co. KG
158	Sven	Wegerhoff		TU Dortmund
159	Ann-Kathrin	Weisner		Westfälische Hochschule
160	Wenzel	Wellenbeck		Bayer AG
161	Frank	Westad	Dr.	CAMO Software AS
162	Lukas	Westhofen		RWTH Aachen
163	Jendrik	Wiegand		Fachhochschule Südwestfalen Iserlohn
164	Matthias	Wiltfang		BlueSens gas sensor GmbH
165	Dennis	Wohlgemuth		Westfälische Hochschule
166	Caroline	Zessel		Merck KGaA
167	Michaela	Zwick		Karlsruher Institut für Technologie, Campus Süd - BLT: Technische Biologie

5 REFERENTEN UND VORTRAGSABSTARCTS



Prof. Dr.-Ing. Dieter Eibl

Zürcher Hochschule
für Angewandte Wissenschaften
Life Sciences und Facility Management
ICBT Institut für Chemie und Biotechnologie
Bioverfahrenstechnik und Zellkulturtechnik

Kontakt: dieter.eibl@zhaw.ch
Telefon: +41 (0)58 934 57 11



Prof. Dr. Regine Eibl

Zürcher Hochschule
für Angewandte Wissenschaften
Life Sciences und Facility Management
ICBT Institut für Chemie und Biotechnologie
Bioverfahrenstechnik und Zellkulturtechnik

Kontakt: regine.eibl@zhaw.ch
Telefon: +41 (0)58 934 57 11



Prof. Dr. Jochen Büchs

AVT - Chair of Biochemical Engineering
RWTH Aachen University

Kontakt: jochen.buechs@avt.rwth-aachen.de
Tel.: +49 (0) 241 80 24633



Dr. Raphael Voges

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Bioprocess + Pharma. Dev. Biologicals

raphael.voges@boehringer-ingelheim.com

Tel.: +49 (7351) 54-186397

Mobil: +49 (151) 15021719



Diego Schmidhalter, PhD

Head of Research & Technology

Microbial Biopharmaceuticals and Chemical
APIs Manufacturing; Lonza Pharma & Biotech

Kontakt: diego.schmidhalter@lonza.com

Phone +41 (27) 948-6252

Mobile +41 (79) 227-9845



Prof. Dr. Roland Wagner

Senior Advisor / 2. Head of Production API

Rentschler Biopharma SE

Kontakt: roland.wagner@rentschler.de

Tel.: +49 7392 701-857



Christian Klinger

Senior Scientist

Development Upstream Pharma Biotech
Penzberg

Roche Diagnostics GmbH

Kontakt: christian.klinger@roche.com

Tel: +49 8856 60 10995

Single-Use Systeme in der biopharmazeutischen Produktion: Ein Überblick vom USP bis zum Fill & Finish

Prof. Dr.-Ing. Dieter Eibl

Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften

Single-Use Systeme wurden in den vergangenen 10 Jahren zunehmend in biopharmazeutischen Produktionen im kleinen und mittleren Massstab implementiert. Im R&D, der prä- und klinischen Musterproduktion, aber auch kommerziellen Herstellungsverfahren wird zunehmend auf Single-Use Mischer, Vorlage- und Zwischenbehälter, Bioreaktoren mit der entsprechenden Peripherie, Separatoren, Crossflow-Filtrationssysteme, Membranadsorber oder Chromatographiesysteme und Transfer- sowie Abfüllsysteme zurückgegriffen. Das lässt sich damit erklären, dass Single-Use Systeme richtig ausgewählt und eingesetzt zu sichereren, flexibleren und kosteneffizienteren Produktionsverfahren beitragen können und sogar trotz des anfallenden Kunststoffabfalls besser verträglich für die Umwelt sind als traditionelle Verfahren mit Edelstahlanlagen. So erstaunt es nicht, dass Prognosen davon ausgehen, dass das weltweite Wachstum der Single-Use Systeme weiter zunehmen wird, obwohl diese Systeme heute auch noch Limitationen besitzen.

Der Beitrag gibt einen aktuellen Überblick zum auf den Markt verfügbaren Single-Use Systemen. Darüber hinaus werden Vor- und Nachteile von Single-Use Systemen diskutiert und die Typen von Single-Use Produktionsstätten, einschliesslich möglicher Designkonzepte, beschrieben. Im Ausblick wird auch auf die Herausforderungen für die Zukunft eingegangen, die vor allem aus den Bestrebungen der Anwender resultieren, Kontinuierliche Verfahren in der «Biofacility of the Future» umzusetzen.

Single-Use Bioreaktoren in biopharmazeutischen Prozessen

Prof. Dr. Regine Eibl

Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften

Mit der Markteinführung des ersten upscale-baren Single-Use Bioreaktors, dem Wave-Bioreaktor, wurde Ende der 90er Jahre der Grundstein für die Single-Use Bioreaktortechnologie gelegt. Heute kann der Anwender aus einer Vielzahl von Systemen unterschiedlicher Hersteller auswählen, die entweder mit rigiden Kesseln oder flexiblen Kunststoffbeuteln, sogenannten Bags, arbeiten. Bevorzugt werden wellendurchmischte Systeme für Inokulumproduktionen und gerührte Single-Use Versionen für die eigentliche Bioreaktion, deren Produkte in erster Linie säugerzellbasierte Antikörper und Vakzine sind. Gerührte Single-Use Bioreaktoren haben ein maximales Arbeitsvolumen von 4m³ und sind zurzeit nicht nur die am häufigsten verwendeten, sondern auch die grössten Single-Use Bioreaktoren.

Im Vortrag werden neben dem Entwicklungsstand der Single-Use Bioreaktortechnologie (Bioreaktortypen, Charakteristik) typische Applikationen aus dem biopharmazeutischen Bereich vorgestellt. In diesem Zusammenhang wird ebenfalls auf neuere Ansätze wie z.B. das Large Volume CellBanking, die Einschrittinokulation und -expansion, den High-Seed und Concentrated Fed Batch Prozess eingegangen. Abschliessend wird aufgezeigt, dass Single-Use Bioreaktoren auch für Prozesse mit Insektenzellen, Mikroorganismen, pflanzlichen Zellen und Stammzellen immer interessanter werden und Produkte liefern können, deren Anwendung teilweise sogar über den biopharmazeutischen Bereich hinausgeht.

On-line monitoring of all key parameters in shake flasks and microtiter plates combined with different feeding options

Prof. Dr. Jochen Büchs

AVT - Biochemical Engineering, RWTH Aachen University, Aachen, Germany

Shaken bioreactors like shake flasks or micro titre plates (MTPs) are the most commonly used culture systems for screening and early process development. In recent years several approaches were introduced to follow microbial cultures also in these types of bioreactors. A precise and robust on-line monitoring technique for oxygen and carbon dioxide transfer rate (OTR, CTR) and respiratory quotient (RQ) in shake flasks is already on the market since two decades. In addition, biomass (scattered light), pH-value, dissolved oxygen tension (DOT), the biogenic fluorescence signals, and product (if this is a protein fused to a fluorescent marker) can be assessed by an optical method in MTPs. Last year a new microfluidic technique was developed to measure OTR well-resolved in MTPs. Very recently parallel on-line multi-wavelength (2D) fluorescence spectroscopy in each well of a continuously shaken microtiter plate became possible. This technique can provide in real time e.g. substrate, by-product and product concentrations. Applying these techniques it became obvious that studied cultures can behave quite unexpectedly and counterintuitively. Most relevant and essential information is lost, if, according to common practice, only the final product titre at the end of cultures is evaluated.

Another issue in screening is the difference in operation mode, compared to production. With the available standard small-scale equipment, screening is performed in batch operation mode, while production processes are usually run under fed-batch operation mode. The resulting discrepancy in the biological response to these two different operations modes can lead to the false exclusion of optimal strains. For this reason several feeding techniques (membrane based fed-batch shake flask, feed beads and feed plates) were developed. They have in common that they are very easy to apply, they require no electronics or pumps.

References:

- (1) Flitsch, D.; Krabbe, S.; Ladner, T.; Beckers, M.; Schilling, J.; Mahr, S.; Conrath, U.; Schomburg, W.-K.; Büchs, J.; *J. Biolog. Eng.* 2016, 10:14.
- (2) Ladner, T.; Held, M.; Flitsch, D.; Beckers, M.; Büchs, J.; *Microb. Cell Fact.* 2016, 15:206.
- (3) Ladner, T.; Beckers, M.; Hitzmann, B.; Büchs, J.; *Biotechnol. J.* 2016, 11, 1605–1616.
- (4) Philip, P.; Meier, K.; Kern, D.; Goldmanns, J.; Stockmeier, F.; Bähr, C.; Büchs, J.; *Microb. Cell Fact.* 2017, 16:122

Manufacturing of the Future A CMO Perspective

*Diego R. Schmidhalter
Lonza Pharma and Biotech*

Die Pharma-Produktion ist mit sich stetig ändernden Märkten und damit verbunden mit sich immer wieder ändernden Ansprüchen konfrontiert. Als Lohn-Prozessentwickler und Lohnproduzent (CDMO) haben wir die Fähigkeit und Systeme entwickelt mit Kostendruck und stetig wachsenden regulatorische Anforderungen umzugehen, ohne einen Kompromiss auf der Produktqualitätsseite einzugehen. Diese Herausforderungen wurden in den letzten 5 Jahren ergänzt durch die Konfrontation mit neuen biologischen Produktklassen, den Trend in Richtung stratifizierte und personalisierte Medikamente, das Aufkommen von Einweg-Systemen und Apparaten insbesondere für die Produktion von Biologika; nicht zuletzt werden vergessene gegangene oder nicht benutzte Produktionskonzepte aus der Schublade geholt.

