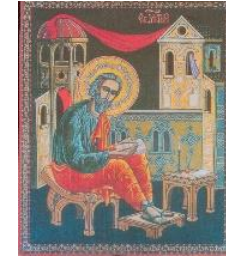




Bulgarian Academy of Sciences
INSTITUTE OF ROBOTICS

България, София 1113, ПК 79, ул. "Акад. Г.Бончев", Бл.2,
Тел.(+359 2) 8732 614, (+359 2) 8723 571, Факс: (+359 2) 8703361
Почетен член на "Съвета на Европейската научна и
културна общност"



Съвременни методи за моделиране и адаптивно управление на биопроцеси вградени в софтуерната система InSEMCoBio

проф. дтн Велислава Любенова

22 ноември 2024
УХТ, гр. Пловдив

Работен колектив по проекта “Интерактивна система за обучение по моделиране и управление на биотехнологични системи (InSEMCoBio)”

Фонд Научни изследвания Договор КП-06-Н32/3

1. проф. д-тн Велислава Любенова - ръководител проект
2. проф. д-р Мая Игнатова
3. доц. д-р Дафина Зотева
4. доц. д-р Весела Шопска
5. гл. ас. д-р Анастасия Златкова
6. Иван Кръстев- специалист

Адаптивни алгоритми за управление на биопроцеси– кратък обзор

1. Подход на Обобщен Динамичен Модел (ОДМ)

2. Развитие на подхода на ОДМ

- ✓ Нова формализация на кинетиката на биотехнологични процеси, протичащи в биореактори с разбъркване
- ✓ Синтез на обобщен софтуерен сензор на пълната кинетика
- ✓ Синтез на обобщен линеаризиращ адаптивен алгоритъм за управление включващ софтуерния сензор на кинетиката

3. Приложение на предложените теоретични разработки

Три стратегии за управление:

- ✓ напълно адаптивно управление на основния лимитиращ субстрат
- ✓ частично адаптивно управление на междинен метаболит
- ✓ стабилизация на желано физиологично състояние

4. Дискусия

Разработка на Интерактивна система за обучение по моделиране и управление на биотехнологични системи (InSEMCoBio)

1. Модули и функции на InSEMCoBio
2. Демонстрация на резултати за конкретни процеси

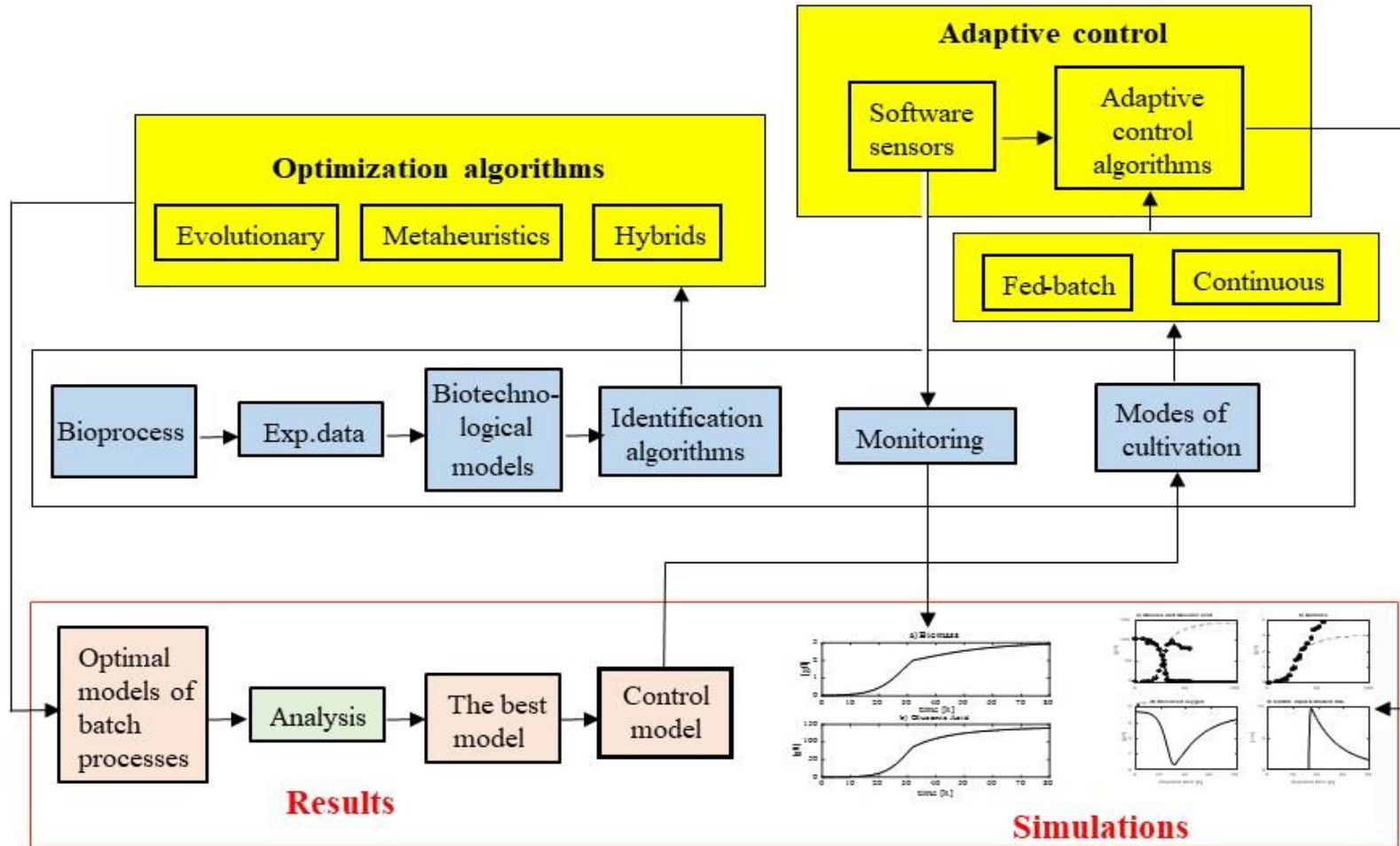
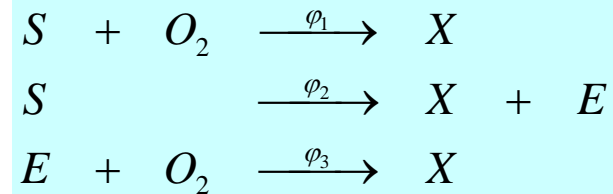


Схема на интерактивната система InSEMCoBio

Адаптивни алгоритми за управление на биореактори – кратък обзор

1. Подход на Обобщен Динамичен Модел

Bastin, G., D. Dochain. On-line estimation and adaptive control of bioreactors. Amsterdam, Oxford, New York, Tokyo: Elsevier, 1990, p.378.



$$\frac{d\xi}{dt} = \sum_{j \approx i} (\pm) k_{ij} \varphi_j - D\xi + F_i - Q_i$$

ξ - компонент i в течната фаза на реактора;

k - добивен коефициент: (+) ако компонента е продукт ; (-) ако компонента е субстрат;

φ - скорост на реакция j ;

F - скорост на подхранване в реактора на компонента ξ_i ;

Q - скорост на изходния поток на компонента ξ_i от реактора в газообразна форма.

