

SCHRIFTENREIHE DES
LEHRSTUHLs FÜR
SYSTEMDYNAMIK UND PROZESSFÜHRUNG

Band 3/2020

Lukas Hebing

Modeling and Control of Fermentation Processes



Modeling and Control of Fermentation Processes

Zur Erlangung des akademischen Grades eines

Dr.-Ing.

von der Fakultät Bio- und Chemieingenieurwesen
der Technischen Universität Dortmund
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

M.Sc. Lukas Hebing

aus

Bocholt

Tag der mündlichen Prüfung: 22.06.2020

1. Gutachter/-in: Prof. Dr. Sebastian Engell
2. Gutachter/-in: Prof. Dr. Rudibert King

Dortmund 2020

Schriftenreihe des Lehrstuhls für
Systemdynamik und Prozessführung
herausgegeben von Prof. Dr.-Ing. Sebastian Engell

Band 3/2020

Lukas Hebing

Modeling and Control of Fermentation Processes

D 290 (Diss. Technische Universität Dortmund)

Shaker Verlag
Düren 2020

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Zugl.: Dortmund, Technische Univ., Diss., 2020

Copyright Shaker Verlag 2020

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8440-7747-6

ISSN 1867-9498

Shaker Verlag GmbH • Am Langen Graben 15a • 52353 Düren

Telefon: 02421 / 99 0 11 - 0 • Telefax: 02421 / 99 0 11 - 9

Internet: www.shaker.de • E-Mail: info@shaker.de

Vielen Dank an:

Tobias Neymann, der mich für diese Arbeit mit seinem Enthusiasmus anstecken konnte, aber leider die Verwirklichung seiner Ideen nicht mehr miterleben durfte.

Prof. Engell, der mit Beharrlichkeit aus einem Wust von Ideen richtige Wissenschaft gemacht hat.

Meine Frau Marie, die mir in den kniffligen Momenten immer den Rücken gestärkt und freigehalten hat.

Abstract

Today, the control of most bioprocesses is done by keeping process conditions on predefined, non-optimal set-points and so a high optimization potential is ignored. With dynamic process models and *Advanced Process Control* (APC) the productivity can be enhanced significantly. However, due to the complex behavior of the processes accurate models and suitable APC methods are usually not available. In this thesis, a new approach for the generation of dynamic process models and robust online optimizing control is presented.

The models are based on a set of *Elementary Modes* (EM) from metabolic networks which are used to describe the biochemical reactions of the organism. The reaction rates are modeled with either mechanistic rate equations or *Radial Basis Functions* (RBF) black-box kinetics. Strategies for the selection of reactions and kinetics were developed, such that a compromise between the model complexity and accuracy can be found to ensure that models are identifiable and observable with the available data.

In the optimal control procedure, the process inputs and set-points of underlying controllers are optimized by a *Robust Multistage Nonlinear Model Predictive Controller* (NMPC). Different model types are used as scenarios for the process behavior and the models are adapted online to counteract plant-model mismatch.

The approach was applied to a fed-batch fermentation processes of *Chinese Hamster Ovary* (CHO) cells. Two models for this process were developed. The control approach was tested in a simulation study in the presence of plant-model mismatch. It is shown that the performance of the process can be increased with the presented methods.

Zusammenfassung

Die Regelungsstrategie von Bioprozessen umfasst zumeist lediglich die Einhaltung vordefinierter nicht optimaler Zielwerte, wodurch ein hohes Optimierungspotential ungenutzt bleibt. Die Produktivität könnte mit Hilfe dynamischer Modelle und erweiterter Regelungstechnik (APC) signifikant verbessert werden, allerdings sind solche Modelle und Methoden aufgrund der hohen Komplexität der Prozesse meist nicht verfügbar. In dieser Arbeit wird ein daher neuer Ansatz für die Modellierung und Optimalsteuerung vorgestellt.

Die biochemischen Reaktionen der Organismen werden mit Hilfe von *Elementarmoden* (EM) metabolischer Netzwerke abgebildet. Reaktionsraten dieser Moden können entweder mit mechanistischen Gleichungen oder als *Radialen Basisfunktionen* (RBF) black-box Kinetiken modelliert werden. Mit den erarbeiteten Strategien kann ein Kompromiss zwischen Modellkomplexität und Genauigkeit gefunden werden, so dass diese Modelle mit den vorhandenen Daten identifiziert werden können und beobachtbar sind.

Für die Optimalsteuerung wird ein *robuster, nicht-linearer, modellbasierter Regler* eingesetzt. Verschiedene Modelle werden hierbei als Szenarios des Prozessverhaltens eingesetzt und die Modelle werden adaptiv an den Prozess angepasst und die Einflüsse von Modellabweichungen auszugleichen.

Mit dem entwickelten Ansatz wurden zwei Modelle für einen Fed-Batch Fermentationsprozess von *Chinese Hamster Ovary* (CHO) Zellen entwickelt. Das Optimalsteuerungskonzept wurde anschließend in einer Simulationsstudie in Anwesenheit von Modell-Prozess Unterschieden getestet. Es konnte gezeigt werden, dass die Produktivität mit Hilfe der entwickelten Methoden gesteigert werden kann.