Im Vortrag wird anhand von Beispielen aufgezeigt wie Lonza diesen Herausforderungen entgegentritt.

Der Generationswechsel in der Biopharmazeutikaproduktion: Vom Fed-Batch zum Hybrid-Prozess

*Roland Wagner
Rentschler Biopharma SE, Laupheim*

Die Produktivität zellkulturbasierter Produktionsprozesse zur Herstellung rekombinanter Proteine hat sich innerhalb der letzten 20 Jahre alle eineinhalb Jahre verdoppelt. Diese enorme Steigerung beruht fast ausschließlich auf der Verbesserung der Bioprozesse, welche heute akkumulierte Produktkonzentrationen von um die 10 Gramm pro Liter mit hochentwickelten Fed-Batch-Prozessen erreichen. Doch die nächste Steigerungsstufe befindet sich bereits in der Entwicklungsphase. Durch das konzertierte Zusammenspiel von ausgereiften Fed-Batch Verfahren mit kontinuierlich perfundierten Zellkultivierungen unter Zuhilfenahme von Feedback-kontrollierter Prozessanalyse lassen sich bis zu dreifach höhere Produkttiter und eine damit verbundene signifikante Effizienzsteigerung erzielen.

CARBON DIOXIDE DRIVEN PH REFERENCE METHOD FOR TRANSFER AND SCALING OF FERMENTATION PROCESSES

*Christian Klinger, Katrin Greppmair, Detlef Eisenkrätzer
Roche Diagnostics GmbH, Penzberg*

For the last decades, engineering aspects were in the focus for scale up, scale down as well as transfers of fermentation processes. For cell culture processes however, comparability of process parameters like $p\text{CO}_2$, lactate concentration, growth rates, base addition and ultimately product concentration and quality attributes between large and small scale was not sufficiently addressed by those parameters alone. On the other hand, parameters exist like pH and dissolved oxygen, that are both equipment and location independent and that are usually maintained by respective control loops. Especially pH has been proven to be of particular significance for process performance, and therefore for scaling purposes as well. The current standard approach to monitor and adjust bioreactor probes however relies on sample based pH offline reading. pH in a sample depends on a variety of parameters like CO_2 degassing, temperature, overall respiration of suspended cells and the like, and might differ from the actual bioreactor pH after sampling. Adding to that, offline measurement methods might deliver different results depending on device type, probe age, media properties, daily adjustment procedures, response times, operator effects and so on. Clearly, the sum of those offsets cannot be detected or quantified using the very same sample based pH offline measurement that introduces those offsets in the first place. Direct cross-site comparison of pH values that are desperately needed for efficient process transfer is impossible in required accuracy, relying on sample based pH offline measurement. To decrease the risk of process variability and potential quality issues, increase efficiency of troubleshooting, scaling and process transfers a method that allows detecting otherwise undetectable pH offsets is essential.

In this talk, we present a carbon dioxide based alternative method that allows challenging the standard approach, and is able to establish comparable pH values globally by decreasing dependency onto sample based pH offline measurement. In cell free culture media, a bioreactor state where carbon dioxide addition equals carbon dioxide removal leads to stable pH and a net carbon dioxide mass transfer between the gas phase and the liquid phase of zero. In this case, carbon dioxide concentration in the gas phase is not any more a function of parameters that influence mass transfer kinetics, and can therefore be considered scale independent. We have shown that pH values that are derived from this chemical relation are superior to standard sample based pH offline reading, and are able to decrease process variability and increase comparability of process performance between runs, scales and sites. Furthermore, troubleshooting efforts as well as process development are a lot more effective, if pH as one key parameter that adds to process variability can be knocked out or at least quantified. Major automation opportunities in scale down model development like fully automated carbon dioxide removal control strategies that massively depend on comparable pH controller behavior were developed. Phase III development of a late stage project delivering bispecific antibodies already was performed exclusively relying on this carbon dioxide based pH reference method. Another project did switch to this method during phase III development to enable more efficient process development. Scale up has been performed successfully up to 400L scale, feasibility studies were performed in 12K scale in three different projects. Results out of this data will be presented, including important considerations for this kind of approach.

6 POSTER UND ABSTRACTS

NR:	AUTHOR	ABSTRACT TITLE
1	Freiberger, F.; Technische Universität Hamburg	Model-Assisted Characterization of Shear Forces in Bioprocesses
2	Möller, J.; Technische Universität Hamburg	Model-assisted Design and Optimization of Process Strategies
3	Joachim, M.; Technische Hochschule Mittelhessen	Production and chromatography-free purification of an antimicrobial peptide using a $\Delta trxB/\Delta gor$ <i>Escherichia coli</i> strain
4	Wegerhoff, S.; TU Dortmund	Modellierung und Optimierung der Kultivierung von Hefe
5	Lisicar, J.; Technische Hochschule Köln	Making industrial baker's yeast fermentation great again
6	Jülicher, K.; Technische Hochschule Köln	Establishment of a virus-technology-platform for the production, concentration and purification of viral vectors and Virus-Like Particles (VLPs) for the application in gene therapy, vaccine and antibody development
7	Levermann, P.; Technische Universität Hamburg	Process Control and Optimization via OLFO algorithm in Fed-Batch processes of <i>Corynebacterium glutamicum</i>
8	Rosenthal, K; Technische Universität Dortmund	Enzymatic synthesis of cyclic dinucleotides
9	Blank, L.; RWTH Aachen	Revealing the impact of poly- γ -glutamic acid production on the metabolism of <i>Bacillus subtilis</i>
10	Tehrani, H.; RWTH Aachen	Itakonsäure Produktion mit <i>Ustilago</i>
11	Leuchtle, B.; RWTH Aachen	Mikrobiologische Produktion von Vorläufermolekülen zur chemischen Synthese von Kraftstoffen
12	Halmschlag, B.; RWTH Aachen	Enhanced Poly- γ -glutamic acid production using engineered <i>Bacillus subtilis</i>
13	Jansen, R.; MiBioLab, Forschungszentrum Jülich	Development of cultivation strategies for <i>Aspergillus</i> utilizing micro cultivation

14	Dahlmann, K.; Leibniz Universität Hannover	Online monitoring of the cell specific oxygen uptake rate in CHO-cell cultivation using a softsensor in a STR
15	Janzen, N.; Boehringer-Ingelheim & BOKU Wien	Automated early stage microbial bioprocess screening for pharmaceutical drug development
16	Bittner, D.; Westfälische Hochschule	Recombinant production of an industrial chemical from renewable feed stocks by <i>Escherichia coli</i>
17	Vogt, D.; Westfälische Hochschule	Stoichiometric approximations of flux ratios based on a modular soft-sensor platform
18	Sturm, J.; Westfälische Hochschule	„Adaptive control of microbial fermentation processes using modular soft-sensor based platform“
19	Industrielle Biotechnologie: „Cerevision“; Westfälische Hochschule	LifHack BioCompetition: Produktorientierte Substratmengenberechnung zur Ethanol-Produktion von <i>S. cerevisiae</i>
20	Industrielle Biotechnologie: „The Creators“; Westfälische Hochschule	LifHack BioCompetition: Softwaretool zur Berechnung von Glucose-Einwaage bei Fermentationsprozess
21	Industrielle Biotechnologie: „five4lif“; Westfälische Hochschule	LifHack BioCompetition: Entwicklung eines Softwaretools zur Berechnung von metabolischen Daten
22	Sensor-, Mess- & Regeltechnik: „Fermentation in Creation“; Westfälische Hochschule	LifHack BioCompetition: An application to calculate the glucose mass for a batch-fermentation

Posternummer 1

Model-Assisted Characterization of Shear Forces in Bioprocesses

F. Freiberger*, J. Möller*, R. Pörtner

*Institute of Bioprocess and Biosystems Engineering,
Hamburg University of Technology (TUHH), Hamburg, Germany*

** Authors contributed equally*

The expensive and time consuming development of biotechnological processes is often relaying on experience and empirical data. Thus, models are used, since optimal cultivation conditions for novel bioreactors or scale-up can hardly be determined by experience. Shear stress and other physical process parameters change with increasing scale and rules of thumb might not work for sensitive cell lines. As the occurring shear forces within bioreactors cannot simply be measured locally, the usage of computational fluid dynamics (CFD) is well established for their prediction in various cultivation systems for mammalian cells. Nevertheless, results from CFD alone can hardly be used for scale-up without considering biological phenomena. Shear forces may have various effects on mammalian cells such as decreasing product quality or cell death resulting in low product yields (see Hu *et al.* 2011). Therefore, the combination of CFD methods and cultivation data can be a powerful strategy to predict the behaviour of a biological system based on a CFD model.

