

Análisis de Rutas metabólicas sujeto a incertidumbre paramétrica



R. Conejeros
Escuela de Ingeniería Bioquímica
Pontificia Universidad Católica de Valparaíso

27 de Octubre de 2009

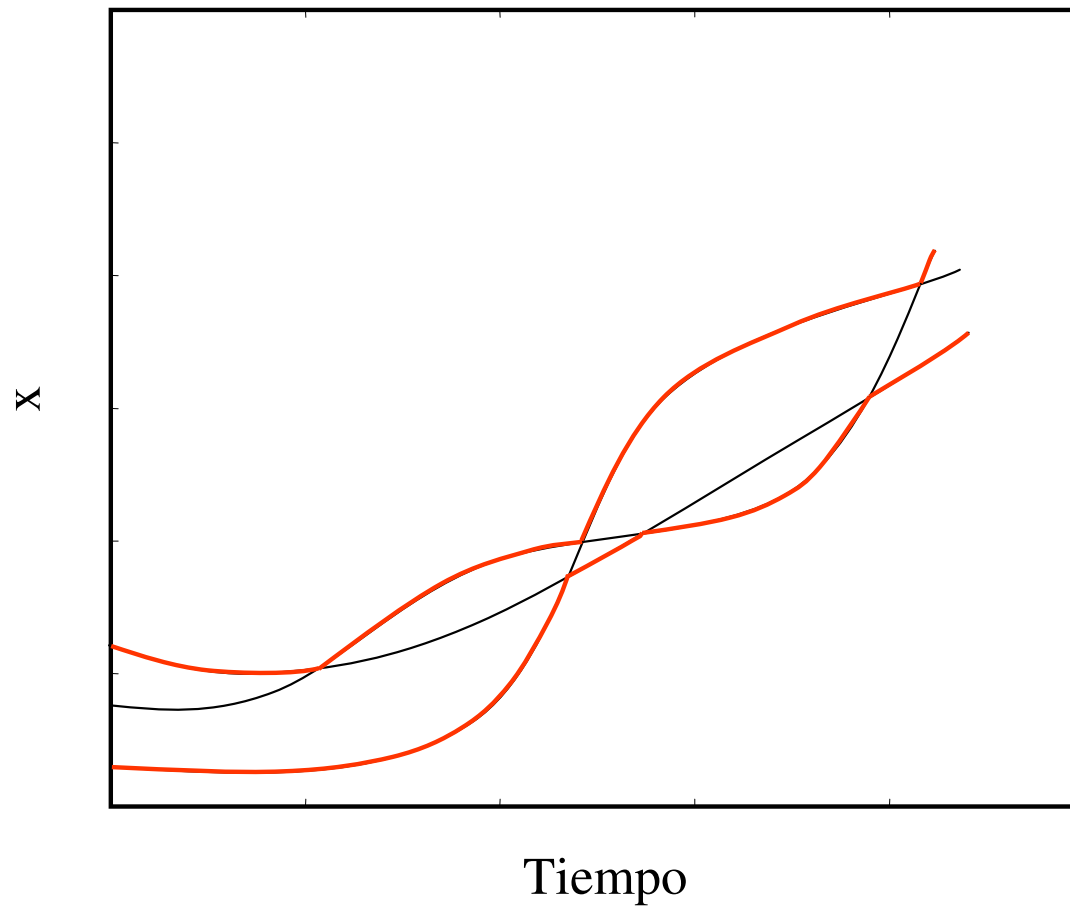


Contenido

- Descripción del problema
- Propuesta de solución
- Caso estudio
- Resultados a la fecha
- Conclusión