Contents

Contents	iii
1 Introduction	1
2 State of the Art	5
2.1 Dynamic Modeling of Fermentation Processes	5
2.1.1 Published Models and Modeling Methods	9
2.1.2 Overview on the Modeling Method of this Thesis	12
2.2 State Estimation and Optimal Control of Fermentation Processes	13
2.2.1 State Estimation of Fermentation Processes	13
2.2.2 Optimal Control of Fermentation Processes	14
2.2.3 Overview on the State Estimation and Optimal Control Scheme of this Thesis	15
3 Metabolic Networks, Analysis and Selection of Elementary Modes	17
3.1 Properties of Metabolic Networks	19
3.1.1 Stoichiometric Matrices	19
3.1.2 Solution Spaces for Flux Distributions	20
3.1.3 EM and Free Fluxes as Macro Reactions to Describe the Metabolism in Fermentation Processes	21
3.2 Dynamic Estimation of Fluxes and EM Reaction Rates from Measurement Data .	23
3.2.1 Estimation of Specific Rates from Measurement Data	24
3.2.2 Estimation of Fluxes and EM Reaction Rates from Specific Rates	26
3.2.3 DMFA using Piecewise Flux Dynamics	28
3.2.4 Case Study: EM Analysis using Noisy Concentration Measurements	34
3.3 Choice of an EM Subset	39
3.3.1 Geometrical Reduction	41

3.3.2	Multi-Objective GA	41
3.3.3	Case Study: Selecting EM for a Process Model	41
4	Choice and Fitting of Kinetics for Macroscopic Reactions	47
4.1	Fitting of Kinetics based on Preliminary Estimates	51
4.1.1	Statistical Analysis	51
4.1.2	Possible Limitation Terms	52
4.1.3	Preliminary Parameter Estimation, Evaluation and Selection of Kinetics . .	52
4.2	Non-linear Large Scale Parameter Estimation	54
4.2.1	ODE Simulations and Gradient Information	55
4.2.2	Choosing Observable Parameters	55
4.3	Direct Linear Estimation of RBF Networks	57
4.3.1	Linear Reformulation of the Large-Scale Parameter Estimation Problem . .	58
4.3.2	Local Linear RBF Networks	59
4.3.3	Representation of Constraints	60
4.3.4	Regularization Strategies	60
4.3.5	Objective Function	61
4.4	Case Study: Kinetic modeling	61
4.4.1	Mechanistic Nonlinear Kinetics	61
4.4.2	Local Linear Kinetics	62
4.4.3	Comparison of Models	65
5	Application: Modeling a CHO Fermentation Process	67
5.1	Cellular Metabolism of CHO cells	67
5.1.1	Glycolysis	68
5.1.2	TCA Cycle	68
5.1.3	Oxydative Phosphorylation	70
5.1.4	Pentose Phosphate Pathway	70
5.1.5	Lactate Dehydrogenase	71
5.1.6	Amino Acid Synthesis	71
5.2	Design of a Reduced Metabolic Network for CHO Cells	71
5.2.1	Growth and Product Formation	72
5.2.2	Evaluation of the Stoichiometry	73

5.2.3	Iterative Reduction	74
5.2.4	Reduced Network	74
5.3	Selection of a Set of EM using CHO Fermentation Data	79
5.4	Kinetic Equations and Parameter Estimation	82
5.4.1	Mechanistic Kinetics	82
5.4.2	Local Linear Kinetics	88
5.4.3	Comparison of the Results	88
6	State Estimation and Optimal Control	93
6.1	State Estimation	94
6.1.1	Overview about State Estimation Procedures	94
6.1.2	Constrained Extended Kalman Filter	98
6.1.3	Adaptive Correction Factors	100
6.1.4	Observability Check for Multirate State Estimation	101
6.1.5	Multi-Model Estimation and Online-Evaluation	103
6.2	Model Predictive Control	104
6.2.1	Overview about Model Predictive Control Procedures	104
6.2.2	Robust Multistage NMPC of Fermentation Processes with the Multi-Model Approach	108
6.2.3	Objective Function and Constraints	110
7	Application: Optimal Control of a CHO Fermentation Process	113
7.1	Study 1: State Estimation of a CHO Fermentation	113
7.2	Study 2: Model Predictive Control of a CHO Fermentation	119
7.2.1	Adaptive Correction Factors	120
7.2.2	Multi-Model NMPC	120
7.2.3	Comparison of the optimized trajectories	120
8	Conclusion and Outlook	127
8.1	Modeling Concept	127
8.1.1	Analysis and Selection of Elementary Modes	127
8.1.2	Kinetics and Parameter Estimation	128
8.2	Optimal Control	129
8.2.1	State Estimation	129

8.2.2	Model Predictive Control	130
8.3	Outlook	131
8.3.1	Applications	131
8.3.2	Further Research	131
Bibliography		133
A Generation of artificial fed-batch data		153
A.1	Case Study 1	153
A.2	Case Study 2	155
B Large metabolic network for CHO cells		157