Адаптивни алгоритми за управление на биопроцеси – кратък обзор

1. Подход на Обобщен Динамичен Модел

Кинетика на процеса Транспортна динамика

$$d\xi/dt = K\varphi - D\xi + F - Q$$

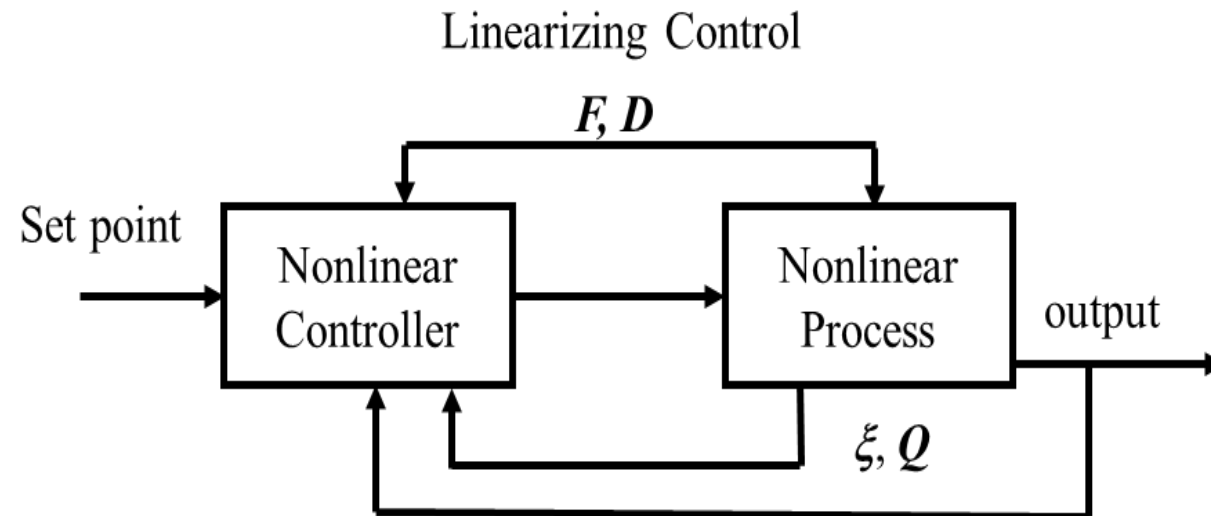
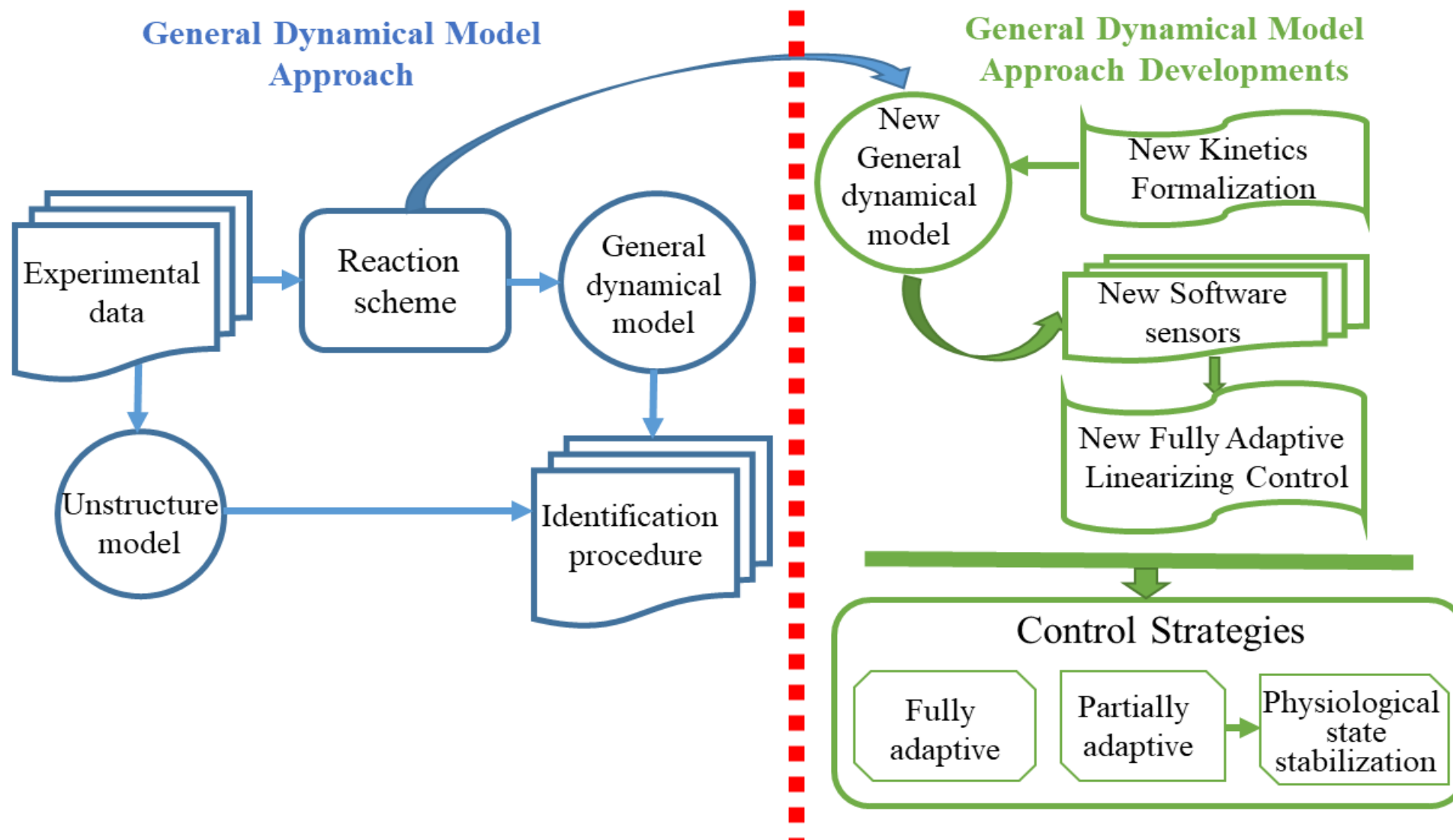


Схема на линеаризиращото управление

2. Развитие на подхода на ОДМ




Сравнение на класически подход на ОДМ и предложените нови разработки

Адаптивни алгоритми за управление на биопроцеси – кратък обзор

2. Развитие на подхода на ОДМ

✓ **Нова формализация на кинетиката на биотехнологични процеси**


$$\frac{d\xi}{dt} = \mathbf{K}\varphi(t) - D\xi + F - Q$$

Частично позната

$$\frac{d\xi_m}{dt} = \phi(t) - D\xi_m + F_m - Q_m$$

Напълно непозната

\mathbf{K} – матрица от добивни коефициенти
с постоянни стойности

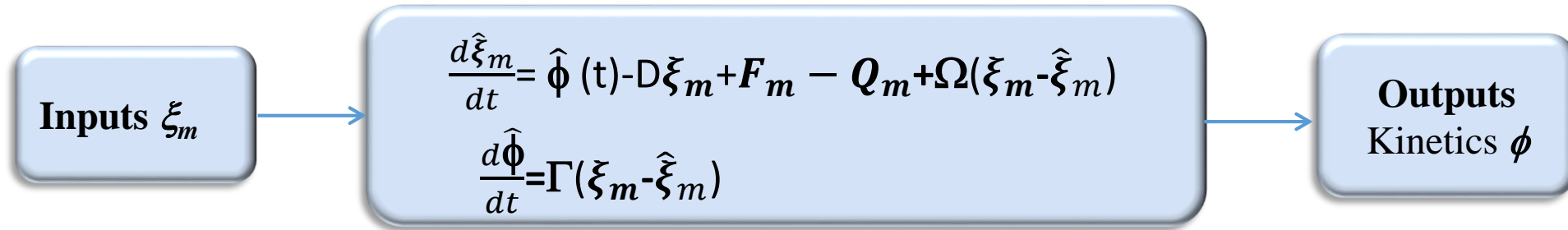
$\varphi(t)$ – вектор на скоростите на реакции

$\phi(t)$ – напълно неизвестен и променящ се във
времето вектор на кинетиката на процеса

Адаптивни алгоритми за управление на биопроцеси – кратък обзор

2. Развитие на подхода на ОДМ

✓ Синтез на обобщен софтуерен сензор (СС) на пълната кинетика



Ω и $\Gamma \in \mathbb{R}_{nm \times nm}$ - матрици на СС, включващи параметри за настройка

Theorem: Under admissible limitations of the kinetics and measurements noises, estimation errors are asymptotically bounded for all t as follows:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} |\tilde{\xi}_1(t)| \leq \frac{2m_{21}\delta\beta_{11}}{\sqrt{\omega_1^2 - 4\gamma_1}} + \frac{\beta_{21}}{\gamma_1}$$

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} |\tilde{\phi}_1(t)| \leq m_{21}\beta_{11} + \omega_1 \frac{\beta_{21}}{\gamma_1}$$

where $\beta_{11} = D + \omega_1$ and $\beta_{21} = m_{21}\gamma_1 + m_{11}$

$$\delta = \left(\frac{\lambda_1}{\lambda_2} \right)^{\lambda_1 / \lambda_1 - \lambda_2} - \left(\frac{\lambda_1}{\lambda_2} \right)^{\lambda_2 / \lambda_1 - \lambda_2}$$

Адаптивни алгоритми за управление на биопроцеси – кратък обзор

2. Развитие на подхода на ОДМ

✓ Синтез на обобщен софтуерен сензор (СС) на пълната кинетика

$$\omega_{opt} = \arg \min_{\omega} (\limsup_{t \rightarrow \infty} |\tilde{\phi}_u(t)|)$$

$$\omega_{opt} = 2\zeta \sqrt{\frac{m_1}{2m_2}}$$

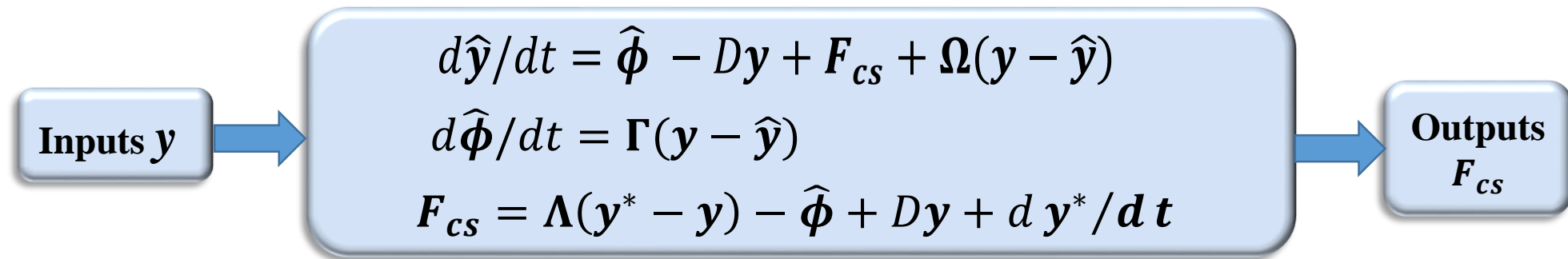
$$\gamma_{opt} = \frac{\omega_{opt}^2}{4\zeta^2}$$

m_1 и m_2 - горни граници на шума от измерване и на производната във времето на кинетиката