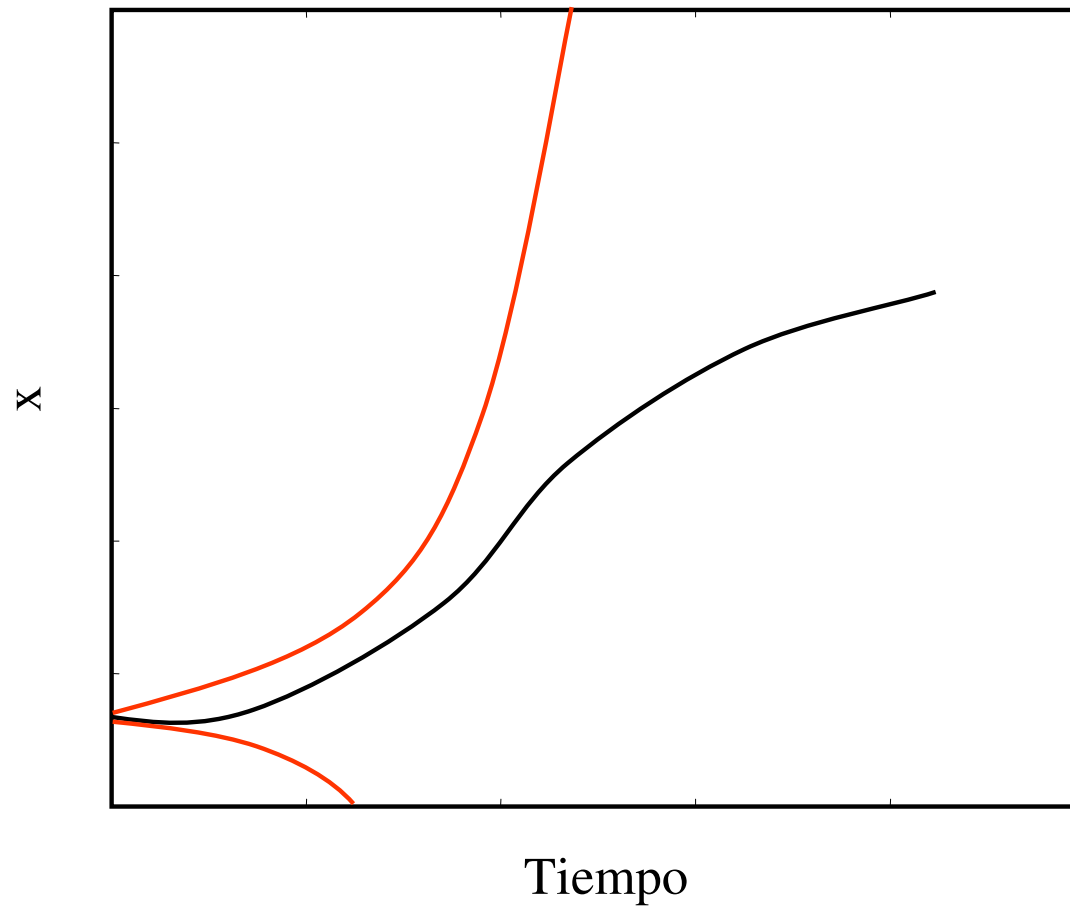


Límites superior e inferior de trayectorias





Límites superior e inferior de trayectorias





Estrategias de solución

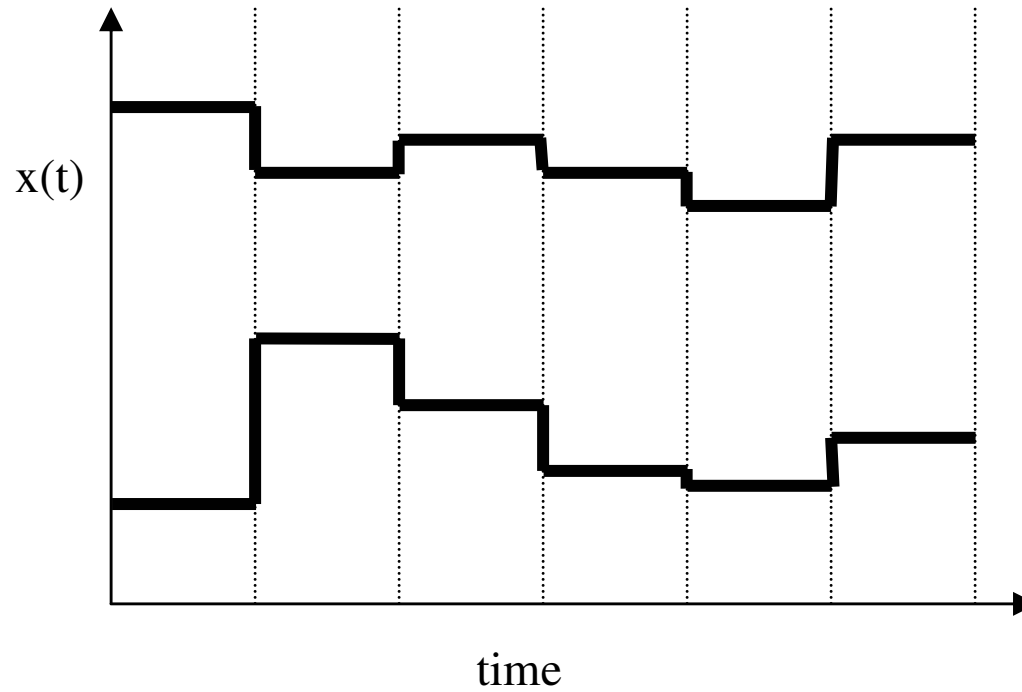
- Considerar solución usando matemática con parámetros definidos en intervalos
- Expansión en serie de Taylor respecto de parámetros inciertos
- Considerar linearización de expansión en serie como límites por intervalos de la solución



