



Vilniaus universitetas  
Matematikos ir informatikos  
institutas  
LIETUVA



---

INFORMATIKA (09 P)

---

**VALDOMO BIOREAKTORIAUS  
MODELIAVIMAS NAUDOJANT  
DIFUZIJOS–REAKCIJOS LYGTIS SU  
NELOKALIA KRAŠTINE SĄLYGA**

**Anatolij Nečiporenko**

2018 m. spalio

Mokslinė ataskaita MII-DS-09P-18-2

## Santrauka

Bioreaktoriaus matematiniam modeliavimui nagrinėjama dviejų netiesinių parabolinio tipo reakcijos-difuzijos lygčių sistema su nelokalia kraštine sąlyga. Valdymo mechanizmui modeliuoti naudojamas PID valdiklis, aprašytas nelokalia kraštine sąlyga, sujungiančia dvi sprendinio komponentes.

Nelokali sąlyga susieja vienos lygties sprendinio reikšmę srities krašte su kitos lygties integralo reikšme nuo sprendinio reikšmių srities viduje. Produkto koncentracijos bioreaktoriaus viduje matavimo rezultatai panaudoti bioreaktoriuje vykstančiam procesui kontroliuoti, keičiant substrato koncentraciją arba spaudimą.

Pasiūlyta dviejų netiesinių parabolinio tipo reakcijos-difuzijos lygčių sistema su naujo tipo nelokalia kraštine sąlyga, išsiskiriančia nelokalumu pagal erdvę ir laiką.

**Raktiniai žodžiai:** bioreaktorius, valdymas, PID valdiklis, matematinis modeliavimas

# Turiny

---

1	Įvadas .....	4
2	Planas .....	4
2.1	Straipsniai .....	5
2.2	Pranešimai .....	5
2.3	Egzaminai .....	5
3	Bioreaktoriaus modelis .....	6
4	Matematinis modelis .....	7
5	Skaitinis metodas .....	7
6	Tyrimai .....	8
7	Išvados .....	9
	Literatūros sąrašas .....	10

## 1 Įvadas

Šiandien apie 5–10 % naujai pristatytų vaistų yra pirmதாகai [RKH+08], [YAI+11]. Jie yra stabilesni ar kartais pasižymi specialiais parametrais, kurie svarbūs gydant [YAI+11]. Dažnai taikomas vaisto pirmதாக fermentinis konvertavimas į aktyvią formą [YAI+11]. Reaktorius vaisto pirmதாக konvertuoja į aktyvią formą. Tokiu atveju gali būti naudojami imobilizuoti pratekėjimo reaktoriai, kurių sudėtyje yra fermentų [ILSN17].

Kartais aktyvaus vaisto prie išvesties negalima tinkamai aptikti instrumentais, nes vaistas yra iškart suvartojamas arba difunduoja. Kai kuriais atvejais įmanoma valdyti fermentinį procesą bioreaktoriuje. Taigi yra būtina sukurti analitinę sistemą biocheminiame reaktoriuje [ILSN17].

Pirmame straipsnyje buvo aprašytas bioreaktoriaus valdymas naudojant PID valdiklį, kuris keitė substrato koncentraciją pagal matuojamą produkto koncentraciją bioreaktoriaus viduje. [ILSN17]

Fiziniai reiškiniai modeliuojami transporto-reakcijos, difuzijos-reakcijos ir transporto-difuzijos-reakcijos lygčių sistemomis. Substrato padavimas su slėgiu taikomas transporto-difuzijos-reakcijos lygčių sistemos valdymui. Čia nustatoma maksimali produkto ir substrato santykinės koncentracijos riba. Tam reikalinga vykstančios reakcijos greičio atsarga ir valdymo mechanizmo stabilumas.

Pirmiausia buvo tiriami įvairūs modelio aspektai. Tiriamas modelio pritaikymas, keičiant bioreaktoriaus ilgį. Tiriama galimybė valdyti ištekancio produkto ir substrato santykį. Substrato padavimą su slėgiu.

## 2 Planas

Naudojamas sudarytas matematinis modelis, kad būtų galima išanalizuoti biojutikliu valdymą taikant skirtingas nelokalias kraštines sąlygas. Taip pat sudarytas skaitinis sprendimo metodas, skirtas šioms modeliams.