Адаптивни алгоритми за управление на биопроцеси – кратък обзор

2. Развитие на подхода на ОДМ

- ✓ Синтез на обобщен линеаризиращ адаптивен алгоритъм включващ софтуерния сензор на кинетиката



$$d\xi_{cs}/dt = \mathbf{K}_{cs}\varphi_{cs}(\xi) - D\xi_{cs} + F_{cs}$$

$y = \xi_{cs}$ - вектор y е вектора ξ_{cs} на концентрациите на основните лимитиращи субстрати

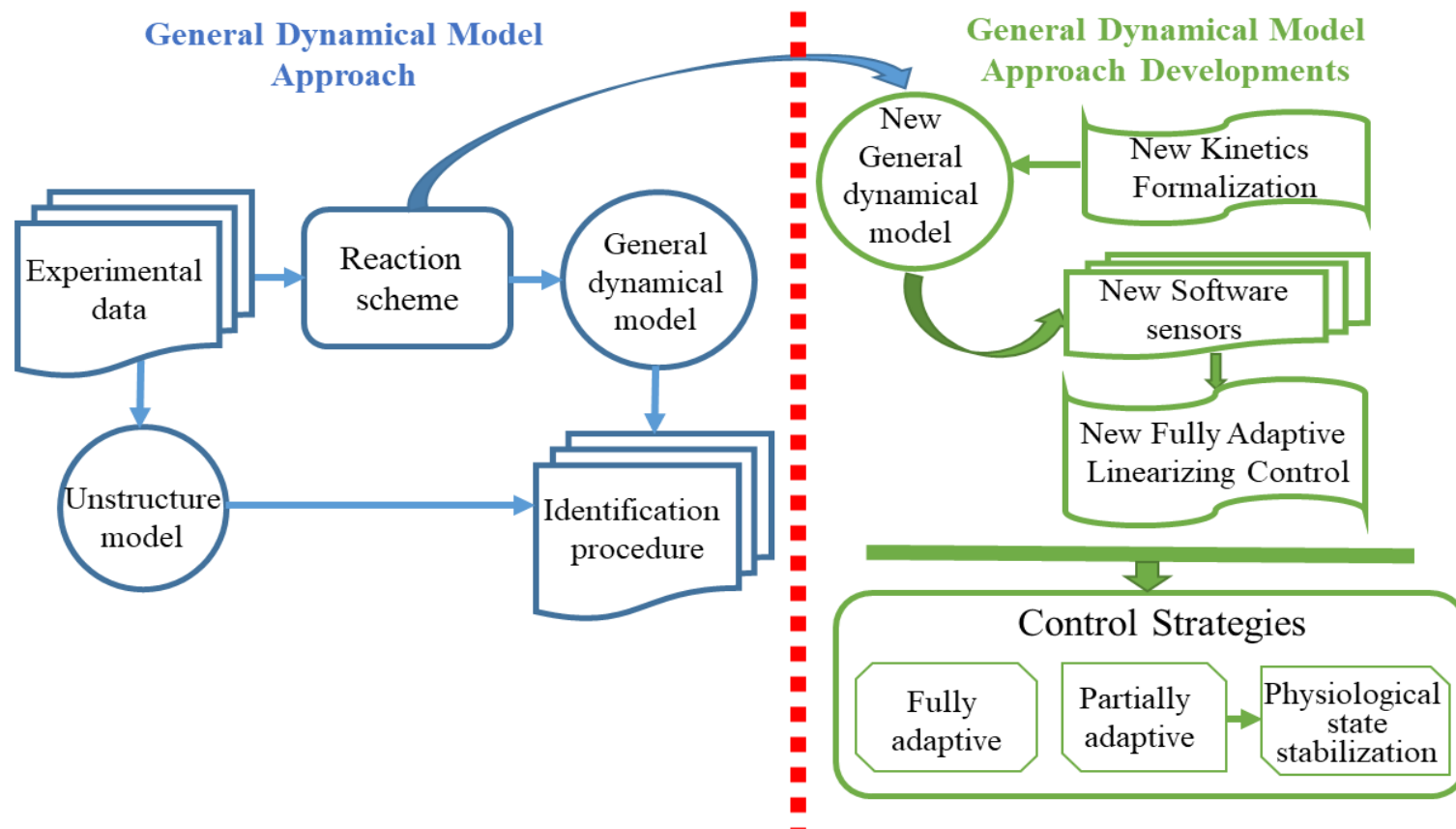
където $\Lambda \in \mathbb{R}^{cs \times cs} [1/h]$ е диагонална матрица включваща параметрите за настройка на управлението, ; $\mathbf{K}_{cs} \in \mathbb{R}^{cs \times n_{cs}}$ [g/g] матрица на добивните коефициенти свързана с кинетиката на компонентите ξ_{cs} (n_{cs} показва номера на скоростта на реакция).

Адаптивни алгоритми за управление на биопроцеси– кратък обзор

Приложение на предложените теоретични разработки

Предложени са три стратегии за управление:

- ✓ напълно адаптивно управление на основния лимитиращ субстрат
- ✓ частично адаптивно управление на междинен метаболит
- ✓ стабилизация на желано физиологично състояние

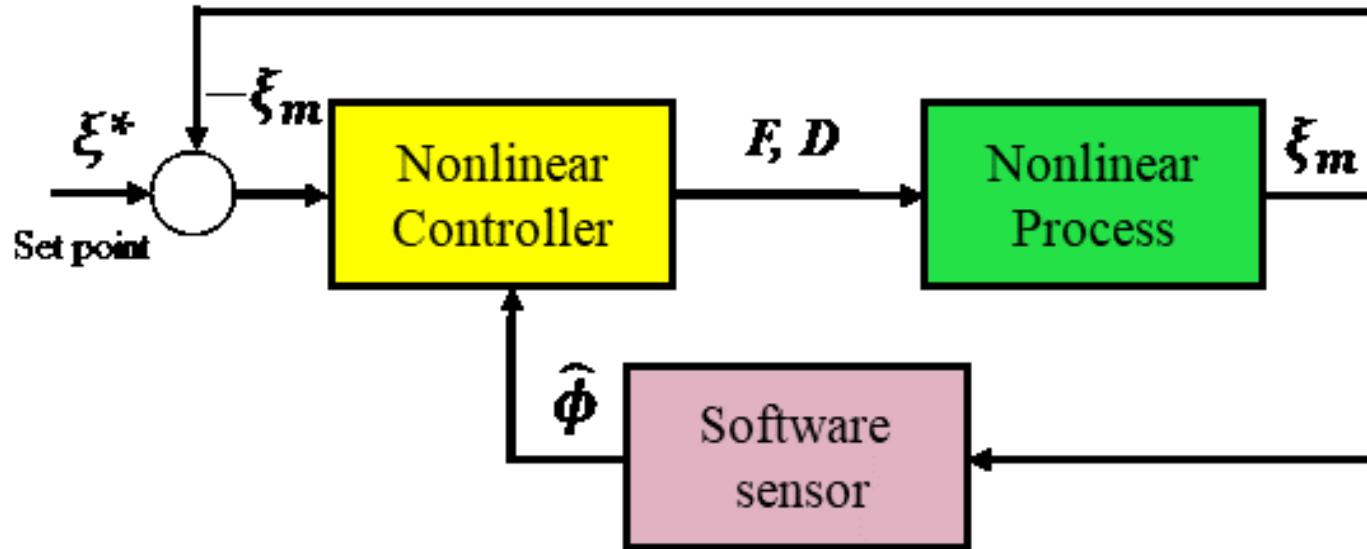


Адаптивни алгоритми за управление на биопроцеси – кратък обзор

Приложение на предложените теоретични разработки

✓ напълно адаптивно управление на основния лимитиращ субстрат

Fully adaptive control of main substrate



Приложение за конкретни процеси:

1. Управление на производството на глюконова киселина с *Aspergillus niger*
2. Управление на производството на ензима алфа амилаза с *Bacillus subtilis*

Предимства: Кинетиката на процеса, $\phi(t)$, е представена като напълно неизвестен параметър. Осъществена е оптимална настройка на СС, който включен в схемата на управление определя управлението като напълно адаптивно.

Ограничения: Това управление се прилага за стабилизация на лимитиращ субстрат.