Propuesta de trabajo

- Asume un set típico de condiciones de operación, simplificando así el problema
- Delegar el problema a un experto que más tarde tome decisiones de modificación
- Resolver repetidamente el problema para obtener al envoltura de las trayectorias

Propuesta de trabajo





Propuesta de trabajo

For $i' = 1, 2, \dots, n'$ (iteración de estado)

For $j = 1, 2, \dots, N$ (iteración de intervalos)

$$\text{global min}_{p, t'_f} x_i(t'_f)$$

subject to:

$$f(\dot{x}, x, p, t) = 0; \quad t_o \leq t \leq t'_f$$

$$J(x_{t_o}, x_{t_o}, p) = 0$$

$$t_{j-1} \leq t'_f \leq t_j$$

$$p^L \leq p \leq p^U$$

Lower envelope

Next j

Next i'

$$\text{global max}_{p, t'_f} x_i(t'_f)$$

subject to:

$$f(\dot{x}, x, p, t) = 0; \quad t_o \leq t \leq t'_f$$

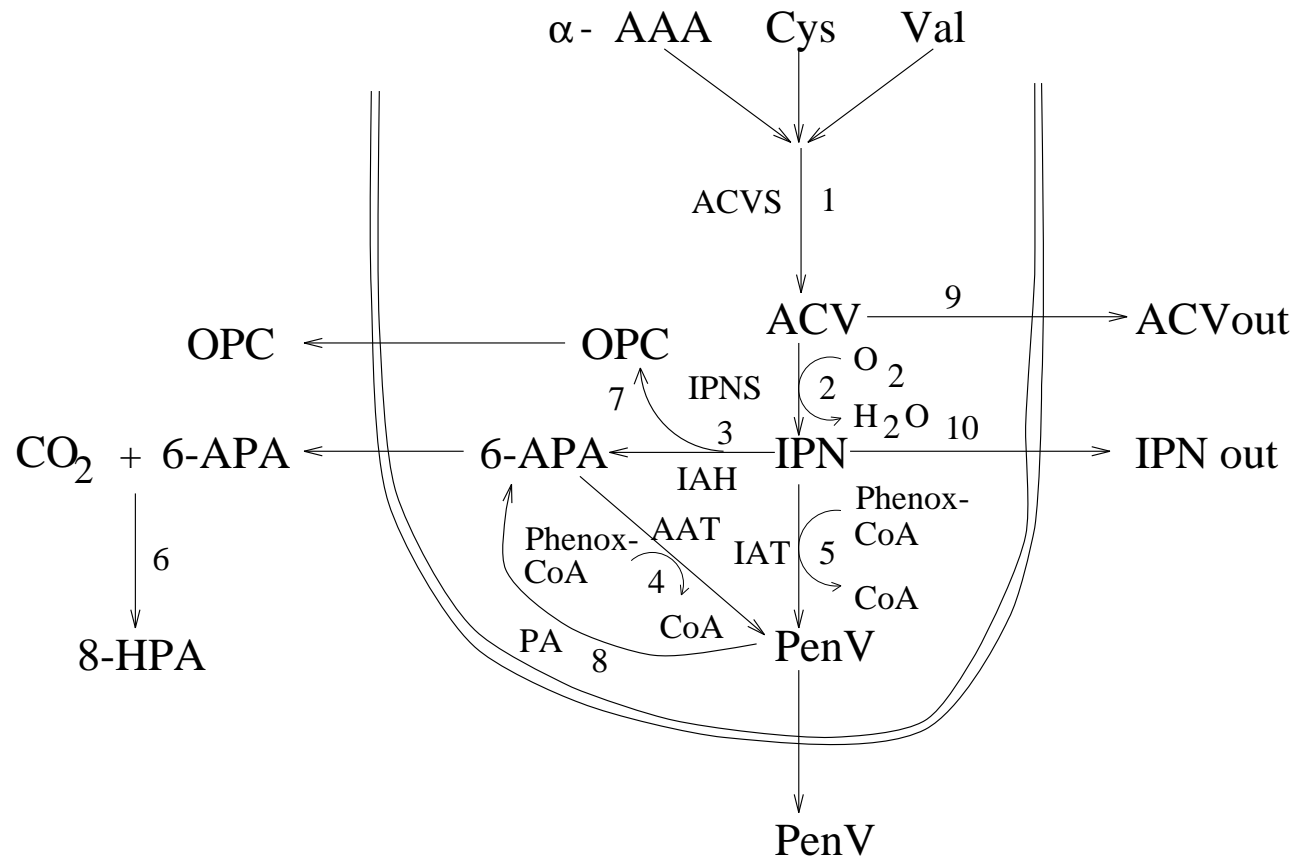
$$J(x_{t_o}, x_{t_o}, p) = 0$$

$$t_{j-1} \leq t'_f \leq t_j$$

$$p^L \leq p \leq p^U$$

Lower envelope

Caso de estudio



Caso de estudio

$$v_1 = \frac{k_1 \cdot X_{ACVS}}{\left(\frac{K_{AAA}}{AAA} + \frac{K_{CYS}}{CYS} + \frac{K_{VAL}}{VAL}\right) \cdot \left(1 + \frac{ACV}{K_{ACV}}\right)}$$

$$v_2 = \frac{k_2 \cdot X_{IPNS} \cdot ACV \cdot O_2}{\left(ACV + Km \cdot \left(1 + \frac{GSH}{Ki}\right)\right)}$$

$$v_3 = \frac{k_3 \cdot X_{AT} \cdot IPN}{(IPN + Km_{IPN})}$$

$$v_4 = \frac{k_4 \cdot X_{AT} \cdot 6APA \cdot PoaCoa}{(6APA \cdot PoaCoa + PoaCoa \cdot Km_{6APA-Poa} + 6APA \cdot Km_{Poa})}$$