Bendradarbiaujant su prof. habil. dr. Mifodijumi Sapagovu yra pradėtas skaitinio algoritmo stabilumo tyrimas, gauti rezultatai šiuo metu yra analizuojami.

Skaitinis algoritmas buvo optimizuotas naujiems konvekcijos–reakcijos–difuzijos uždaviniams spręsti. Dalis skaičiavimų bioreaktorių ir biojutiklių skaitinei analizei atliekami naudojant superkompiuterį.

Laboratorinių eksperimentinių duomenų kol kas neturime, bet naudodami turimo matematinio modelio ir skaitinius rezultatus esame parinę atitinkamus parametrus galimai bioreaktoriaus konstrukcijai. Šie parametrai buvo panaudoti paruoštam straipsniui, kuris šiuo metu yra įteiktas periodinio mokslinio žurnalo redaktoriams.

## 2.1 Straipsniai

Iš viso yra paskelbtas vienas mokslinis straipsnis. F. Ivanauskas, V. Laurinavičius, M. Sapagovas, A. Nečiporenko, *Reaction–diffusion equation with nonlocal boundary condition subject to PID-controlled bioreactor*, *Nonlinear Analysis: Modelling and Control* (ISSN 1392-5113), 2017, 22, 13, citavimo indeksas 1.075 (2015), 1.107 (5 metai)

Dar vienas straipsnis yra įteiktas žurnalui *Chemical Engineering Research and Design*. Šiuo metu ruošiamas trečias straipsnis disertacijos tema. Atliekami skaitiniai tyrimai, susiję su skaitinio algoritmo stabilumo tyrimais.

## 2.2 Pranešimai

Skaitytas pranešimas *PID-controlled flow-through bioreactor*, 3rd NESUS Winter School and PhD Symposium on Data Science and Heterogeneous Computing 2018, Ruđer Bošković Institute, Centre for informatics and computing, Zagreb, Croatia.

2018 m. spalio 25–27 dienomis Danijoje, Kopenhagoje (*Technical University of Denmark*) skaitytas pranešimas tarptautinėje konferencijoje *30th Nordic Seminar on Computational Mechanics (NSCM30)*, kurio pavadinimas *PID-controlled flow-through bioreactor*.

7-osios jaunųjų mokslininkų konferencijos *Fizinių ir technologijos mokslų tarpdalykiniai tyrimai* laureatas. Diplomas už geriausią pranešimą *Bioreaktoriaus valdymo modeliavimas taikant reakcijos-difuzijos lygčių sistemą su nelokalia kraštine sąlyga*.

## 2.3 Egzaminai

Šiais metais buvo suplanuota išlaikyti tris egzaminus: *Skaitiniai metodai*, *Optimizavimo metodai ir jų taikymas* ir *Dirbtiniai neuroniniai tinklai*. Du egzaminai buvo išlaikyti, paskutinis (*Dirbtiniai neuroniniai tinklai*) egzaminas bus išlaikytas iki 2018 metų pabaigos.

### 3 Bioreaktoriaus modelis

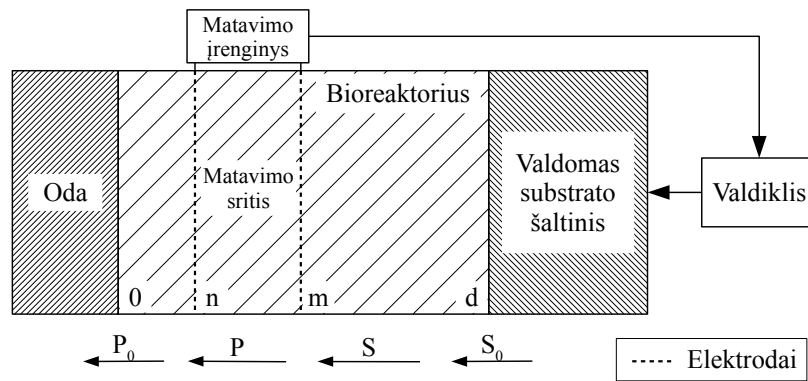
Toks bioreaktorius {1} pav. galėtų veikti kaip aktyvus pleistras arba papildomas lašelinei skirtas prietaisas, kontroliuojantis vaisto įvedimą.