Адаптивни алгоритми за управление на биопроцеси – кратък обзор

Приложение на предложените теоретични разработки

✓ **частично адаптивно управление на междинен метаболит**

Управляващ маркер

$$\Delta = \hat{\Phi}_1 - \hat{\Phi}_2$$

$\hat{\Phi}_1$

Скорост на производство на междинния метаболит

$\hat{\Phi}_2$

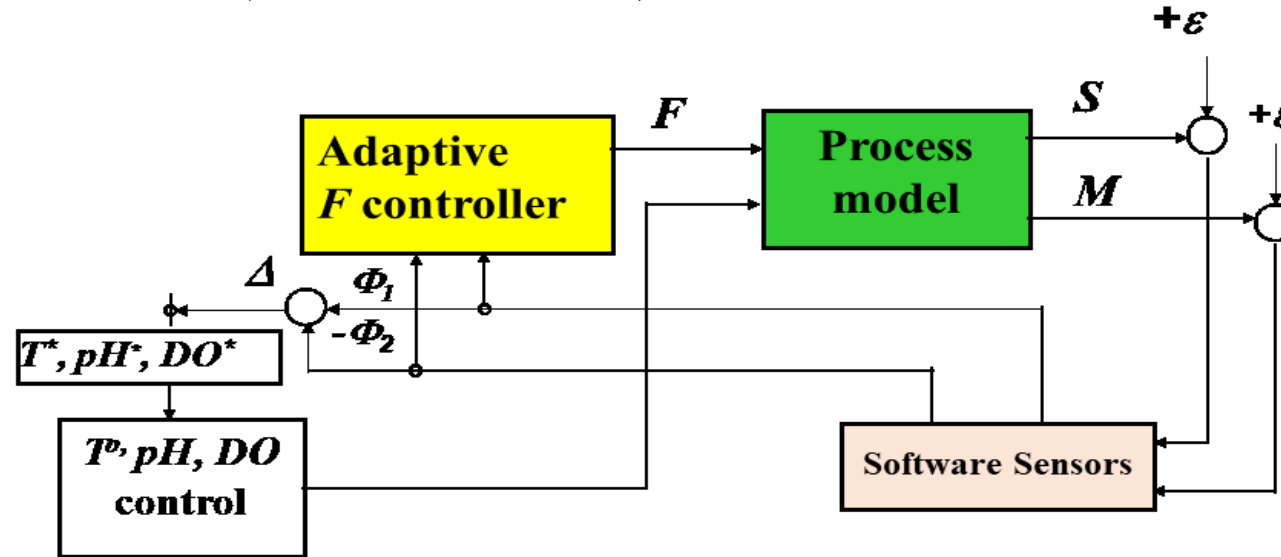
Скорост на консумация на междинния метаболит

Адаптивни алгоритми за управление на биопроцеси – кратък обзор

Приложение на предложените теоретични разработки

✓ частично адаптивно управление на междинен метаболит

Partially adaptive control of an intermediate metabolite



Приложение за конкретни процеси:

1. Импулсно управление на едновременната захарификация и ферментация на скорбяла до етанол
2. Импулсно адаптивно управление на производството на биополимери от смесени култури

Предимства: Управлението стабилизира междинния метаболит на оптимална стойност на базата на маркера

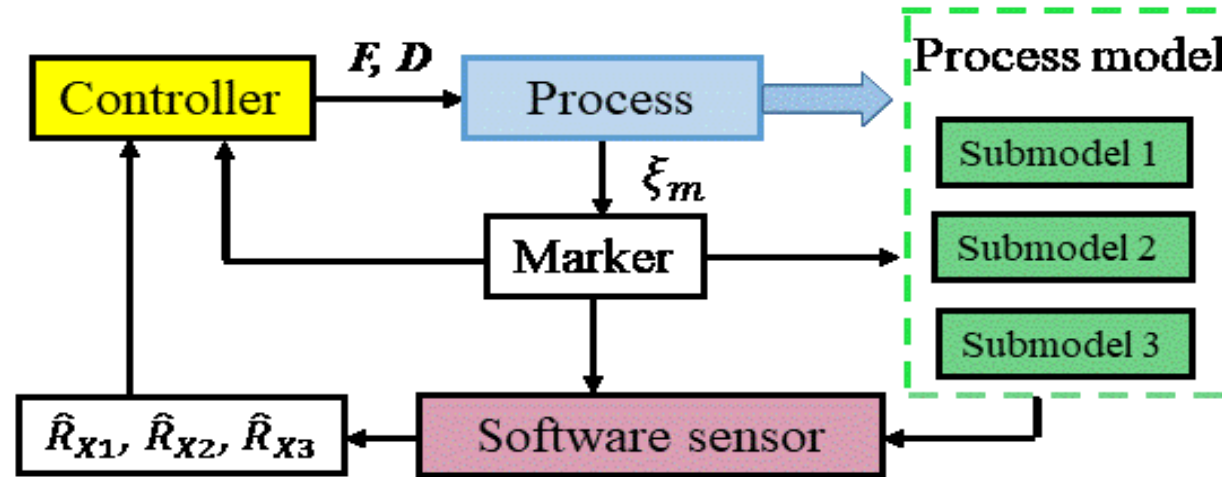
Ограничение: СС включен в закона за управление го прави частично адаптивен по отношение на кинетиката

Адаптивни алгоритми за управление на биопроцеси кратък обзор

Приложение на предложените теоретични разработки

✓ **стабилизация на желано физиологично състояние**

Recognition and stabilization of desired physiological state

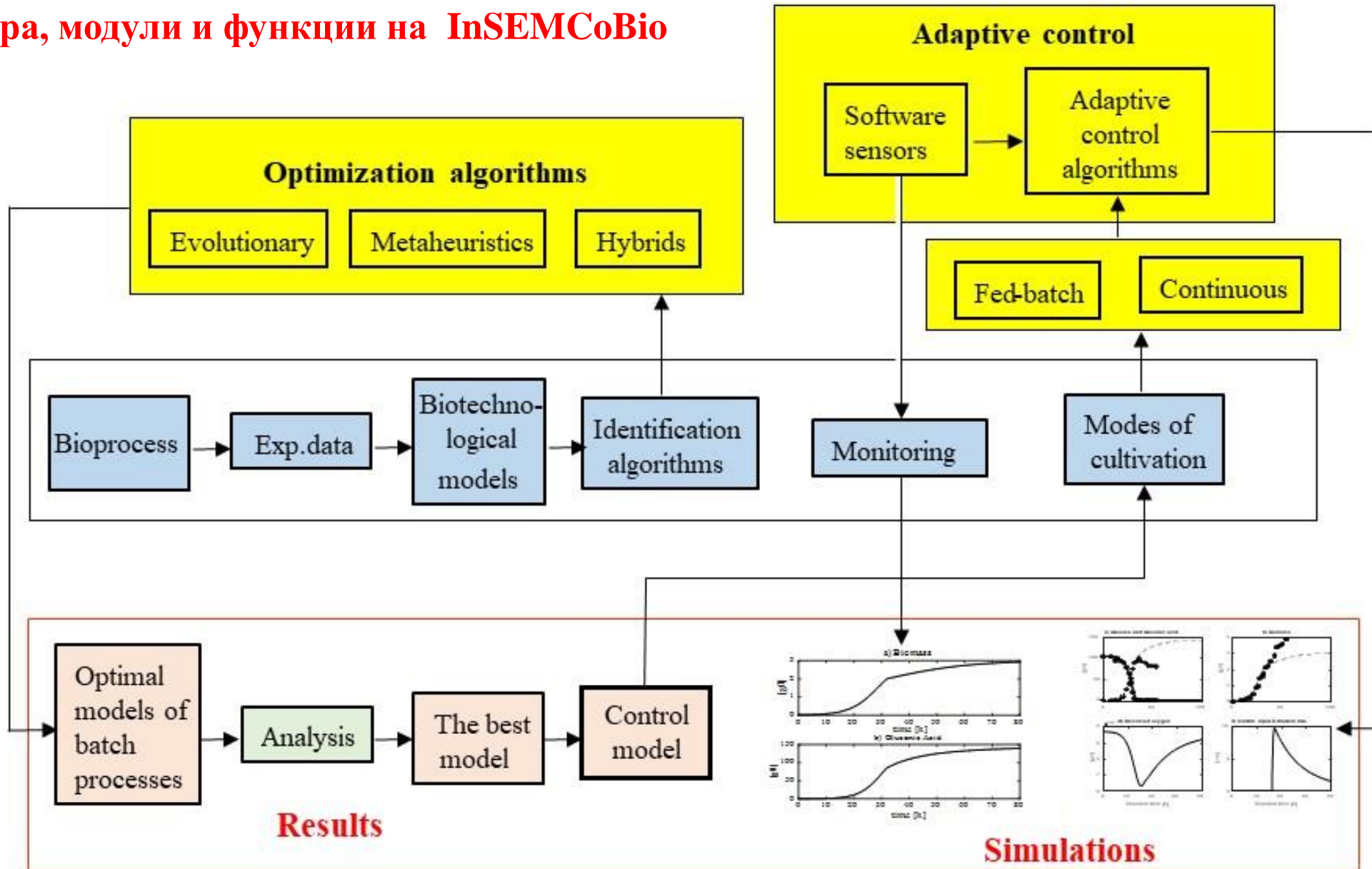


Предимства: Мониторинг на физиологични състояния на процеси преминаващи през няколко такива състояния и описващи се с няколко под-модела чрез маркер на кинетиката на междинен метаболит. На тази база е възможно осъществяване на разпознаване и стабилизиране на желаното физиологично състояние