$$v_5 = \frac{k_5 \cdot X_{AT} \cdot IPN \cdot PoaCoa}{(IPN \cdot PoaCoa + Km_{IPN-Poa} \cdot PoaCoa + IPN \cdot Km_{Poa})}$$

$$v_6 = k_6 \cdot 6APA$$

$$v_8 = \frac{k_8 \cdot X_{AT} \cdot PenV}{(K_{PenV} + PenV)}$$

$$v_9 = k_{ACV} \cdot (ACV - ACV_{OUT})$$

$$v_{10} = k_{IPN} \cdot (IPN - IPN_{OUT})$$



Caso de estudio

$$\frac{d(ACV)}{dt} = v_1 - v_2 - v_9 - \mu \cdot ACV$$

$$\frac{d(IPN)}{dt} = v_2 - v_3 - v_5 - v_{10} - \mu \cdot IPN$$

$$\frac{d(6APA)}{dt} = (v_3 - v_4 - v_6 + v_8) \cdot \rho_c \cdot x$$

$$\frac{d(PenV)}{dt} = (v_4 + v_5 - v_8) \cdot \rho_c \cdot x$$

$$\frac{d(ACV_{OUT})}{dt} = v_9 \cdot \rho_c \cdot x$$

$$\frac{d(IPN_{OUT})}{dt} = v_{10} \cdot \rho_c \cdot x$$

$$\frac{d(8HPA)}{dt} = v_6$$

$$\frac{d(OPC)}{dt} = v_7 \cdot \rho_c \cdot x$$



Caso de estudio

$$\frac{dV}{dt} = F$$

$$\frac{d(xV)}{dt} = \mu \cdot x \cdot V$$

$$\frac{d(sV)}{dt} = F \cdot s_F - \frac{\mu \cdot x \cdot V}{Y}$$

Caso de estudio



$$\max_{x,r,u,v} C(x_{t_f})$$

subject to:

$$r_i = w_i(x, u, v) = \theta_i \cdot f_i(x, u, v) \quad i = 1, 2, \dots, NR$$

$$\dot{x}_j = g_j(x, r, u, v) \quad j = 1, 2, \dots, NX$$

$$x_{t_0} = x_o$$

$$t_o \leq t \leq t_f$$



Caso de estudio

Objetivos de proceso + Restricciones de Velocidades de reacción + Restricciones de Balances de masa

$$\mathcal{J} = \mathbf{C}^*(\mathbf{t}_f) + \int_{t_0}^{t_f} \lambda^{*\text{T}}(\mathbf{w}^* - \mathbf{r}^*) dt + \int_{t_0}^{t_f} \mu^{*\text{T}}(\mathbf{g}^* - \dot{\mathbf{x}}) dt$$