In our investigations, the effects of shear forces on the growth of CHO DP-12 cells in a lab scale reactor were compared for power inputs ranging from 0.4 W m^{-3} to 506 W m^{-3} . These data were further related to calculated flow velocities, shear rates and energy dissipation from CFD simulations. Critical areas regarding cell damage within the bioreactor were identified and a decrease in growth behaviour of the cells with increasing shear forces was observed. A diminishing growth of the cell line was observed at power inputs above 100 W m^{-3} . Additionally, the space time yield for antibodies might be reduced by 50 % above 50 W m^{-3} . Obtained results indicate that the combination of modelling and cultivation experiments bears a high potency for the determination of optimal process parameters.

Hu, W., Berdugo, C., Chalmers, J.J., 2011. The potential of hydrodynamic damage to animal cells of industrial relevance: current understanding. *Cytotechnology* 63, 445–460.

Posternummer 2

Model-assisted Design and Optimization of Process Strategies

Johannes Möller¹, Kim Beatrice Kuchemüller¹, Fabian Freiburger¹, Philipp Levermann¹, Tanja Hernández Rodríguez², Björn Frahm², Volker C. Hass³, Ralf Pörtner^{1*}

¹ *Institute of Bioprocess and Biosystems Engineering, Hamburg University of Technology, Hamburg, D-21073, Germany (*poertner@tuhh.de)*

² *Biotechnology & Bioprocess Engineering, Ostwestfalen-Lippe University of Applied Sciences, Lemgo, D-32657, Germany*

³ *Hochschule Furtwangen University, Faculty of Medical and Life Sciences, Villingen-Schwenningen, D-78054, Germany*

Biopharmaceuticals produced with Chinese hamster ovary (CHO) cells are the key drivers for the medication of former untreatable diseases. The development of their production processes is still challenging because of regulatory requirements and complex and sophisticated process strategies. New design and process control strategies mainly based on mathematical process models are en route from academia to industry. The key component is a model, which aims to describe the real phenomena as simple as possible and as accurate as necessary. Model-assisted methods can therefore increase the process understanding, process control and monitoring and shorten the development times for cell culture processes. In this contribution, model-assisted concepts for design of experiments, seed train design as well as optimal control are presented. In brief, the model-assisted design of experiments method can be used to reduce the number of experiments during DoE and the time needed for the development of more knowledge-based cell culture processes [1]. Seed train design and optimization can be applied to the analysis and optimization of existing seed trains as well as design of new seed train protocols for novel cell lines/clones and design of seed train scales for new facilities or seed train transfers to a different facility [2]. The model predictive “open-loop-feedback-optimal” (OLFO) – strategy allows high-performance processes for the transferability of different cell lines and cultivation systems [3].

Literature

- [1] Möller J, Pörtner R (2017) Model-Based Design of Process Strategies for Cell Culture Bioprocesses: State of the Art and New Perspectives. In: Gowder SJT (ed) New Insights into Cell Culture Technology. InTech. ISBN: 978-953-51-3133-5
- [2] Kern S, Platas-Barradas O, Pörtner R, Frahm B (2015) Model-based strategy for cell culture seed train layout verified at lab scale. Cytotechnology 67; 1-14.58-9
- [3] Frahm B, Lane P, Atzert H, Munack A, Hoffmann M, Hass V, Pörtner R (2002) Adaptive, model-based control by the Open-Loop-Feed-back-Optimal (OLFO) controller for the effective fed-batch cultivation of hybridoma cells. Biotechnology Progress 18: 1095-1103

Posternummer 3

Production and chromatography-free purification of an antimicrobial peptide using a Δ trxB/ Δ gor *Escherichia coli* strain*Mathias Joachim^{1,3}; Doreen Gerlach²; Peter Czermak^{1,2,3,4}*

¹*Institute of Bioprocess Engineering and Pharmaceutical Technology, University of Applied Sciences Mittelhessen, Giessen/Germany,* ²*Department of Bioresources of Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology IME, Giessen/Germany,* ³*Faculty of Biology and Chemistry, Justus Liebig University, Giessen/Germany,* ⁴*Department of Chemical Engineering, Kansas State University, Manhattan/USA*

Key Words: Chemically defined medium, Osmotic shock, Elastin-Like-Polypeptides, Antimicrobial peptide

Standard production processes for antimicrobial peptides (amps) comprise of batch cultivations in upstream and chromatographic purification in downstream. Hitherto chromatography remains industrial gold standard even though it is limited in scale-up and expensive. Alternative downstream strategies using aggregating tags and membrane filtration are a promising approach to overcome this bottleneck. However, such new processes have to be developed starting from scratch. In the present study a tailor made chemically defined media for cultivation of *Escherichia coli* Rosetta-gami B (DE3) strain was developed enabling glucose limited fed-batch cultivation strategy. Usage of Δ trxB and Δ gor deficient Rosetta-gami B (DE3) strain enhanced correct folding of disulfide-bonded recombinant amp in cytosolic fraction of *E. coli*. Regarding process development, Design of Experiment (DoE) based optimization of temperature, induction strength and induction duration was performed to maximize the production of an Elastin-Like-Polypeptide (ELP), thioredoxin-tag (trxA), intein (Δ ICM), amp fusion. Intracellularly trxA acts as a solubility enhancer and in downstream it facilitates the release of the fusion amp into the extracellular space via simple osmotic shock – a method that proved to be superior to chemical lysis or mechanical cell disruption in regards to product per host cell protein (HCP) yield. Reversible, temperature dependent phase transition of the ELPs enables membrane based purification and, after cleavage by self-splicing inteins, the separation of the amp from the tags itself. This combination of thioredoxin-, ELP- and intein-tag facilitates scalability and economic feasibility with rendering cell disruption apparatuses, chromatographic columns and enzymatic digestion obsolete. Combination of process design for disulfide-bonded amp production by commercially available Δ trxB/ Δ gor *Escherichia coli* strains in minimal medium with integration process analytical technology (PAT) were implemented for potential application in pharmaceutical industry in regard of GMP-compliance. The presented bioprocess for amp production addresses crucial requirements for process automation in the up- and downstream sector and promotes alternative strategies in process design.

Posternummer 4

Modellierung und Optimierung der Kultivierung von Hefe

Sven Wegerhoff und Sebastian Engell

TU Dortmund, Lehrstuhl für Systemdynamik und Prozessführung

Saccharomyces cerevisiae ist ein Hefepilz, der umgangssprachlich aufgrund seiner klassischen Anwendung für die Herstellung von Bier und der Verwendung zum Backen auch als Bäcker- oder Brauereihefe bekannt ist. *S. cerevisiae* wird daneben in vielen Bereichen angewandt, wie in der Herstellung von alkoholischen Getränken, wie Wein, Sake oder Cidre, der Produktion von Trockenhefe oder der Herstellung von Bioethanol und Tiernahrung. Weitere wichtige Anwendungen sind die Reinigung von Abwässern durch Hefe und die Produktion von Insulin und Insulin Analoga. Auch in der Forschung ist Hefe einer der meist verwendeten Organismen.

Die industrielle Produktion der Hefezellen erfolgt gewöhnlich in einem Fed-Batch Reaktor, dem Luft und Melasse, ein Nebenprodukt bei der Zuckerherstellung, zugeführt werden. Ein Problem während der Kultivierung der Hefezellen ist, dass es zur unerwünschten Bildung von Ethanol kommen kann. Ethanol kann sowohl unter aeroben als auch unter anaeroben Bedingungen gebildet werden. Die Bildung von Ethanol unter aeroben Bedingungen hängt von der zugeführten Menge an Zucker in der Melasse ab und wird als Crabtree Effekt bezeichnet. Die Bildung von Ethanol führt zu einer Reduzierung der Ausbeute an Biomasse, bezogen auf die Substratzufuhr, und ab einem gewissen Grenzwert der Ethanolkonzentration kann die produzierte Charge nicht verkauft werden, da durch das Ethanol die Aktivität der Hefezellen reduziert wird, welche die Charge für weitere Anwendungen unbrauchbar macht. In beiden Fällen der Ethanolbildung hängt diese von der zugeführten Menge an Melasse ab, und Ziel ist es durch eine modellbasierte Regelung oder durch eine dynamische Optimierung, eine optimale Trajektorie der Melassezufuhr zu bestimmen, so dass die Ausbeute an Zellen maximiert wird, aber die Ethanolbildung unterbunden bleibt. Entscheidend ist hierfür die Modellierung des Prozesses und des Crabtree Effektes.

Die mathematische Modellierung des Crabtree Effekts erfolgt in der Literatur meist durch hybride Modelle in denen die Konzentrationen durch geschaltete Differentialgleichungen beschrieben sind. Bei Überschreitung eines Schwellenwertes im Modell erfolgt eine diskrete Änderung von Parametern zur Umschaltung zum Crabtree Effekt. Die Umschaltung erschwert die Optimierung, da es Diskontinuitäten im Modell gibt. Auch ist es nicht möglich, dem Modellansatz weitere Konzentrationen hinzuzufügen oder Stressreaktionen der Zellen zu beschreiben, da die Kinetiken auf empirischen Beobachtungen beruhen.