Per vieną bioreaktoriaus kraštą vyksta vaistų (produkto) perdavimas pacientui, kitame krašte yra įtaisytas valdomas substrato (vaisto pirmtako) tiekimo šaltinis. Naudodami jį galime keisti substrato koncentraciją arba srautą.

Pleist্রে įtaisyti du elektrodai, kurie matuoja vaistui būdingą elektrocheminę charakteristiką. Taip galime nustatyti vaisto kiekį srityje [ILSN17].

Tiriama difuzijos–reakcijos lygčių sistema, kuria aprašomas bioreaktorių veikimas, kai reakcijos vyksta pagal Michaelio–Menten dėsnį.

Kraštinė sąlyga atspindi valdymo subjektą bioreaktoriuje. Mūsų tikslas – vykstant reakcijai valdyti biocheminius procesus, matuojant ištekancio produkto kiekį nuotoliniu būdu (matavimas bioreaktoriaus viduje).



1 pav.: Bioreaktoriaus schema.  $S$  – substratas (vaisto pirmtakas),  $P$  – produktas (vaistas).

## 4 Matematinis modelis

Nagrinėjama dviejų netiesinių diferencialinių lygčių sistema (1) su pradine (2), kraštine (3) ir nelokalioji kraštine (4) sąlyga.

Modelio išskirtinumas yra tas, kad naudojama nelokalioji kraštinė sąlyga, kuri sujungia dvi skirtingas sprendinio komponentes. Taip pat yra dvigubas integravimas pagal erdvę ir laiką [ILSN17].

$$\begin{cases} \frac{\partial S}{\partial t} = \mathcal{D}_S \frac{\partial^2 S}{\partial x^2} + \alpha(t) \frac{\partial S}{\partial x} - \frac{V_{max} S}{K_M + S}, \\ \frac{\partial P}{\partial t} = \mathcal{D}_P \frac{\partial^2 P}{\partial x^2} + \alpha(t) \frac{\partial P}{\partial x} + \frac{V_{max} S}{K_M + S}, \end{cases} \quad \begin{cases} 0 < x < d, \\ 0 < t \leq T, \end{cases} \quad (1)$$

$$\begin{cases} S(x, 0) = 0, & 0 \leq x \leq d, \\ P(x, 0) = 0, & 0 \leq x \leq d, \end{cases} \quad (2)$$

$$\begin{cases} P(0, t) = 0, & 0 < t \leq T, \\ P(d, t) = 0, & 0 < t \leq T, \\ S(0, t) = 0, & 0 < t \leq T, \end{cases} \quad (3)$$

$$\begin{cases} e(t) = Q(t) - \frac{2\mathcal{D}_p}{m^2 - n^2} \int_n^m P(x, t) dx, & 0 < m, n < d, \\ S(d, t) = \mathcal{K}_p e(t) + \mathcal{K}_i \int_0^T e(\tau) d\tau + \mathcal{K}_d \frac{de(t)}{dt}, & 0 < t \leq T. \end{cases} \quad (4)$$

$Q(t)$  yra duota nuostačio funkcija, per kurią nustatome reikalingą produkto srautą.

Atliekami tyrimai – diferencialinių lygčių sistemos (1) su pradine (2), kraštine (3) ir nelokalioji kraštine (4) sąlygomis skaitinis sprendimas ir rezultatų analizė.

## 5 Skaitinis metodas

Skaitiniam sprendimui naudojamas baigtinių skirtumų metodas. Dalinės išvestinės pakeičiamos skirtuminėmis schemomis.

Naudojama išreikštinė schema. Schemos parinkimas susijęs su modelio pagrindine savybe – sujungti dviejų netiesinių reakcijos-difuzijos lygčių sprendiniai. Tiksliau kalbant, substrato lygtyje yra naudojamas produkto lygties sprendinių integralas.

Atliekant skaitinius tyrimus keitėsi modelio parametrai, taip pat keitėsi ir kraštinės sąlygos. Šiuo aspektu išreikštinė schema turi pranašumą – ją paprasčiau modifikuoti naujiems modeliavimo uždaviniams.