Ограничение: СС включен в закона за управление го прави частично адаптивен по отношение на кинетиката

Разработка на Интерактивна система за обучение по моделиране и управление на биотехнологични системи (InSEMCoBio)

Структура, модули и функции на InSEMCoBio



FILE

D: \ InSEMCoBio

Current Folder

- Name
- Control_GA
- EA Results
- Experimental Data
- Figures
- forms
- tests
- IdentificationPanel.mlapp
- IdentificationPanel_FixedSizeOfModelP
- GAS
- Models
- ModelTests
- OptimizationAlgorithms
- Parameters
- visualization
- Configurations.m
- FermentationProcess.m
- myData.txt
- System.m
- Tests.m
- Utils.m

Identification Panel

Current Step

- Select Fermentation Process
- Select Model and Kinetics
- Load Experimental Data
- Model Parameter Identification

Gluconic Acid Process Control

Choose Fermentation Process

-- Select a fermentation process --

-- Select a fermentation process --

E. coli MC4110 Fed-batch

Gluconic acid batch fermentation

Logs

Step	Record

Selected	MK	ALG	Results

Compare Results

Current Step

- Select Fermentation Process
- Select Model and Kinetics
- Load Experimental Data
- Model Parameter Identification

Gluconic Acid Process Control

Choose Fermentation Process

E. coli MC4110 Fed-batch ▼

Choose Model and Kinetics

Mass Balance Equations	Kinetic Models
<input checked="" type="checkbox"/> $dX/dt = \mu \cdot X - F/V \cdot X$	<input checked="" type="radio"/> Monod
<input checked="" type="checkbox"/> $dS/dt = -1/Y_{xs} \cdot \mu \cdot X + (S_0 - S) \cdot F/V$	<input type="radio"/> Contoa
<input type="checkbox"/> $dO_2/dt = 1/Y_{ox} \cdot \mu \cdot X + K_{la} \cdot (O_2^* - O_2) - F/V \cdot O_2$	<input type="radio"/> Fujimoto
<input checked="" type="checkbox"/> $dV/dt = F$	

Choose Algorithm

-- Select an algorithm -- ▼

- Select an algorithm --
- Evolutionary Algorithm
- Genetic Algorithm
- EA-GA Hybrid

Logs

Step	Record
FP	E. coli MC4110 Fed-batch
Data	EcoliDataSet.xls

Selected	MK	ALG	Results

Current Step

- Select Fermentation Process
- Select Model and Kinetics
- Load Experimental Data
- Model Parameter Identification

Choose Fermentation Process

Gluconic acid batch fermentation

Choose Model and Kinetics

Mass Balance Equations: $dX/dt = R_x$ $dGA/dt = R_{ga}$ $dS/dt = -1/Y_{xs}R_x - 1/Y_{sga}R_{ga}$ $dO_2/dt = 1/Y_{ox}R_{ga} + K_{la}(O_2^* - O_2)$

Kinetic Models: Monod

Choose Algorithm

Evolutionary Algorithm

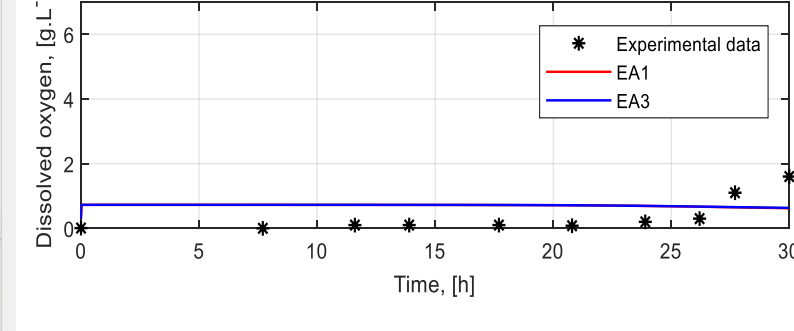
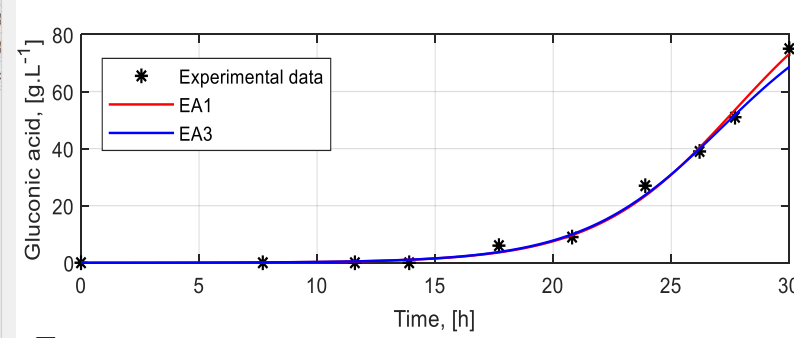
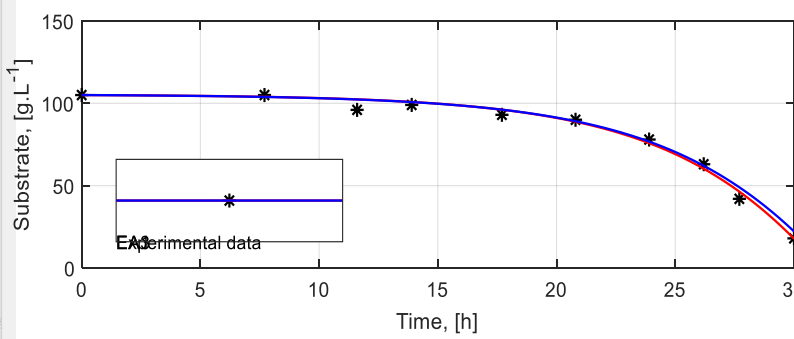
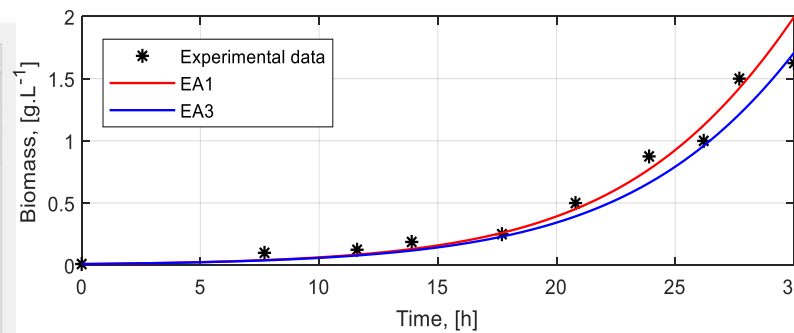
Set Algorithm Parameters **Set Problem Parameters**

Max Iter	<input type="text" value="5"/> (1, 5)	Mumax	<input type="text" value="0.15"/> (0.15, 0.2)
Step	<input type="text" value="2"/> (0, 5)	K	<input type="text" value="8.031"/> (6.5, 9)
		Muga	<input type="text" value="0.335"/> (0.3, 0.4)
		Kga	<input type="text" value="107.1"/> (90, 120)
		1/Y _{xs}	<input type="text" value="6.262"/> (5, 7)
		1/Y _{sga}	<input type="text" value="0.028"/> (0.02, 0.03)
		1/Y _{ox}	<input type="text" value="0.81"/> (0.7, 0.9)

Logs

Step	Record
FP	Gluconic acid batch fermentation
Data	GADataset.xlsx

Selected	MK	ALG	Results
<input checked="" type="checkbox"/>	GAB, Monod	EA1	J = 123.34 Mumax = 0.19 K =
<input type="checkbox"/>	GAB, Monod	EA2	J = 123.34 Mumax = 0.19 K =
<input checked="" type="checkbox"/>	GAB, Monod	EA3	J = 1768.02 Mumax = 0.18 K =