Zur dynamischen Modellierung der Konzentrationen die das Wachstum der Zellen beeinflussen wird in dieser Arbeit ein neuer Modellierungsansatz vorgestellt, der das Modell aus der Biochemie einer Hefezelle herleitet. Durch die Hinzunahme der Energiemetabolite ATP und ADP in der Modellierung wird der Übergang zur Ethanolbildung beschrieben. Dies erlaubt eine kontinuierliche Beschreibung der Änderung der Reaktionsraten, wodurch es keine Diskontinuitäten im Modell gibt und durch die Beschreibung des ATP Verbrauchs lassen sich ebenfalls Stressreaktionen beschreiben. Die Parameter in den Kinetiken wurden an verschiedene experimentelle Daten aus Batch und Fed-Batch Experimenten angepasst, in welchen der zeitliche Verlauf von Biomasse, Glukose, Ethanol und O₂ und CO₂ in der Gas- und Flüssigphase gemessen worden ist. Es konnte gezeigt werden, dass der Modellierungsansatz an die experimentellen Daten sehr gut angepasst werden konnte.

Posternummer 5

Making industrial baker's yeast fermentation great again

J. Lisicar, T. Millenautzki, S. Barbe

TH Köln, Campus Leverkusen, Faculty of Applied Natural Sciences, Biotechnology Group

The present contribution demonstrates industrial baker's yeast manufacture as multipurpose process. The highlighted process is the recovery of valuable biomolecules from cell-free fermentation broth called vinasse. Vinasse is a cheap by-product of baker's yeast production which is usually used as field fertilizer or animal feed. Its composition has not been fully reported yet and it is quite distinguished compared to the vinasse obtained from ethanol production, whose composition has been widely investigated. The experimental part included the analyses of molasses, composed of beet and cane molasses, and corresponding vinasse obtained after the fed-batch fermentation of *Saccharomyces cerevisiae*. The results show vinasse is rich in invertase and betaine. Also the amino acid profile of these mediums is presented and shows what baker's yeast utilizes from molasses. Finally, this study indicates how vinasse is much less complex medium for the recovery of high valuable biomolecules.

Posternummer 6

Establishment of a virus-technology-platform for the production, concentration and purification of viral vectors and Virus-Like Particles (VLPs) for the application in gene therapy, vaccine and antibody development

K. Jülicher, N. Bartnicki, V. Schäfer, S. Barbe, J. Stitz

Technische Hochschule Köln

The ongoing development of active substances produced in bacteria, yeast, insect or even mammalian cells has revolutionized the pharma market in the past four decades. The 1st generation biologics were mostly monoclonal antibodies and therapeutic proteins, such as hormones and cytokines. Currently, more complex biologics path new ways in vaccine development and somatic gene therapy. These 2nd generation active substances are replication-incompetent particles engineered from a variety of different parental viruses.

Particularly, vectors and Virus-Like Particles (VLPs) derived from membrane enveloped species such as retroviruses are promising candidates for innovative therapeutic approaches in the battle against cancer and infectious diseases. Since the production costs are comparably high, processes need to be streamlined to enhance productivity and reduce product loss to provide a broad population with state-of-the-art medication at affordable prices. We thus, established a virus-technology-platform to develop novel viral vector and VLP producer cell systems as well as to improve current upstream and downstream processes.

Posternummer 7

Process Control and Optimization via OLFO algorithm in Fed-Batch processes of *Corynebacterium glutamicum*

P. Levermann, F. Freiburger, J. Möller, R. Pörtner, Hamburg University of Technology, Institute of Bioprocess and Biosystems Engineering, Hamburg, Germany; J. Kuballa, GALAB Laboratories GmbH, Hamburg, Germany; K.-M. Schoop, Ingenieurbüro Dr.-Ing. Schoop GmbH, Hamburg, Germany; V. C. Hass, Hochschule Furtwangen University, Faculty of Medical and Life Sciences, Villingen-Schwenningen, Germany

The expensive and time consuming development of biotechnological processes is a demanding task and relies heavily on experience and empirical data. The demand for a tool simplifying this procedure is increasing. One promising approach is the online process control with the Open Loop Feedback Optimal (OLFO) algorithm [Pörtner et al. 2016]. This algorithm is capable of improving various process parameters like product yield or biomass concentration and can handle uncertainties like varying cultivation courses. A process characterization and optimization via OLFO algorithm might require less experiments than conventional approaches.

The OLFO algorithm describes an operation to control dynamic systems and acts to some extent as a control unit for the given process. The key component of the algorithm is a model describing the process. Data from the process are used to identify the model parameters to get the most accurate adaption of the model to the system. Based on this model it is possible to simulate the future process. This extrapolation allows the OLFO algorithm to control the process. The key factor here is that the adaptation of the model parameters is done while the process is running and that the whole procedure is repeated as soon as new relevant process data are available.

The potency of the OLFO algorithm is shown on the basis of a *Corynebacterium glutamicum* process. We use the OLFO algorithm to control the feed profile applied to the process.

Literature:

Pörtner R, Platas Barradas O, Frahm B, Hass VC: Advanced process and control strategies for bioreactors. In: Larroche Ch, Sanroman MA, Du G, Pandey A (eds.): Current Developments in Biotechnology and Bioengineering, 1st Edition, Bioprocesses, Bioreactors and Controls. Elsevier, ISBN 978-0-444-63663-8 (2016)

Posternummer 8

Enzymatic synthesis of cyclic dinucleotides

Katrin Rosenthal, Svenja Battling, Marcus Jünger, Martin Becker, Stephan Lütz

TU Dortmund University, D-44227 Dortmund, Germany

The presence of deoxyribonucleic acid (DNA) in the cytosol is a danger signal in mammalian cells and triggers an innate immune response. Cytosolic DNA binds to and activates human cyclic guanosine monophosphate (GMP) - adenosine monophosphate (AMP) synthase (cGAS). The activated protein cGAS catalyzes the synthesis of the cyclic GMP-AMP dinucleotide 2'3'-cGAMP. 2'3'-cGAMP induces the production of interferons by activating the stimulator of interferon genes (STING)-pathway. Various studies have shown that the cGAS-2'3'-cGAMP-STING pathway plays a major role in immune defense. Hence, 2'3'-cGAMP appears to be promising for the use as a novel active ingredient to boost the innate immunity.

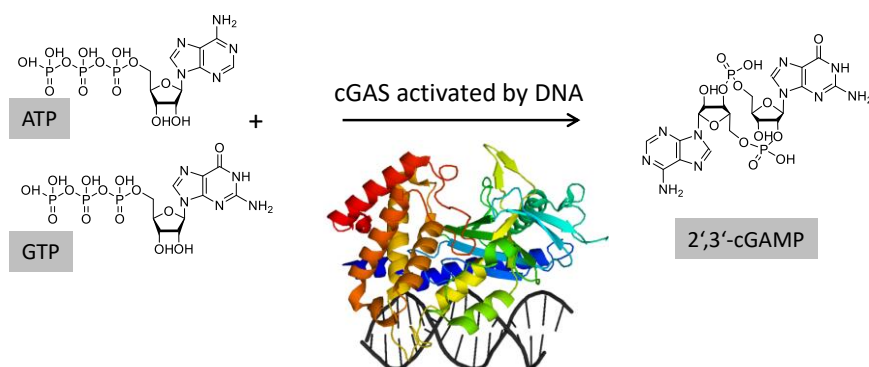


Figure 1: Synthesis of 2'3'-cGAMP using cGAS

This work presents the synthesis of 2'3'-cGAMP with the recombinant enzyme cGAS (Fig. 1). The activity of cGAS to catalyze the conversion of guanosine triphosphate (GTP) and adenosine triphosphate (ATP) into 2'3'-cGAMP was proven. Design of experiments was used to further investigate the enzymatic synthesis of 2'3'-cGAMP. A multivariable regression model was established which enables to describe basic catalytic mechanisms and allows the identification of reaction optima. The results offer compelling evidence for the existence of substrate inhibition. The inhibition seems to be caused by ATP concentrations above 0.5 mM and by substrate competition for competing side reactions. Interestingly, the enzyme cGAS does not only catalyze the formation of 2'3'-cGAMP, but also the formation of cyclic di-AMP and cyclic di-GMP. Further experiments focus on the systematic analysis and characterization of the enzyme and its application for new reactions.