Caso de estudio

Condiciones adjuntas

$$\left(\frac{\partial C}{\partial x} - \mu^T \right) \Big|_{t_f} = 0$$
$$\dot{\mu}^T + \mu^T \frac{\partial g}{\partial x} + \lambda^T \frac{\partial w}{\partial x} = 0$$
$$\lambda^T - \mu^T \frac{\partial g}{\partial r} = 0$$
$$\lambda^T \frac{\partial w}{\partial u} + \mu^T \frac{\partial g}{\partial u} = 0$$

Sensibilidad

$$\frac{\partial C^*}{\partial \theta_i} = \int_{t_0}^{t_f} \lambda_i^* \cdot \mathbf{f}_i^* dt$$



Caso de estudio

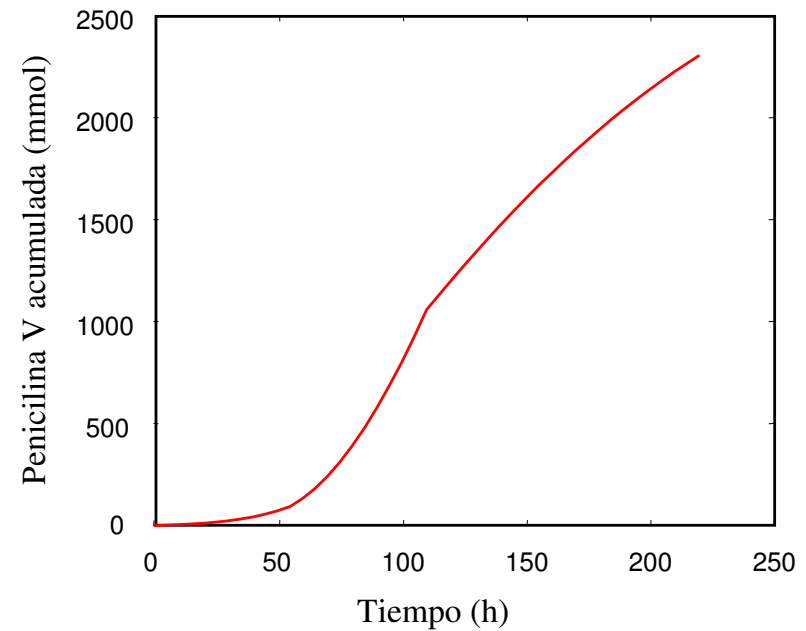
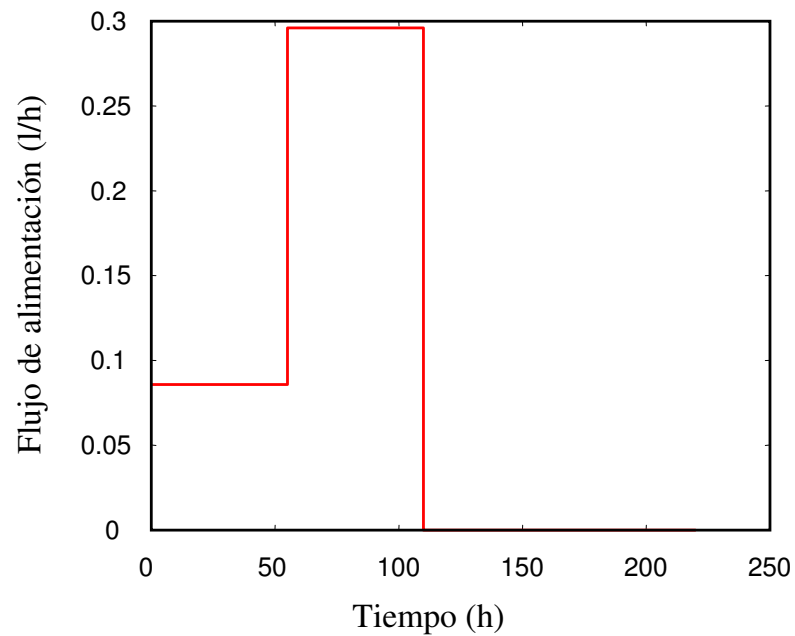
Condiciones del proceso