Current Step

Select Fermentation Process

Choose Fermentation Process

Gluconic acid batch fermentation

Define Model and Kinetics

Balance Equations

$dX/dt = R_x$

$dGA/dt = R_{ga}$

$dS/dt = -1/Y_{xs} \cdot R_x - 1/Y_{sga} \cdot R_{ga}$

$dO_2/dt = 1/Y_{ox} \cdot R_{ga} + K_{la} \cdot (O_2^* - O_2)$

Kinetic Models

Monod

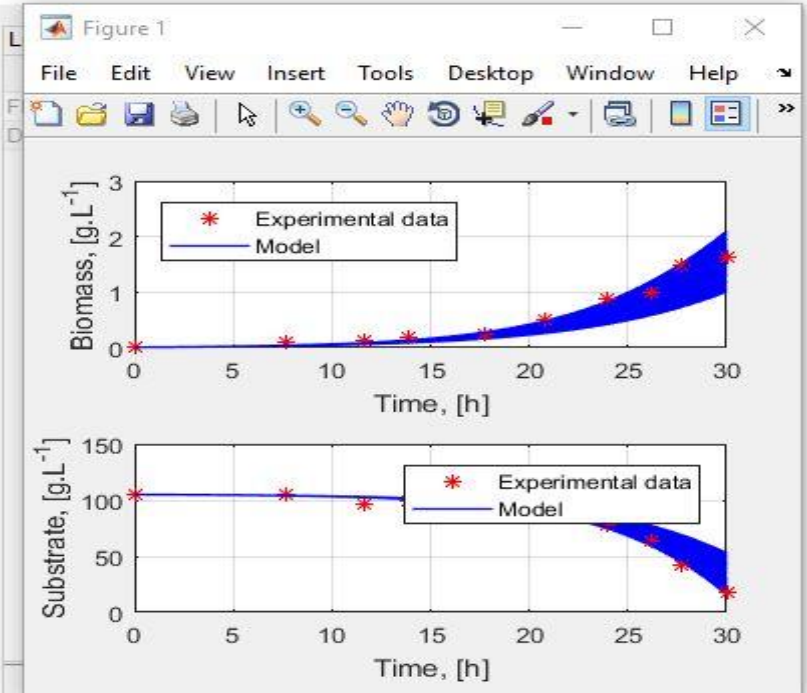
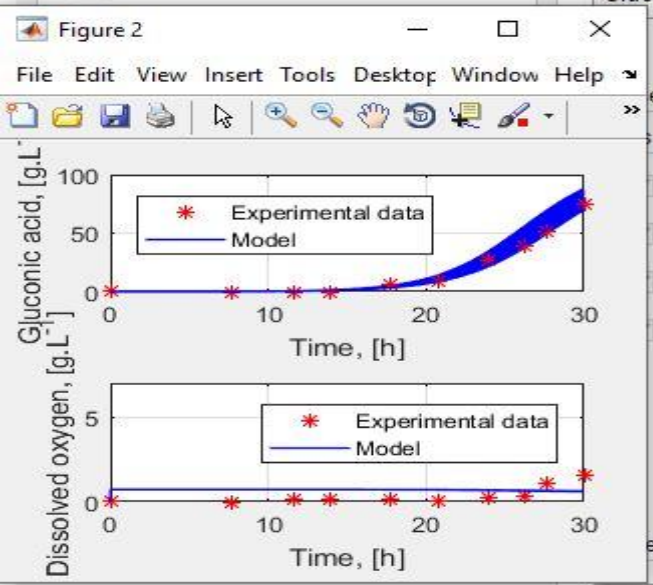
Set Model

Load Data

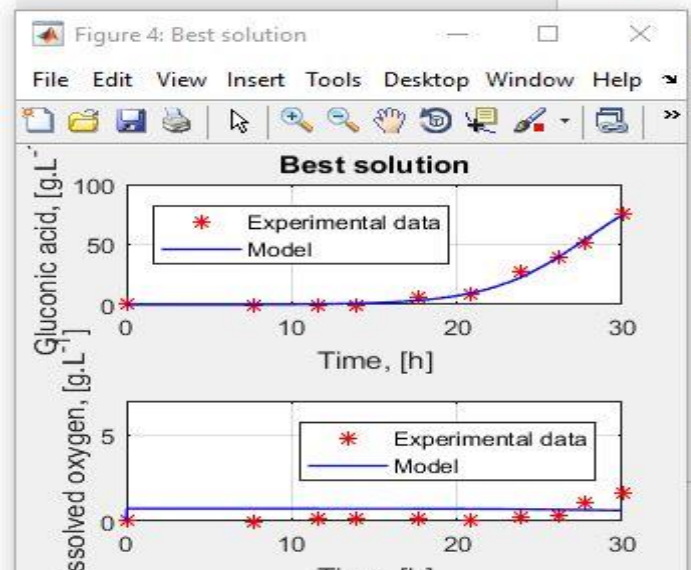
Evolutionary Algorithm

Set Algorithm Parameters

Set Problem Parameters



0.33 Kga = 112.44 K1 = 6.12 K2 = 0.03 K3 = 0.79, meanJ = 1075.1... |M



Max Iter (1, 5)

Step (0, 5)

Mumax (0.15, 0.2)

K (6.5, 9)

Muga (0.3, 0.4)

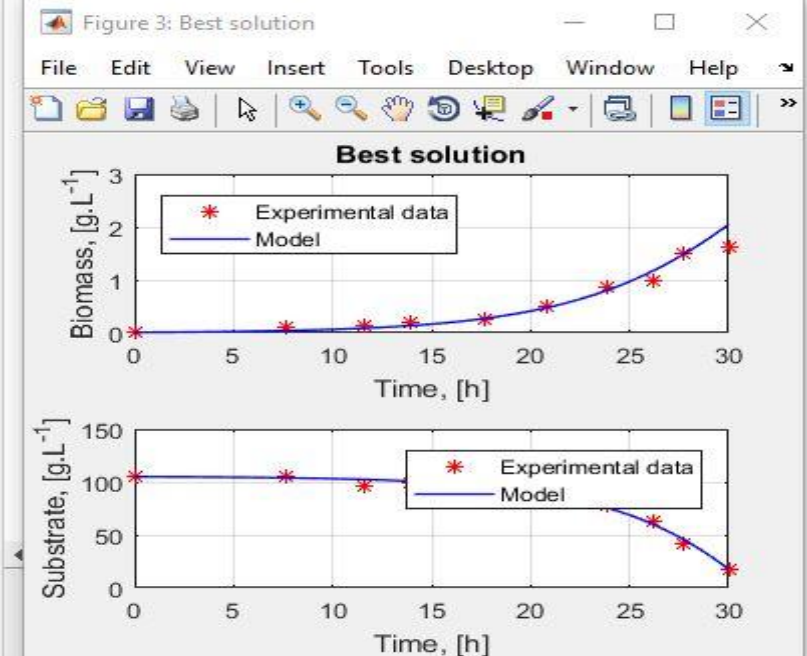
Kga (90, 120)

1/Y_{xs} (5, 7)

1/Y_{sga} (0.02, 0.03)

1/Y_{ox} (0.7, 0.9)

Run



Identification Panel

Current Step

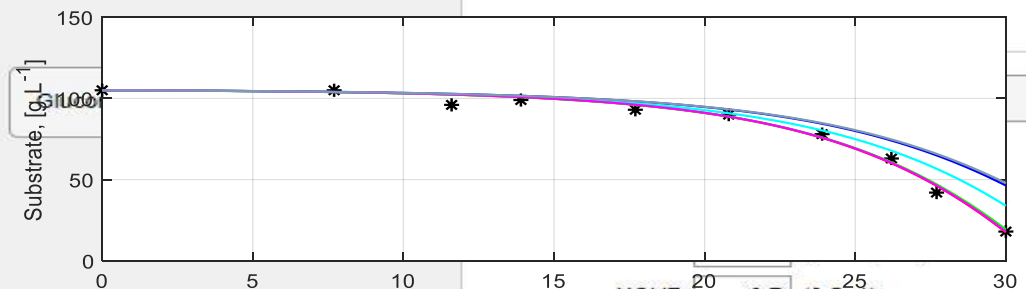
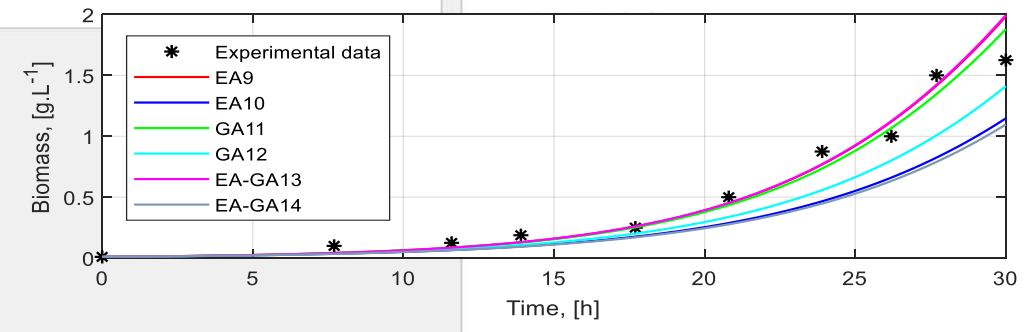
- Select Fermentation Process
- Select Model and Kinetics
- Load Experimental Data
- Model Parameter Identification

Choose Fermentation Process

Gluconic acid batch fermentation

Choose Model and Kinetics

Mass Balance Equations



Set Problem Parameters

XOVR (0.5, 1)

NIND (1, 50)

MAXGEN (1, 50)

GGAP (0.5, 1)

NRUN (1, 10)

Max Iter (1, 5)

Step (0, 5)

Kinetic Models

Monod

Set Model

Load Data

Set Problem Parameters

Mumax (0.15, 0.2)

K (6.5, 9)