Posternummer 9

Revealing the impact of poly- γ -glutamic acid production on the metabolism of *Bacillus subtilis*

Birthe HALMSCHLAG^a, Sastia P. PUTRI,^b Eiichiro FUKUSAKI,^b
and Lars M. BLANK^{a,*}

a: Institute of Applied Microbiology - iAMB, RWTH Aachen University, Germany

b: Department of Biotechnology, Osaka University, Japan

E-Mail: lars.blank@rwth-aachen.de

Poly- γ -glutamic acid (γ -PGA) is an anionic, biodegradable polymer composed of D- and L-glutamic acid units linked by γ -glutamyl bonds.¹ In a *Bacillus subtilis* 168 derivative, the production of γ -PGA was achieved by integration of a functional promoter upstream of the *pgs* operon. The *pgs* operon encodes the enzyme complex catalyzing the polymerization of glutamate monomers and secreting the polymer to the extracellular space. Since glutamate is a ubiquitous metabolite, the metabolic flux towards γ -PGA is assumed to directly depend on the concentration/activity of the synthetase and thereby on its expression. The expression level of the synthetase genes can be controlled by the promoter activity. To obtain various expression levels of the PGA synthetase, a promoter library was developed. Newly identified promoter variants were integrated in front of the *pgs* operon to vary the γ -PGA production. The thereby created *B. subtilis* strains were utilized to identify the influence of the synthetase concentration on γ -PGA production. Using metabolomics, the impact of differing γ -PGA production rates on intracellular metabolite concentrations was investigated. Based on the metabolome data bottlenecks in the metabolic network towards γ -PGA production could be identified revealing new metabolic engineering targets to improve γ -PGA synthesis.

References:

- (1) Ashiuchi, M. *Microbiol Biotechnol* **2013**, 6, 664.

Posternummer 10

Itakonsäure Produktion mit *Ustilago*

Hamed Hosseinpour Tehrani^{1*}, Lars M Blank¹ & Nick Wierckx¹

¹ iAMB – Institute of Applied Microbiology, ABBt – Aachen Biology and Biotechnology, RWTH Aachen University, Worringerweg 1, D-52074 Aachen, Germany

* Hamed Hosseinpour Tehrani (Hamed.Tehrani@rwth-aachen.de)

Itakonsäure ist ein wichtiger Synthesebaustein für eine Vielzahl von Chemikalien und Polymeren, die z.B. bei der Herstellung von synthetischen Fasern, Beschichtungen, Verdickungsmittel und im Pharmazeutischen Sektor genutzt werden. Weiterhin kann Itakonsäure in eine Reihe von hochwertigen Endprodukten umgewandelt werden. Ein Beispiel hierfür wäre 3-Methyltetrahydrofuran, welches ein Brennstoff mit exzellenten physikalischen und chemischen Eigenschaften ist.

Die industrielle Fermentation von Itakonsäure erfolgt zurzeit mit *Aspergillus terreus*. Aufgrund des filamentösen Charakters erfordert der Prozess eine intensive Prozesskontrolle wodurch in der Herstellung von Itakonsäure hohe Produktionskosten entstehen. Neben *A. terreus* sind Brandpilze, wie z.B. *U. maydis* und *U. cynodontis*, für die Herstellung von Itakonsäure geeignete Organismen. Ein großer Vorteil von *U. maydis* ist sein Hefe-ähnliches Wachstum. Beide Organismen sind auf natürlicher Weise in der Lage eine große Anzahl von organischen Säuren unter Verwendung unterschiedlichster C-Quellen herzustellen. Sie zeigen eine hohe Stressresistenz, z.B. gegenüber hydromechanischem Stress bzw. Substratverunreinigungen. In diesem Projekt untersuchen wir die Anwendung von *Ustilago maydis*, im Rahmen des Itakonsäureproduktionsprozesses mit Fokus auf Prozessbedingungen, wie pH-Optimum und Nebenprodukte.

U. maydis ist bereits ein etablierter Itakonsäureproduzent. Durch die Aufklärung des Itakonsäuremetabolismus sowie durch Medienoptimierung und Metabolic engineering konnten bisher in *U. maydis* 63 g/L hergestellt werden. Im Vergleich zum bisher höchsten publizierten Titer von *A. terreus* mit 160 g/L ist dieser Wert allerdings sehr gering. In dieser Arbeit konnte durch einen neuen Molekularbiologischen Ansatz und *in situ* Produktabtrennung, Itakonsäuretitert über 200 g/L erreicht werden. Das Problem der Produkthemmung wurde mit CaCO₃-Präzipitation gelöst. Dieses erfordert ein hohes pH-Optimum von *U. maydis* welches gewährleistet ist. Im Vergleich dazu wäre diese Anwendung in *A. terreus* nicht möglich, da dieser bei pH-Werten größer als 3,8 die falsche Morphologie für die Itakonsäureproduktion aufweist. Alles in allem konnte, ein *U. maydis* Stamm entwickelt werden, der konkurrenzfähig zum derzeit verwendeten *A. terreus* ist. Vor allem sein stabiles einzelliges Wachstum und seine Fähigkeit eine Reihe von Stressfaktoren zu tolerieren, machen diesen Stamm zu einem potenziellen Kandidaten für die industrielle Itakonsäureproduktion.

Posternummer 11

Mikrobiologische Produktion von Vorläufermolekülen zur chemischen Synthese von Kraftstoffen

Bernd Leuchtle¹, Carl Blesken¹, Till Tiso¹, Lars. M. Blank¹

¹ Institute of Applied Microbiology - iAMB, ABBt - Aachen Biology and Biotechnology, RWTH Aachen University, 52074 Aachen, Germany

Die Herstellung von Kraftstoffen aus nachwachsenden Rohstoffen ist Ziel vieler Forschungen weltweit. Die bisher hauptsächlich eingesetzten Fettsäuremethylester zum Einsatz in Dieselfahrzeugen haben jedoch einige Nachteile, was die Substitutionsmenge auf aktuell lediglich 7% beschränkt.

Als Alternative wurde 1-Oktanol beschrieben, welches sich insbesondere durch geringere Ruß- und NOx-Bildungen auszeichnet. Zur Vermeidung der aktuell hohen notwendigen Mengen an Energie und Aceton zur Herstellung wird die Herstellung von Vorläufermolekülen durch biologische Ganzzellbiokatalysatoren untersucht.

Beim hergestellten Vorläufermolekül handelt es sich um Hydroxyalkanoyloxy-Alkanoat (HAA), welches chemisch zu 1-Oktanol umgebaut werden kann. Innerhalb des mikrobiellen Metabolismus von *Pseudomonas aeruginosa* wird HAA als Vorläufermolekül von Rhamnolipiden synthetisiert. HAAs bestehen aus zwei miteinander verbundenen Kohlenstoffketten und haben, auch ohne den bei Rhamnolipiden zusätzlich vorhandenen Zucker-Rest, amphiphile Eigenschaften.

Zur chemischen Synthese werden größere Mengen HAAs benötigt. Die Herstellung dieser stellt jedoch einige Schwierigkeiten dar:

1. Schaum: Da es sich bei HAAs um amphiphile Moleküle handelt steigt die produzierte Menge an Schaum im Reaktor / Kolben mit steigender Produktkonzentration an. Dies führt insbesondere zum ausschäumen der Zellen aus dem Reaktor und dem Produktverlust durch den Schaum.
2. Produktstabilität: Anders als Rhamnolipide werden HAAs, trotz struktureller Ähnlichkeit, sehr schnell abgebaut. Dafür sind nicht nur die Mikroorganismen selbst verantwortlich, sondern auch von ihnen produzierte Enzyme im zellfreien Überstand. Dies führt zur schnellen Produktabnahme bei der Lagerung als auch bereits während der Fermentation.
3. Produktausbeute: Zur Zeit sind die eingesetzten Mikroorganismen nicht in der Lage, sehr hohe Konzentrationen an HAAs herzustellen. Zusätzlich variiert die Produktmenge stark. Dadurch können standardmäßig eingesetzte Fermentergrößen kaum die notwendigen Mengen an HAAs zur chemischen Synthese zur Verfügung stellen.

Im gegenwärtigen Forschungsvorhaben sollen diese Punkte angegangen und gelöst werden. Dadurch soll eine konstant hohe Produktmenge hergestellt werden, die im Folgenden zur chemischen Katalyse genutzt werden kann.

Posternummer 12

Enhanced Poly- γ -glutamic acid production using engineered *Bacillus subtilis*

Birthe HALMSCHLAG,^a Kyra HOFFMANN,^b Sastia P. PUTRI,^c Eiichiro FUKUSAKI,^c Jochen BÜCHS^b and Lars M. BLANK^a

a: Institute of Applied Microbiology - iAMB, RWTH Aachen University, Germany

b: Chair of Biochemical Engineering, RWTH-Aachen University, Germany

c: Department of Biotechnology, Osaka University, Japan

E-Mail: birthe.halmschlag@rwth-aachen.de

Poly- γ -glutamic acid (γ -PGA), an industrially relevant biopolymer, can solely be produced biotechnologically using *Bacillus species* as whole-cell biocatalysts. Here, the strain engineering of a *Bacillus subtilis* 168 derivative applicable for the synthesis of γ -PGA with glucose as sole carbon source is reported. The γ -PGA production from glucose was enabled by the expression of the γ -PGA synthetase complex. Besides several offline techniques for the polymer quantification such as rheology, gel permeation chromatography and a photometric assay, the synthesis was also analyzed online by viscosity measurements. This approach emphasized the dependency of the γ -PGA production on the expression of the synthetase. Aiming at an enhanced γ -PGA yield, the deletion of metabolic pathways for undesired by-products is a promising strategy. Mutants with gene deletions preventing by-product formation exhibited a higher γ -PGA production. The factors leading to enhanced γ -PGA synthesis were evaluated by intracellular metabolite measurements, which showed the accumulation of precursors in the deletion mutants.