Skaitinis algoritmas buvo suprogramuotas *Python* programavimo kalba. Buvo naudojamos pagalbinės bibliotekos *NumPy* ir *mpi4py*. Grafinis vaizdavimas atliekamas naudojant *matplotlib* biblioteką. Integravimui taikoma Simpsono taisyklė.

Rastas būdas skaičiavimams pagreitinti, jis nenaudoja *Python* kalbos ciklą, o naudoja *NumPy* bibliotekos išraiškas (angl. *numpy expressions*).

Lygiagretiems skaičiavimams buvo naudojamas VU MIF paskirstytų skaičiavimų tinklas (VU MIF PST).

## 6 Tyrimai

### Ištekančio produkto ir substrato santykis

Ištekančio iš bioreaktoriaus produkto ir substrato santykis yra svarbus aspektas modeliuojant bioreaktorių. Santykinai didelė substrato koncentracija ištekančiame mišinyje gali būti nepageidaujama. Tai aptarėme su konsultuojančiu Vilniaus universiteto Gyvybės mokslų centro Biochemijos instituto Bioanalizės skyriaus vedėju prof. habil. dr. Valdu Laurinavičiumi. Jis patvirtino, kad substrato ir produkto santykis turi būti kontroliuojamas.

Atlikti tyrimai parodė, kad esant mažam reakcijos greičiui substratas nespėja sureaguoti ir išteka su produktu. Skaitinių tyrimų rezultatai parodė, kad substrato santykinis kiekis buvo 10–30%.

Todėl buvo keičiami modelio parametrai, parinktas reakcijos greitis ( $V_{max}$ ), kurią taikydami sumažinome santykinę ištekančio substrato ir produkto koncentraciją iki  $P/S \sim 10^{-3} - 10^{-4}$ . Tada kilo mintis didinti bioreaktoriaus ilgį.

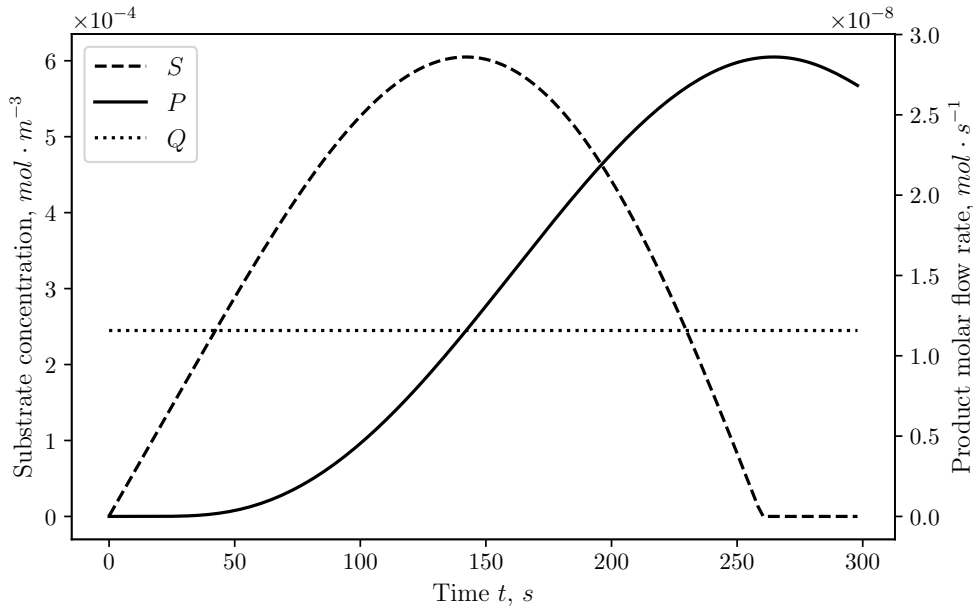
### Bioreaktoriaus ilgio įtaka valdymui

Bendradarbiaudami su Vilniaus universiteto Gyvybės mokslų centro Biochemijos instituto Bioanalizės skyriaus vedėju prof. habil. dr. Valdu Laurinavičiumi nutarėme patikrinti valgymo mechanizmo atitikimą padidinę bioreaktoriaus ilgį. Pirmame modelyje naudojome bioreaktorių, kurio ilgis buvo 1 mm. Atlikdami šį tyrimą ilgį padidinome iki 5 cm. Pirminė hipotezė pasitvirtino, kad esant tiems patiems modelio parametrams, t. y. difuzijos koeficientui ir reakcijos greičiui, valdymas stabilizuodavosi per ilgesnį laiką, nei to buvo reikalaujama.