Muga (0.3, 0.4)

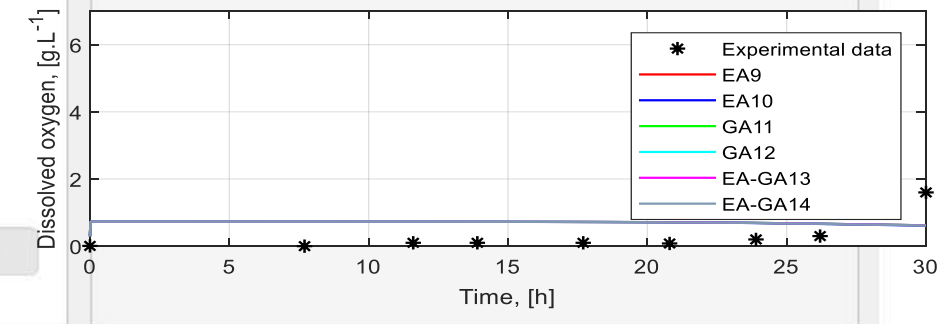
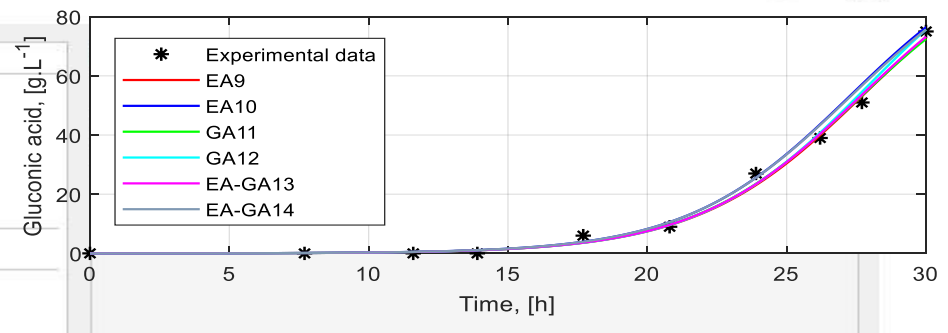
Kga (90, 120)

1/Yxs (5, 7)

1/Ysga (0.02, 0.03)

1/Yox (0.7, 0.9)

Run



Selected	MK	ALG	Results
<input checked="" type="checkbox"/>	GAB, Monod	EA9	J = 123.20 Mumax = 0.19 K =
<input checked="" type="checkbox"/>	GAB, Monod	EA10	J = 2510.91 Mumax = 0.16 K =
<input checked="" type="checkbox"/>	GAB, Monod	GA11	J = 128.81 Mumax = 0.18 K =
<input checked="" type="checkbox"/>	GAB, Monod	GA12	J = 643.25 Mumax = 0.17 K =
<input checked="" type="checkbox"/>	GAB, Monod	EA-GA13	J = 123.34 Mumax = 0.19 K =
<input checked="" type="checkbox"/>	GAB, Monod	EA-GA14	J = 1804.15 Mumax = 0.16 K =

Compare Results

Continuous Control of Glucose concentration

$$D = \frac{-\lambda(G^* - G) - X_e G \theta_2 - G O_2 \theta_3}{G - G_{in}}$$

Identification Panel

Current Step

- Select Fermentation Process
- Select Model and Kinetics
- Load Experimental Data
- Model Parameter Identification

Choose Fermentation Process

Gluconic acid batch fermentation

Choose Model and Kinetics

Mass Balance Equations

- $dX/dt = R_x$
- $dGA/dt = R_{ga}$
- $dS/dt = -1/Y_{xs} \cdot R_x - 1/Y_{sga} \cdot R_{ga}$
- $dO_2/dt = 1/Y_{ox} \cdot R_{ga} + K_{la} \cdot (O_2^* - O_2)$

Kinetic Model

Process model

$$\begin{aligned} dX_e/dt &= X_e G Q_a - D X_e \\ dG/dt &= -X_e G Q_b - G O Q_c - D(G - G_{in}) \\ dO/dt &= -G O Q_d - D O + K_{la}(O^* - O) \\ dGA_e/dt &= G O Q_f - D GA_e \end{aligned}$$

Control law

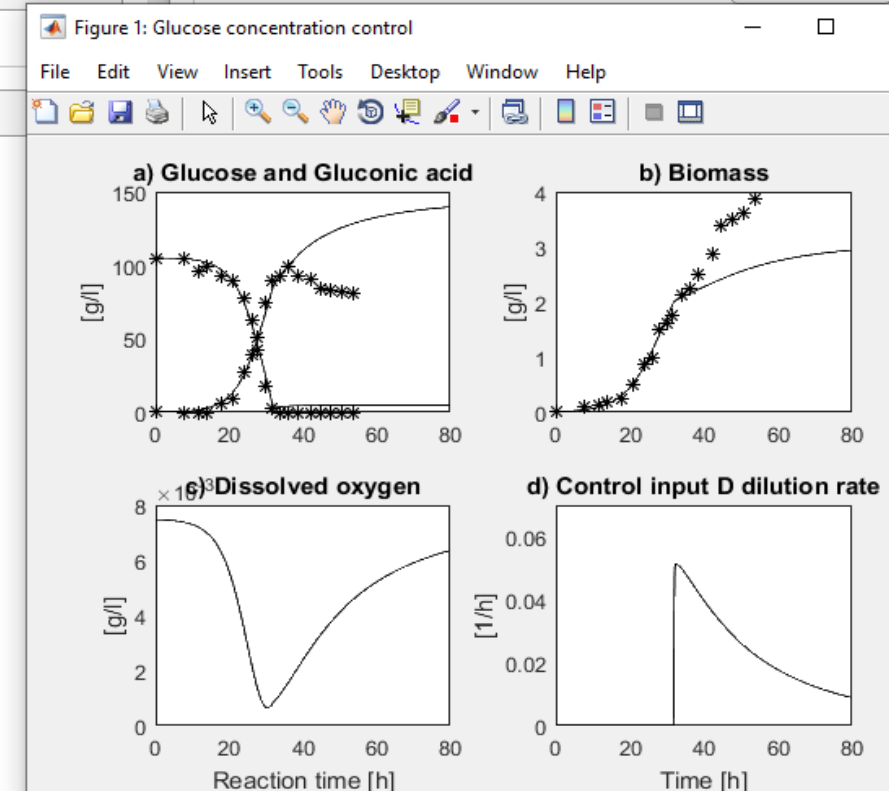
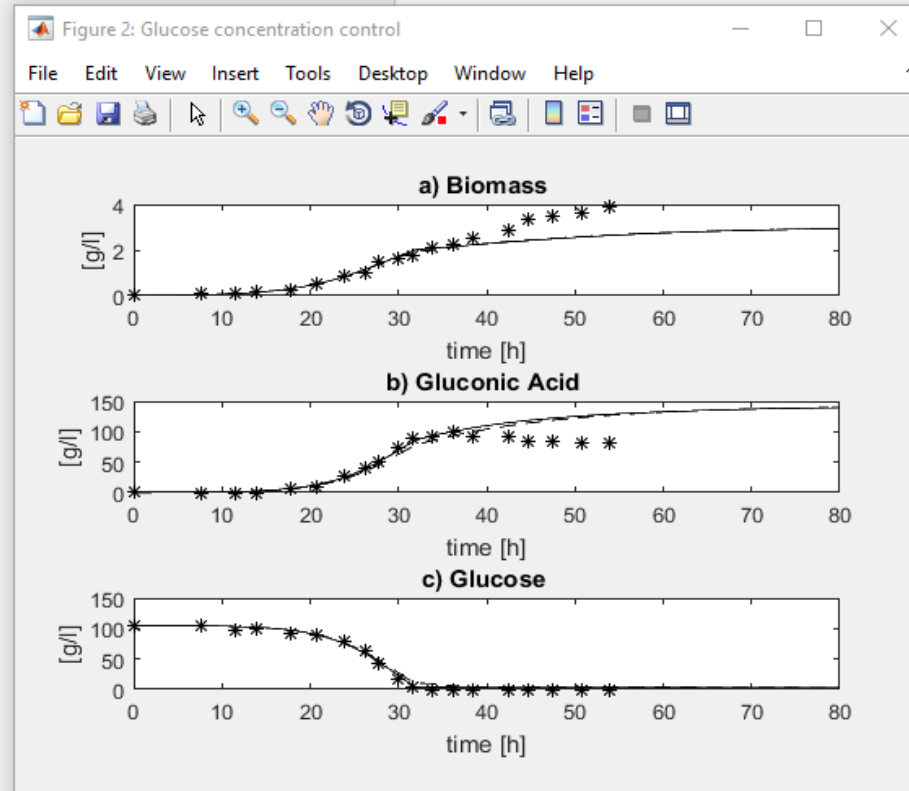
Gluconic acid concentration

$$D = (-\lambda(GA^* - GA_e) - X_e G Q_b + G O Q_f) / GA_e$$

Glucose concentration

$$D = (-\lambda(G^* - G) - X_e G Q_b - G O Q_c) / (G - G_{in})$$

Set Model Start



Continuous Control of Gluconic Acid Concentration

$$D = \frac{-\lambda(GA^* - GA_e) + GO_2\theta_5}{GA_e}$$

Identification Panel

Current Step

- Select Fermentation Process
- Select Model and Kinetics
- Load Experimental Data
- Model Parameter Identification