By combining advanced analytical methods such as online viscosity measurement and metabolomics with the metabolic engineering of the whole-cell biocatalyst, insights into the metabolic background of γ -PGA synthesis were gained. These insights will further be used to produce γ -PGA with lower substrate cost but high yield and productivity.

Posternummer 13

Development of cultivation strategies for *Aspergillus* utilizing micro cultivation

Jansen R.¹, Beuck C.¹, Moch M.¹, Wiechert W.¹, Oldiges M.¹

¹ Institute of Bio- and Geoscience, IBG-1: Biotechnology,
Forschungszentrum Jülich GmbH, Jülich, Germany
E-Mail: r.jansen@fz-juelich.de

Limited throughput in bioprocess development still hampers the full potential of industrial biotechnology. Miniaturization and automation are viable tools to accelerate bioprocess development. However, the application of such technologies focuses on bacterial systems. Filamentous microorganisms offer unique advantages, going along with multiple obstacles due to their complex morphology.

During the cultivation, the microorganisms can undergo drastic morphological changes, creating challenging cultivation conditions. Depending on the process and product, one specific state of morphology might lead to an increased productivity or yield. Different approaches to control morphology have been investigated, such as micro particle enhanced cultivation. However, the addition of solid micro particles impedes the scattered light measurement used by most micro cultivation systems and alternatives are needed.

Aspergillus giganteus was used to develop a fast and reproducible workflow allowing microscale cultivation with higher throughput. The effect of micro plate geometry, inoculum, power input, temperature and medium additives on homogeneity of culture morphology and reproducibility were analyzed via online biomass measurement, microscopic imaging and cell dry weight. Furthermore, a set of medium additives was tested regarding their impact on growth and morphology to develop an improved medium allowing for online biomass determination. The optimized conditions were used for lab scale bioreactor as well as micro cultivation in order to verify the reproducibility and scalability. Proteomic analysis revealed that antifungal protein (AFP) is the most abundant one, being an attractive candidate for the application in the medical field. It could be shown that AFP production was increased for the morphology optimized conditions.

Posternummer 14

Online monitoring of the cell specific oxygen uptake rate in CHO-cell cultivation using a softsensor in a STR

Katharina Dahlmann, Florian Aupert, Dörte Solle, Thomas Scheper

Institut für Technische Chemie – Leibniz Universität Hannover

Email: dahlmann@iftc.uni-hannover.de

The cell specific oxygen uptake rate q_{OUR} is a key parameter to evaluate the productivity of biotechnology production systems. Knowledge of the q_{OUR} implements the opportunity to judge the profitability to continue the cultivation and can easily be detected for microbial cell cultivations. In mammalian cell cultivation it is difficult to detect the very small difference of oxygen consumption, only expensive devices like mass spectrometer can detect the concentration difference.

The q_{OUR} depends on the oxygen uptake rate OUR and the current cell concentration. The OUR is related to the oxygen transfer coefficient k_La . The k_La itself depends on process variables like stirrer speed, aeration rate, liquid volume, oxygen rate at the gas inlet and antifoam concentration. For each physical process condition the k_La can be estimated by design of experiments *DoE* and used to calculate the OUR and the q_{OUR} during cultivation. Another possibility to determine the q_{OUR} is the dynamic method, evaluating the decreasing pO_2 signal during stopped aeration.

With both approaches a softsensor was established, being able to follow the course of the q_{OUR} during mammalian cell cultivation in stirred-tank reactors. Now the q_{OUR} can be monitored without expensive measuring devices, online and in a simple manner, being always able to evaluate the process condition and cell behaviour.

Posternummer 15

Automated early stage microbial bioprocess screening for pharmaceutical drug development

Nils Janzen^{1,2}, Johanna Jarmer², Martin Voigtmann^{1,2}, Sandra Abad², Daniela Reinisch²,
Gerald Striedner¹

¹ *Department of Biotechnology, University of Natural Resources and Life Sciences,
Muthgasse 18, 1190 Vienna, Austria*

² *Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG, Dr. Boehringer-Gasse 5-11, 1121 Vienna,
Austria*

Selecting the right production strain, fermentation media, and process parameters at an early stage from a preferably large pool is crucial for successful bioprocess development in the competitive environment of pharmaceutical industry.

Advances in genetic engineering and biotechnology offer rising numbers of possible production strains and exacerbate the already stressed timelines. As every strain can be screened in various process conditions, the number of fermentations is multiplied. This demands for a fermentation platform that offers increased throughput and flexibility to perform various bioprocess protocols.

To serve the need for scalable high-throughput early-stage microbial bioprocess development, the multifermenter device is being established in the process science department of the Boehringer-Ingelheim Regional Center Vienna. Combining up to 32 miniaturized stirred-tank bioreactors (2mag) with a laboratory robot (Tecan) enables automated milliliter scale microbial fed-batch fermentation and sampling. Utilizing disposable reactor vessels and autoclavable gas inducing agitation arrays allows minimal changeover times for rapid succession of fermentation runs. In-house developed process control software facilitates flexible process setup. Full databank embedment ensures data integrity of process information. A complete automated process chain including recovery, downstream, and analytics ensures timely follow-up processing.

The full potential of strain libraries in combination with media screening and early stage process development provides a novel, compact approach directly impacting timelines. At the same time, automated data handling and visualization allow extraction of crucial information from vast amounts of data.

Posternummer 16

Recombinant production of an industrial chemical from renewable feed stocks by *Escherichia coli*David Bittner¹, Lars Mathias Blank², Frank Eiden^{1,2*}¹Westfälischen Hochschule Recklinghausen, August-Schmidt-Ring 10,
45665 Recklinghausen, Germany²iAMB -Institute of Applied Microbiology, ABBt - Aachen Biology and Biotechnology, RWTH
Aachen University, 52074 Aachen, Germany

Many chemicals of interest are volatiles including fragrances, organic solvents, and fuels [1,3]. While most of these chemicals are synthesized from crude oil, a strong incentive exists to produce these chemicals from renewable resources [6]. While many academic examples exist for the production of chemicals with whole-cell biocatalysts, industrial examples are still rare, as recovery of chemicals from water is expensive. The advantage of whole-cell biocatalysis for the production of volatiles is the ease of product recovery from water [4].

The solvent acetone is still obtained as a byproduct of phenol synthesis, which depends on the benzene-based chemicals propene and cumene [6]. Biotechnological production of acetone was first achieved in the early 20th century through the Weizmann or ABE-fermentation process utilizing the anaerobic bacterium *Clostridium acetobutylicum* [5]. The four genes encoding the enzymes necessary for acetone production were arranged in a synthetic operon named the ace-4 operon by Bermejo et al. [2] in 1998. We here present as an example of volatile production the production of acetone from renewable resources by recombinant *Escherichia coli*. A synthetic acetone operon was expressed, resulting in a strain with minimal growth (1.4-7.3 g/l), but maximal acetone production of 241 mM. The results indicate possibilities for a sustainable synthesis of volatile chemicals from renewable resources.

[1] Akacha B., Gargouri M. 2015. Microbial and enzymatic technologies used for the production of natural aroma compounds: Synthesis, recovery modeling, and bioprocesses. Food. Bioprod. Proc. 94:675-706.

[2] Bermejo, L., Welker, N., Papoutsakis, E.T., Expression of *Clostridium acetobutylicum* ATCC 824 Genes in *Escherichia coli* for acetone production and acetate detoxification. Appl. Env. Microbiol. 1998, 64:1079–1085.

[3] Köhler K., Rühl J., Blank L.M., Schmid A. 2015. Integration of biocatalyst and process engineering for sustainable and efficient n-butanol production. Eng. Life Sci. 15:4–19

[4] Kujawska A., Kujawski J., Bryjak M., Kujawski W. 2015. ABE fermentation products recovery methods – a review, Renew. Sustain. Energy Rev. 48:648–661.

[5] Weizmann, C., Rosenfeld, B., The activation of the butanol-acetone fermentation of carbohydrates by *Clostridium acetobutylicum*. Biochem. J. 1937, 31:619-39.