Iš 2-ojo grafiko matyti, kad valdymo reakcijos laikas pasislinkęs per 130 s, o srautas viršija nustatytą  $Q(t)$  dydį daugiau kaip 2 kartus. Buvo bandoma derinti parametrus  $K_p$ ,  $K_i$ ,  $K_d$ , papildomas rezultatas yra 3-iajame grafike. Matome, kad produkto srautas viršija nuostačio reikšmę  $Q(t)$  daugiau kaip 5 kartus, o toks perviršis yra netinkamas galimiems bioreaktoriaus naudojimo būdams.

Iš esmės tokią sistemą įmanoma suvaldyti esant 5 cm bioreaktoriaus storiui, kai perviršis nesiekia modeliui netinkamų reikšmių. Jeigu pažiūrėsime į rezultatą 4-ajame gra-





2 pav.: Bioreaktoriaus valdymas, ilgis 5 cm. Modelio parametrai:  $D_s = D_p = 5 \times 10^{-6}$ ,  $V_{max} = 1.1 \times 10^{-3}$ ,  $K_M = 0.2$ ,  $h = 2.5 \times 10^{-4}$ ,  $\tau = 2.08(3) \times 10^{-3}$ ,  $K_p = 50$ ,  $K_i = 500$ ,  $K_d = 10$

fike, pamatysime, kad sistema laikui bėgant stabilizuojasi, bet tas laikas yra ilgesnis kaip 30 min.

Šių tyrimų rezultatas padėjo parinkti bioreaktoriaus ilgį naujiems tyrimams, kuris toliau bus 1 cm. Ši dydį galima parinkti dar tiksliau, bet pirmiausia reikėtų užfiksuoti kitų kintamųjų dydžius ir atlikti su optimizacija susijusius skaičiavimus.

### Substrato padavimas su slėgiu

Valdydami galime taikyti substrato padavimą su slėgiu. Pirmiausia turime nustatyti produkto ir substrato santykinės koncentracijos ribą. Tam reikalinga vykstančios reakcijos greičio atsarga ir valdymo mechanizmo stabilumas.

Šiuo metu atliekami tyrimai parodė, kad valdymas slėgiu yra įmanomas.

## 7 Išvados

Išsiaiškinome svarbius bioreaktoriaus modelio aspektus, todėl pirmiausia turime riboti ištekančio substrato ir produkto santykį. Paskui valdymui yra svarbus bioreaktoriaus ilgis.

Skaitinių tyrimų rezultatai parodė, kad tinkamai parinkę modelio parametrus galime modeliuoti bioreaktoriaus valdymą dviem skirtingais būdais, keisdami substrato koncentraciją arba slėgį.

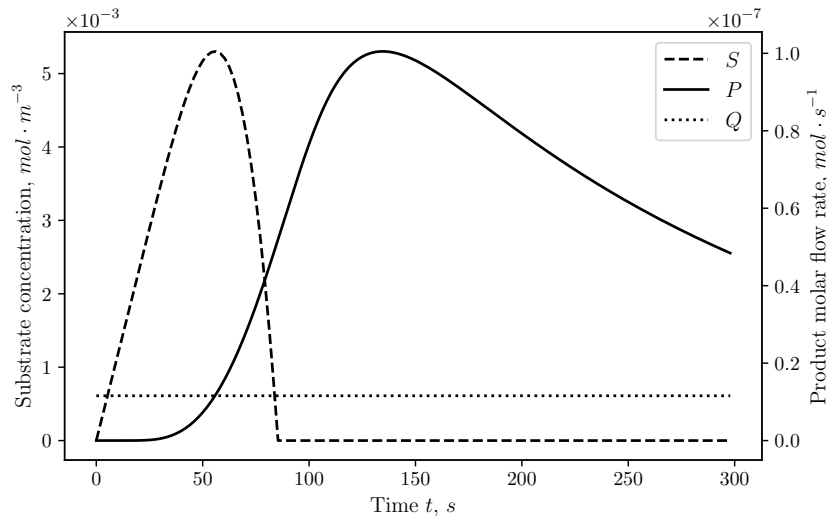
Naudodami turimą matematinį modelį ir skaitinius rezultatus esame parinkę atitinkamus parametrus hipotetinei bioreaktoriaus konstrukcijai.