Choose Fermentation Process

Gluconic acid batch fermentation

Choose Model and Kinetics

Mass Balance Equations

- $dX/dt = R_x$
- $dGA/dt = R_{ga}$
- $dS/dt = -1/Y_{xs} \cdot R_x - 1/Y_{sga} \cdot R_{ga}$
- $dO_2/dt = 1/Y_{ox} \cdot R_{ga} + K_{la} \cdot (O_2^* - O_2)$

Kinetic Model

Monod

Set Model

Gluconic Acid Process Control

Process model

$$\begin{aligned} dX_e/dt &= X_e G Q_a - D X_e \\ dG/dt &= -X_e G Q_b - G O Q_c - D(G - G_{in}) \\ dO/dt &= -G O Q_d - D O + K_{la}(O^* - O) \\ dGA_e/dt &= G O Q_f - D GA_e \end{aligned}$$

Control law

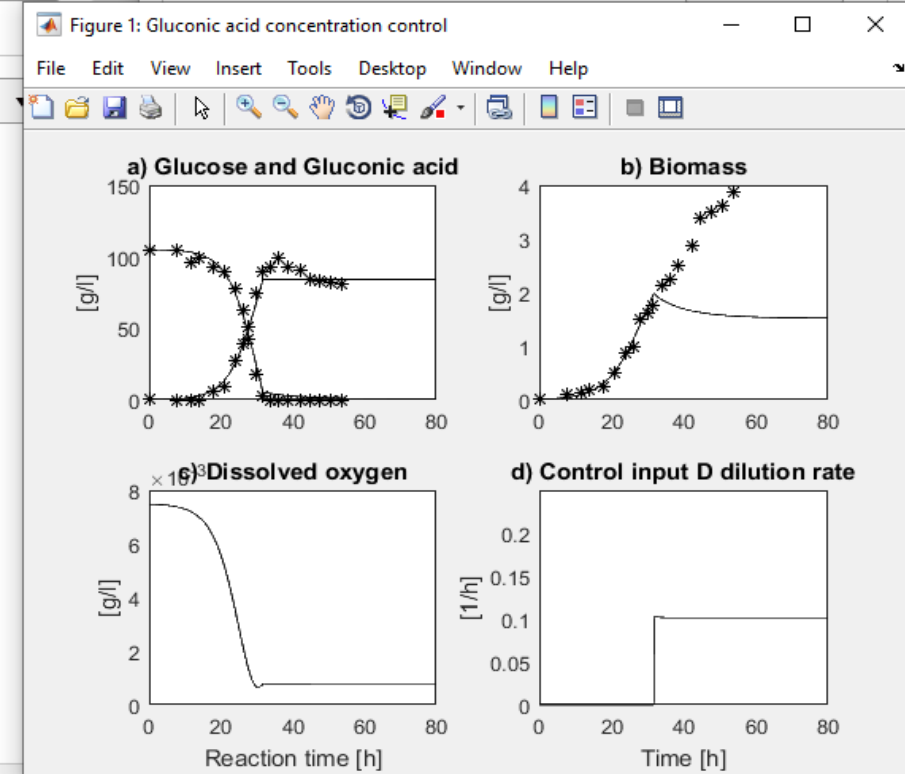
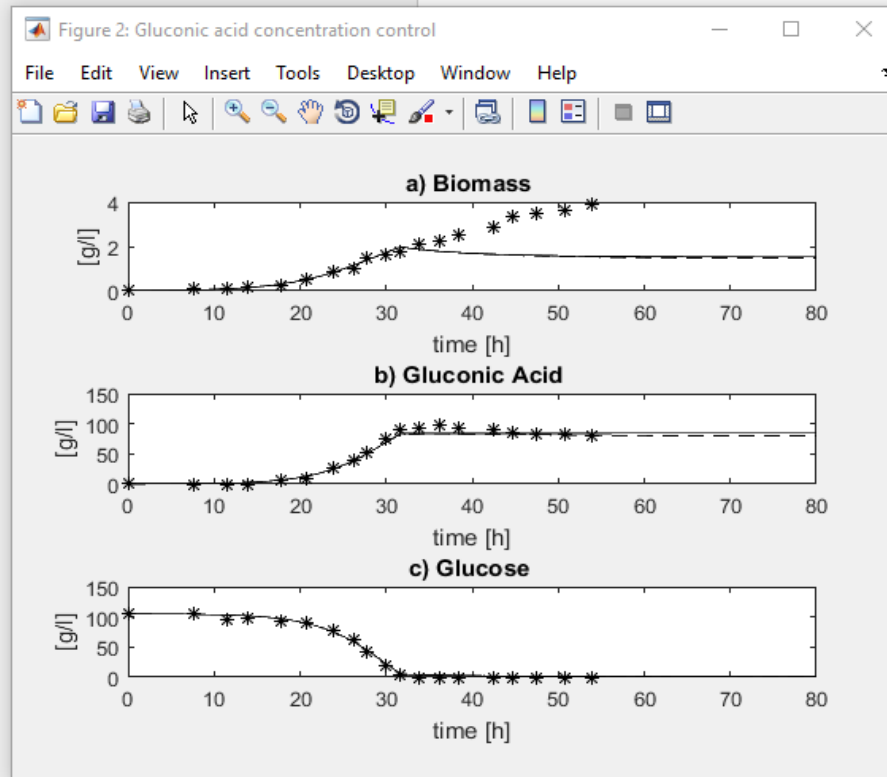
Gluconic acid concentration

$$D = (-\lambda(GA^* - GA_e) - X_e G Q_b + G O Q_f) / GA_e$$

Glucose concentration

$$D = (-\lambda(G^* - G) - X_e G Q_b - G O Q_c) / (G - G_{in})$$

Start



**Благодарности Това изследване е
финансирано от Фонд “Научни
изследвания” по Договор КП-06-Н32/3
“Интерактивна система за обучение по
моделиране и управление на
биотехнологични процеси (InSEMCoBio)”.**

БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО

Model-based adaptive control algorithms of bioreactors – a brief review

3. Applications of proposed theoretical solution

- ✓ stabilization of the desired physiological state

Case study: fed-batch fermentation of *E. coli*

boundary conditions for changing the regime of glucose from oxidative to oxidative-fermentative:

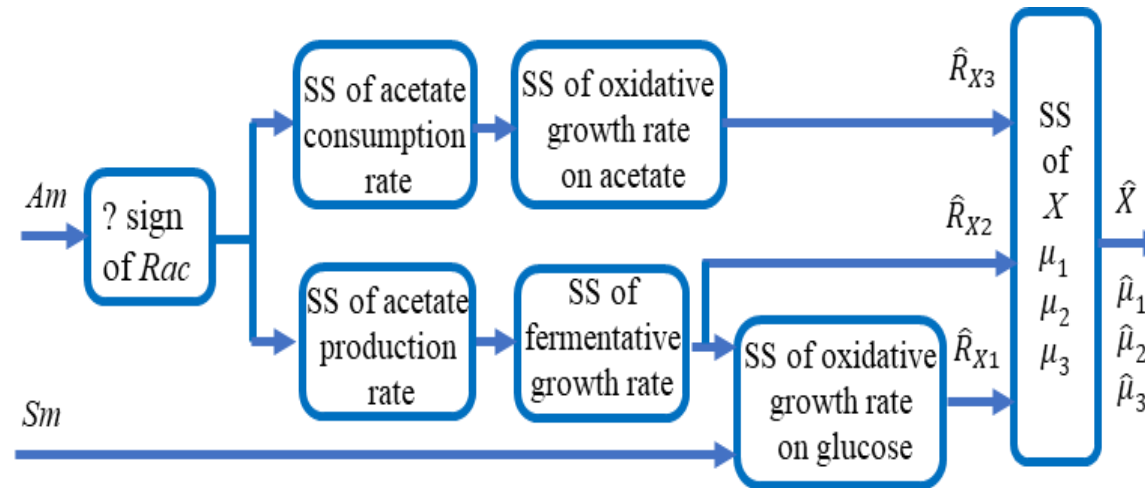
$R_{ac} = 0, G \neq 0$ oxidative growth on glucose

$R_{ac} > 0, G \neq 0$ oxidative-fermentative growth on glucose

boundary conditions for changing the regime of acetate production depending on the presence of glucose

$R_{ac} < 0, G \neq 0$ oxidative growth on acetate and glucose

$R_{ac} < 0, G = 0$ oxidative growth on acetate



Scheme of software sensors designed for monitoring of the physiological states

$$F = (W(-\Lambda_1(G^* - G_m) + k_1\hat{R}_{X1} + k_2\hat{R}_{X2}) / (G_{in} - G_m))$$

Adaptive Control algorithm