[6] Weißermel K., Arpe H.J. 1998. Industrielle Organische Chemie. Bedeutende Vor- und Zwischenprodukte. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Posternummer 17

Stoichiometric approximations of flux ratios based on a modular soft-sensor platform

Dominik Vogt¹, Jonathan Sturm¹, David Bittner¹, Holger Müller², Frank Eiden¹

¹AG Bioprozesstechnik Westfälische Hochschule, Recklinghausen, Germany;

²BlueSens gas sensor GmbH, Herten, Germany

Simplification, monitoring and utilization of various process parameters within a microbial fermentation, is crucial for controlling biotechnical processes. The measuring and control tool “ProcessShield” monitors primary process parameters like off-gas, substrate concentration, dissolved oxygen and pH-values. Secondary parameters, such as the physiological cell status, metabolic activities and carbon distributions can be calculated and estimated in real time using primary parameters and software based mathematic algorithms, so called “soft-sensors”. This tool has a modular design, making it easier to create and advance its performance to solve specific challenges in the context of microbial processes. Estimations of the carbon distributions in continuous fermentations can be performed with a “FluxCalculator”-module. The “FluxCalculator”-module estimates and displays carbon flux distributions of the microbial process with a short time offset. It uses a stoichiometric calculation, which depicts certain reactions of the microbes in a mathematic matrices-model. Data can be collected by experimental chemostat-fermentations, to precise the flux model and to improve the prediction of effective carbon distributions. Therefore, it leads to a better understanding of the metabolic activities during microbial fermentations and allows a detection of metabolic bottlenecks. The module can be useful for specific metabolic and process engineering by a reduction of hands on time and enables in silico flux analysis. “FluxCalculator” in combination with other “ProcessShield” modules is representing an adequate alternative for Process optimization and is a cheap tool to simplify and gain important process data.

Posternummer 18

„Adaptive control of microbial fermentation processes using modular soft-sensor based platform“

*Jonathan Sturm¹, Ludwig Pollich¹, David Bittner¹, Lars Häusler¹, Dominik Vogt¹,
Holger Müller², Frank Eiden¹*

¹ AG Bioprozesstechnik Westfälische Hochschule Recklinghausen

² BlueSens gas sensor GmbH, Herten

Cultivating microbial or CHO cells in an optimal way is a challenging task. Many parameters, like pH, temperature or substrate feeding have to be controlled precisely. Software based sensors (soft-sensors) can help in achieving this, by processing sensor data in real time to automate process control. The ProcessShield platform, which is presented here, combines different soft-sensor modules designed for intelligent, adaptive process control. Several modular tools grant deeper insights into the process at hand. For example, the Biomass Observer module estimates the current cell density, based on a logistic model. This can function as an addition to hardware cell density sensors as well as reducing the frequency of offline probing. Another module called Flux Calculator, was created to compute intracellular flux rates of different metabolites to detect bottlenecks in production pathways or enable novel process control strategies. Other modules of ProcessShield are built for dynamic process control, like the Feed Distributor tool, which adapts the feeding strategy in response to the current substrate consumption of the culture and improves product formation and the Process Protector module, which improves process stability by scanning for faulty sensor data and monitoring the other modules.

Because of its modular structure it is simple to expand ProcessShield with novel soft-sensor tools. Machine learning algorithms offer novel approaches in almost every area of research. As we can show in the Brain Pool module, artificial neural networks, for example in the form of self-organizing maps, can be used for process control. This model uses legacy data sets as well as online data and is an unsupervised learning algorithm, which can help to cluster similar data sets and improve process parameters in complex patterns.

Posternummer 19
lifHack-BioCompetition

**Cerevision - Produktorientierte Substratmengenberechnung zur
Ethanol-Produktion von *S. cerevisiae***

A. Minski, D. Mojzych, S. Schulte, E. Bykow, J. Ebeling, Prof. F. Eiden
www.cerevision.eu.nu

Im Rahmen der LifHack-Competition wurde eine Webseite erstellt, die nach Eingabe der zu erreichende Kohlenstoffdioxid-Konzentration in Vol.% und Eingabe der Fermentationsdauer, eine entsprechende einzuwiegende Menge Glucose ausrechnet. Die Umsetzung erfolgte auf Basis einer PHP-Programmierung, in der Variablen zur Umrechnung der CO₂-Konzentration und der Produktionsrate des freiverkäuflichen *S. cerevisiae* Stammes eines Backmittelherstellers verwendet werden. Die Variablen ergaben sich aus der Monod-Kinetik von vorhergehenden Versuchen mit diesem Stamm. Verschiedene Aspekte wurden hierbei außer Acht gelassen, wie die Diffusionsrate des Sauerstoffes und der Umgewöhnung des Pilzes auf neue Umgebungsbedingungen.

Posternummer 20
lifHack-BioCompetition

**Softwaretool zur Berechnung von Glucose-Einwaage bei
Fermentationsprozess**

The Creators – S. Kosinski, A. Boltryk, L. Pollich, N. Krüssel, A. Ascheberg, N. Balog

Im Rahmen der lifHack-BioCompetition wird mithilfe von Matlab die Glucose-Einwaage für eine Fermentation berechnet. Zur Erstellung der visuellen Ausgabe/Eingabe-Oberfläche wurde die Programmiersprache Python verwendet. Als Grundlage für die Berechnung von Glucose aus CO₂-Menge und Zeit, musste eine geeignete Funktionsbeschreibung ermittelt werden. Dafür wurden an zwei Labortagen Werte des zugrunde liegenden Prozesses ermittelt.

Zunächst wird ein dreidimensionaler Funktionsprototyp dritten Grades angenommen.
 $f(x,y) = p00 + p10*x + p01*y + p20*x^2 + p11*x*y + p02*y^2 + p30*x^3 + p21*x^2*y + p12*x*y^2 + p03*y$

z:= Startwert der Glucose in g
y:= CO₂-Menge in %
x:= Zeit in Stunden

Unter Zuhilfenahme des Matlab Curve Fitting Tools wurden die fehlenden Koeffizienten p ermittelt. Mit diesen kann das erstellte Programm nach Eingabe von CO₂ und Zeit, die erforderliche Glucose ermitteln. Zu beachten ist hierbei, dass eine derartige Berechnung nur eine Annäherung darstellt, wodurch das Modell nur in einem begrenzten Bereich adäquate Werte liefert.

Posternummer 21
liffHack-BioCompetition

**Entwicklung eines Softwaretools zur Berechnung von
metabolischen Daten**

C. Eickelmann, L. Gallwitz, L. Lober, M.-T. Keil, J. Vennmann, Prof. F. Eiden

Industrielle Biotechnologie (IBT)- Gruppe 3: „five4liff“

Im Rahmen der Vorlesung „Industrielle Biotechnologie“ im 5. Semester bei Professor Eiden wurde ein Softwaretool zur Berechnung von metabolischen Daten bei der Fermentation von *Saccharomyces cerevisiae* entwickelt. Dieses in C# entwickelte Tool berechnet anhand der eingegebenen CO₂-Konzentration in Volumenprozent und der Zeit in Stunden die Menge an Glucose und Biomasse, welche einzuwiegen ist, um diese CO₂-Konzentration zum angegebenen Zeitpunkt der Fermentation zu erreichen. Das Softwaretool, welches auf der Monod-Kinetik basiert, simuliert den Verlauf der Produktkonzentration (hier CO₂) so lange mit unterschiedlichen Biomasse- und Substratanfangskonzentrationen bis der eingebende Produktwert P(t) zum Zeitpunkt t erreicht wird und gibt dann als Ergebnis die verwendeten Startkonzentrationen an Substrat (Glucose) und Biomasse (*Saccharomyces cerevisiae*) aus. Die verwendeten Konstanten konnten anhand von experimentell gewonnen Daten angepasst werden.

Posternummer 22
lifHack-BioCompetition

**An application to calculate the glucose mass for a batch-
fermentation**

Jessica Brockmann¹, Celina Korzen¹, Vanessa Mense¹, Tim Milfeit¹

¹ SMR Group, Westfälische Hochschule Recklinghausen

The mathematical background of our program is based on the kinetics of *S. cerevisiae*. With the help of the carbon dioxide's rate of formation, it is possible to calculate μ which is the maximum specific rate of growth. However, μ is necessary to get the amount of glucose which is added at the beginning of the fermentation process.