Volumen inicial	V_o	4	l
Volumen final	V_f	25	l
[glucosa] inicial	s_o	3	g/l
[biomass] inicial	x_o	4	g/l
[glucose] en alimentación	s_f	450	g/l
Tiempo total	t_f	220	h
Variable de control	Flujo de sustrato		
Producción óptima de PenV		2403	mmol

Resultados

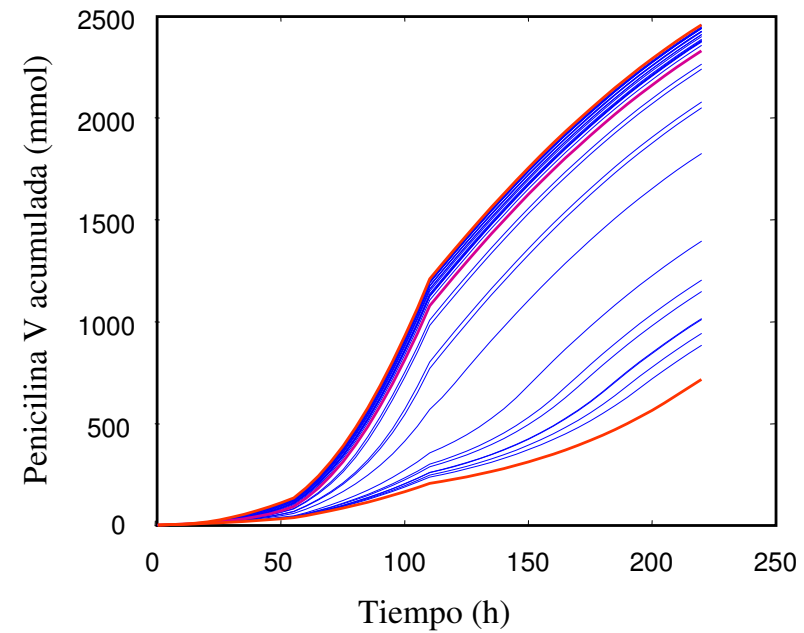
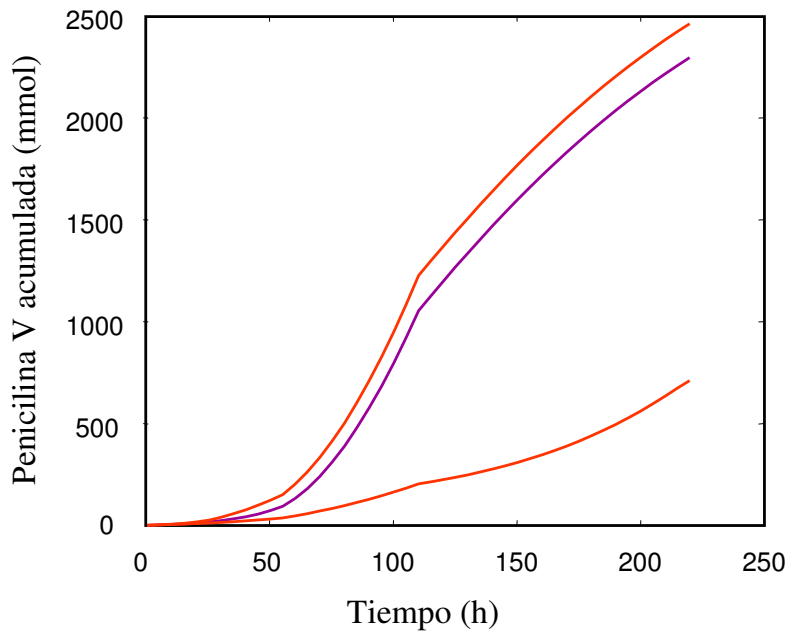
4 intervalos de control