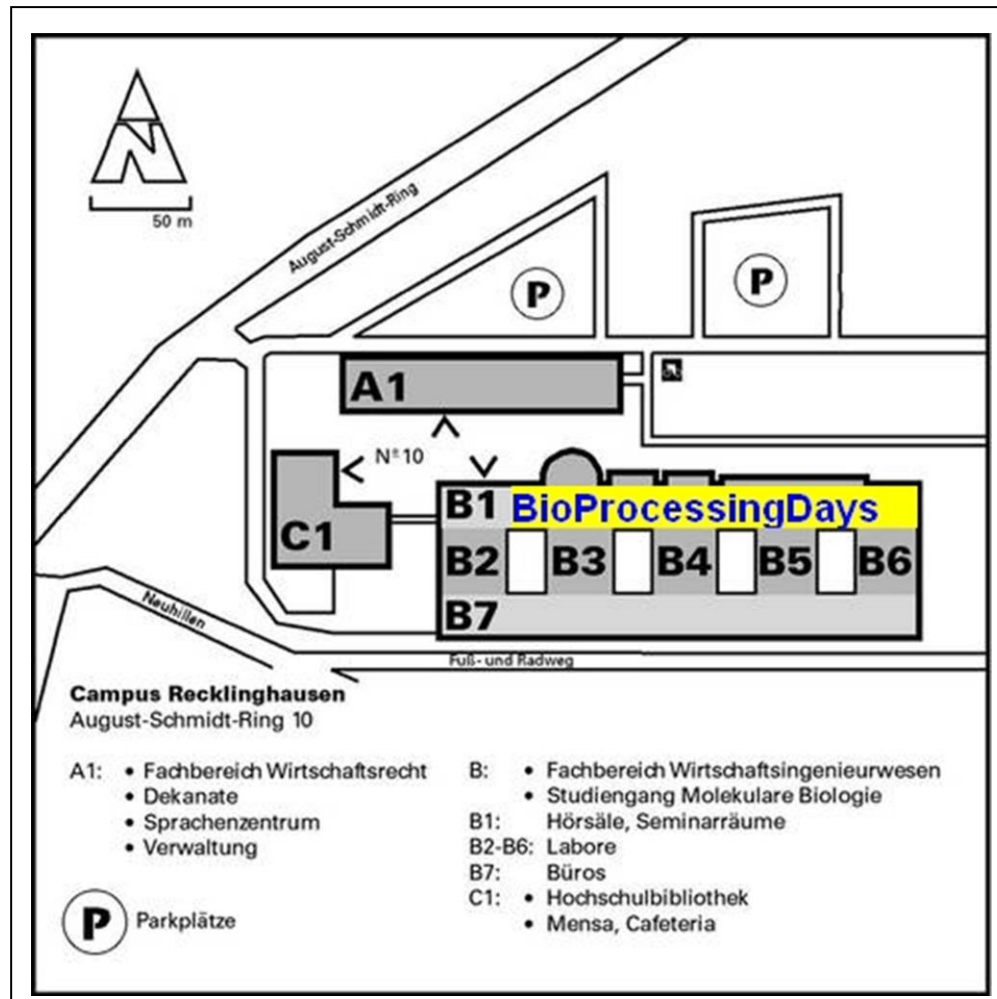
The value of μ depends on different amounts of glucose. Thus, it is required to perform several fermentations to achieve a number of values for μ . Depending on the given time, the program can choose the fermentation with the most fitting range so that the needed mass of glucose can be calculated.

In order to conceptualize the program itself, it is important to combine mathematical, practical and programming knowledge. With the help of three laboratory events, it was possible to modify most of the fermentation's integral parts. The observation of the fermentation's kinetic helped the group setting first thoughts about how exactly the kinetics could be of use for the application. Thus, it was formative experiencing that combining advanced kinetics (which do not follow a linear curve) with programming is not as simple as one would think. However, the given polynomial kinetics were simplified into linear graphs. By varying the mass of both glucose and yeast, it was possible to approach the fermentation cautiously. In this case, our group performed more than just one fermentation process. Nonetheless, one of three batch-fermentations were performed with the wrong brand of yeast and eventually complicating the measurement of μ .

Conclusion & Outlook

- Creating the program requires background knowledge as well as empirical experiments in terms of Batch-fermentation
- Parameters that are necessary for a Batch-Fermentation can make slight differences as well as massive changes (e.g. a different brand of Yeast)
- Improving efficient aspects such as labour administration decreases the chance of getting deviated values
- According to the carbon dioxide values, it is expected that the Batch-fermentation process might proceed in a similar way as the simulation (see graph on the right).

7 RAUMPLANUNG / WEGSKIZZE



Tagungsräume: Hörsaal C (Gebäude B)

Workshopräume:

B.2.101 – Optocell GmbH & Co. KG

B.2.102 – Trace Analytics GmbH

B.2.103 – Aquila Biolabs GmbH / Infors GmbH

B.2.104 – Eppendorf AG

B.2.105 – Hamilton Bonaduz AG

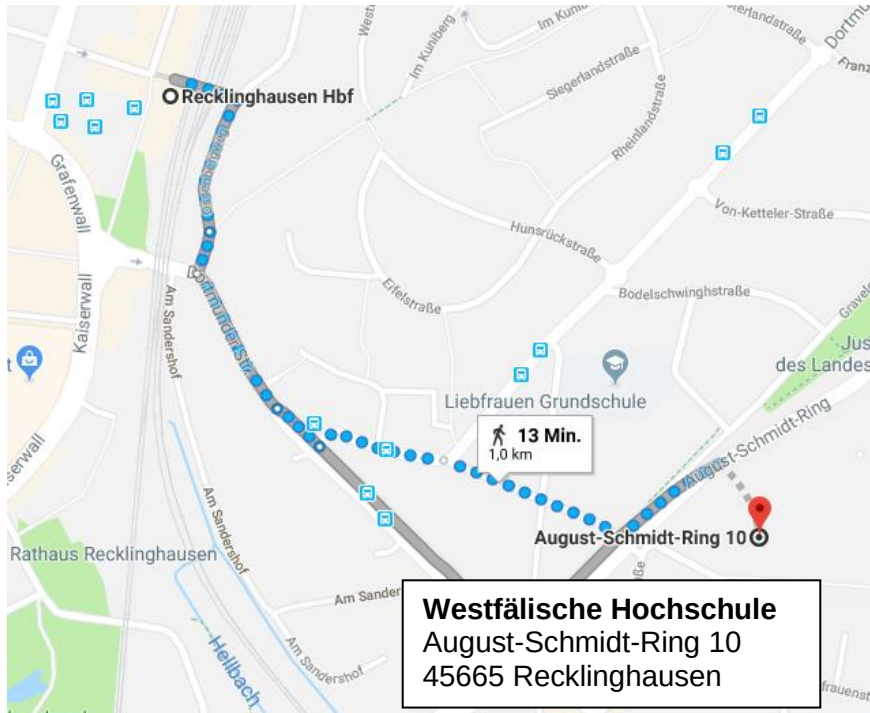
B.2.106 – Exputec GmbH

B.2.107 – BlueSens gas sensor GmbH / ProcessShield (AG BPT)

B.2.108 – Microbial Bioprocess Lab (FZ Jülich) / I&L Biosystems GmbH

7.1 WEGSKIZZE / ABENDVERANSTALTUNG

Hauptbahnhof – Westfälische Hochschule



Fußweg:

Hauptstraße an der Ampel überqueren, direkt geradeaus in die "Douaistraße". An der T-Kreuzung links in Dortmunder Straße abbiegen, geradeaus (bzw. rechts halten). Dann unter die Bahnbrücke laufen und dahinter rechts in Richtung Busbahnhof.

Bus: von Haltestelle "Philharmonie Westfalen"

(Bus 230, 232, 236, 213) Richtung RE Hbf

Hauptbahnhof - Festspielhaus:



Bus 223 Richtung Marl Mitte bis Haltestelle "Festspielhaus"

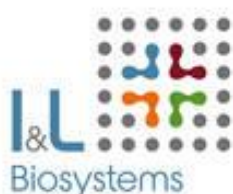
8 SPONSOREN



BlueSens gas sensor GmbH
Snirgelskamp 25
45699 Herten
T: 02366 / 499 55 00
F: 02366 / 499 55 99
W: <http://www.bluesens.de/>



Hamilton Messtechnik GmbH
Forsteler Str. 13
64739 Höchst
T: 06163 910 495
F: 06163 910 458
W: <http://www.hamilton-messtechnik.de/>



I&L Biosystems GmbH
Königswinterer Str. 409a
53639 Königswinter
T: 02223-9192-0
F: 02223-9192-48
W: <http://www.il-biosystems.de/>



TRACE Analytics GmbH
Richard-Wagner-Straße 1
38106 Braunschweig
T: 0531/209008-0
F: 0531/209008-39
W: <http://www.trace.de/>



Eppendorf AG Bioprocess Center
Rudolf-Schulten-Straße 5
52428 Jülich
T: 02461 / 980-400
F: 02461 / 980-499
W: <https://www.eppendorf.com>

aquila**biolabs**

aquila biolabs GmbH
Arnold-Sommerfeld-Ring 2
52499 Baesweiler
T: 0163 / 2922615
W: <http://aquila-biolabs.de/>

INFORS 

Infors GmbH
Dachauer Str. 6
85254 Einsbach
T: 081 / 35 83 33
F: 081 / 35 83 20
W: <http://www.infors-ht.de/>



Optocell GmbH & Co. KG
Meisenstrasse 96
3607 Bielefeld
T: 0521 2997 300
F: 0521 2997 285
W: <http://www.optocell.com/>



PlasmidFactory GmbH & Co. KG
Meisenstr. 96
D-33 607 Bielefeld
T: 0521 / 299 735-0
F: 0521 / 299 735-5
W: <http://cms.plasmidfactory.com/en/>

exputec 

EXPUTEC GmbH
Pfeilgasse 32/20
A-1080 Wien
T: +43-(0)1-997 28 49
W: <http://exputec.com/>

9 ARBEITSGRUPPE BioProzessTechnik

Prof. Dr.-Ing. Frank Eiden
Westfälische Hochschule
Standort Recklinghausen
FB Molekulare Biologie
August-Schmidt-Ring 10
45665 Recklinghausen

T: +49 2361 – 915585
F: +49 2361 – 915484
M: frank.eiden@w-hs.de
<http://www.apz-rl.de/BioProzessTechnik>