4 intervalos parámetro μ_M , rango $\pm 60\%$



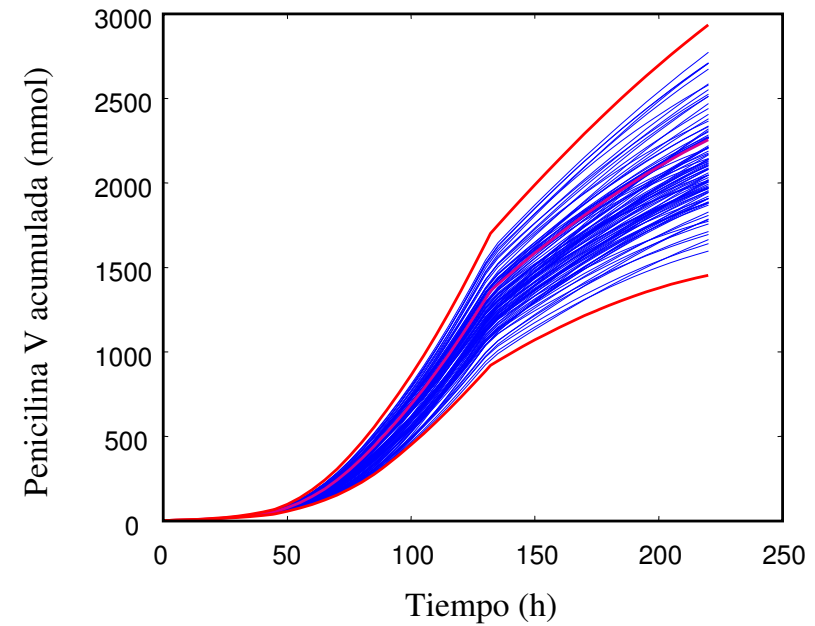
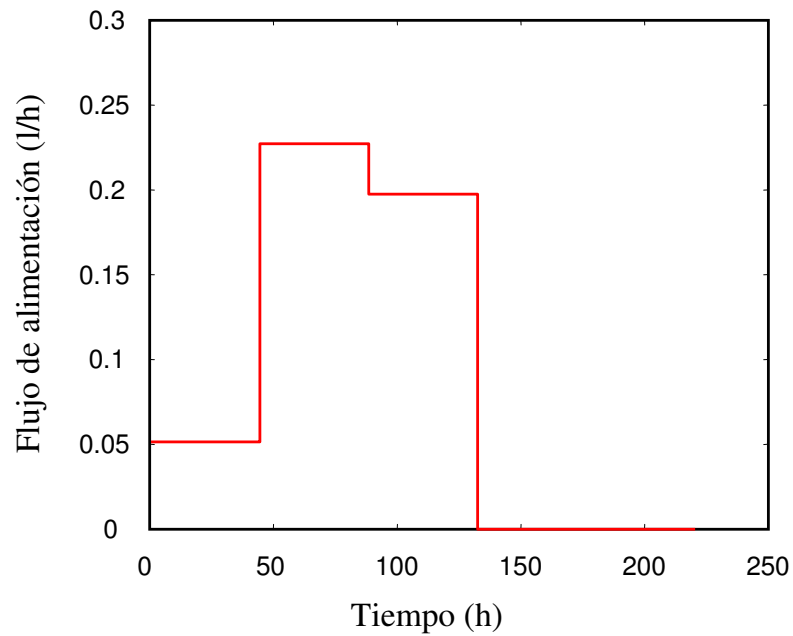
Resultados

4 intervalos de control,
8 intervalos parámetro μ_M , rango $\pm 60\%$



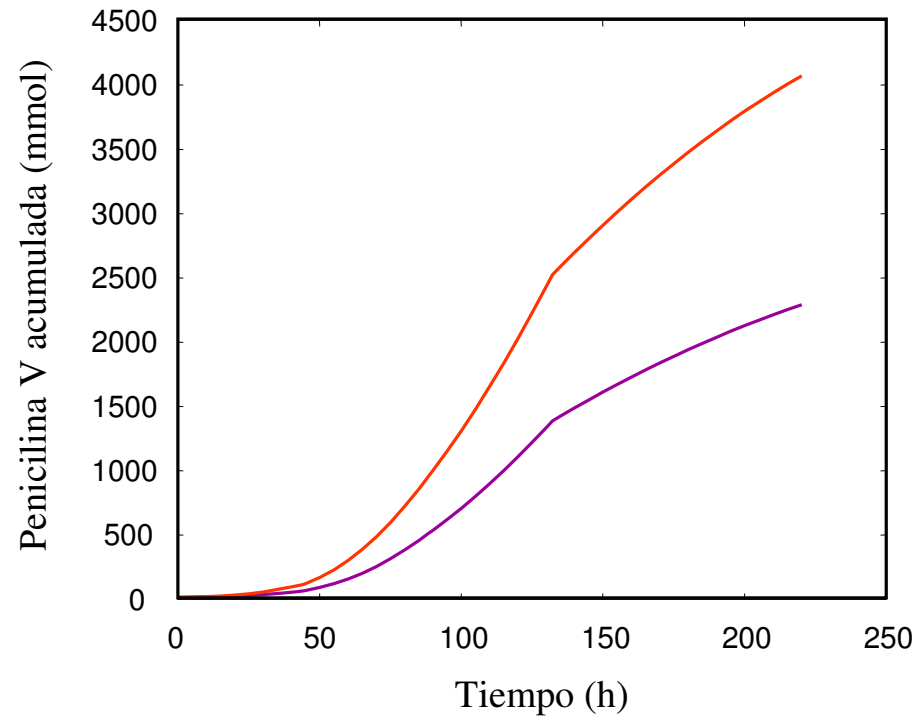
Resultados

5 control intervals



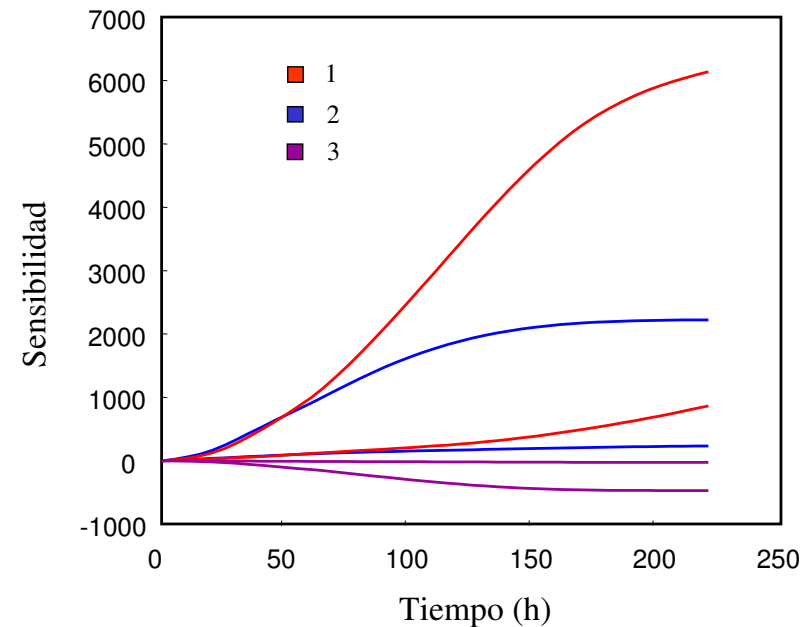
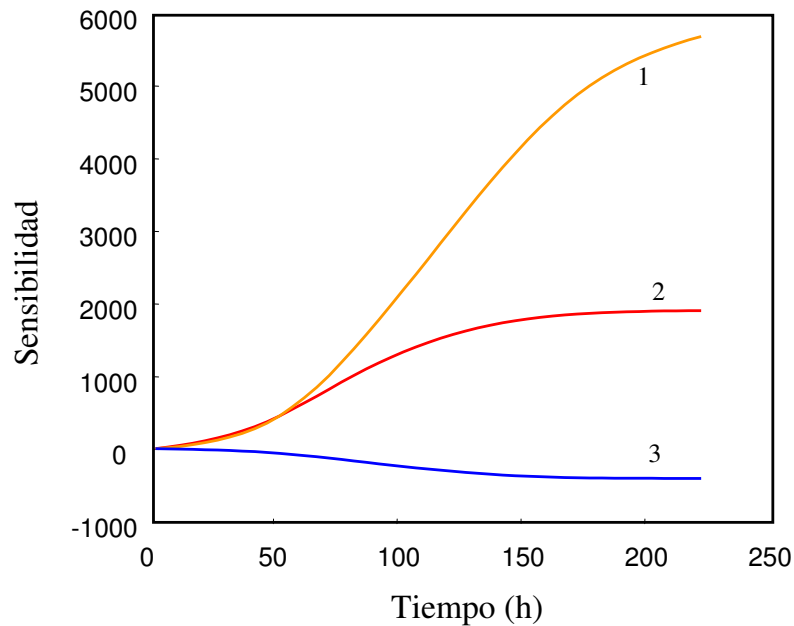
Resultados

5 control intervals,
18 parameters uncertain, range $\pm 60\%$



Resultados

4 intervalos control,
8 intervalos parámetro μ_M , rango $\pm 60\%$





Conclusión

- **Optimalidad global no queda asegurada**
- **Metodología válida como solución de ingeniería**
- **Incertidumbre muestra efecto sobre decisión de modificación de ruta metabólica**



Agradecimientos

- Marcelo Rivas, EIB, PUCV
- Dr. Vassilios S. Vassiliadis, Dept. Chem. Eng. & Biotech.,
University of Cambridge, UK
- Proyecto FONDECYT 1080118