## ***Literatūra***

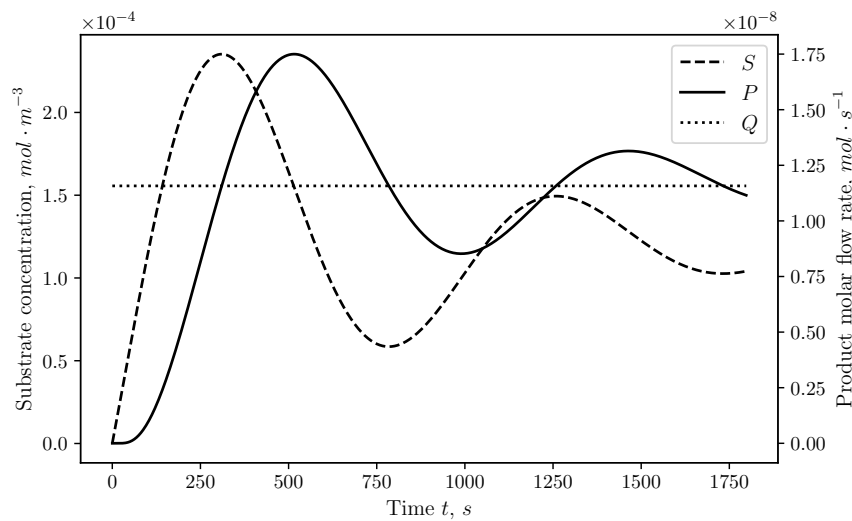
### ***Literatūros sąrašas***

- [ILSN17] F. Ivanauskas, V. Laurinavičius, M. Sapagovas, and A. Nečiporenko. Reaction–diffusion equation with nonlocal boundary condition subject to PID-controlled bioreactor. *Nonlinear Analysis: Modelling and Control*, 22(2):261–272, 2017.
- [RKH<sup>+</sup>08] J. Rautio, H. Kumpulainen, T. Heimbach, R. Oliyai, D. Oh, T. Järvinen, and J. Savolainen. Prodrugs: design and clinical applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, 7(3):255–270, 2008.
- [YAI<sup>+</sup>11] Yan-hui Yang, H. Aloysius, D. Inoyama, Yu Chen, and Long-qin Hu. Enzyme-mediated hydrolytic activation of prodrugs. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 1(3):143–159, 2011.

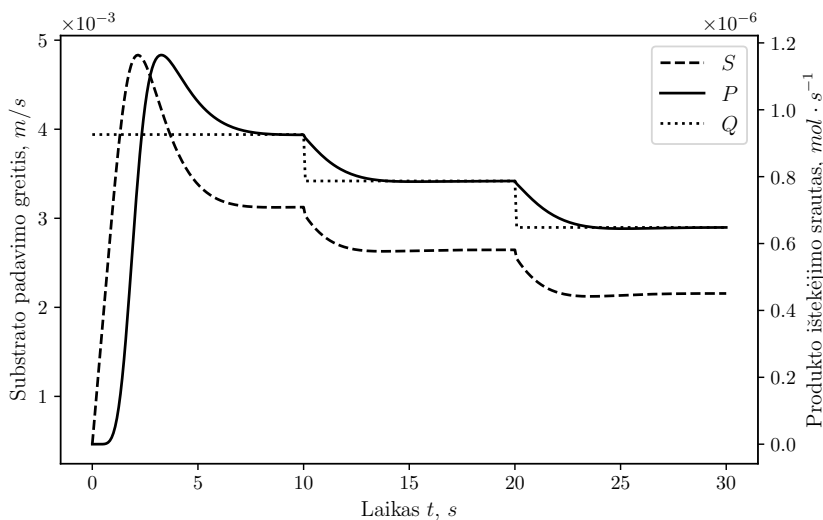
## Priedai



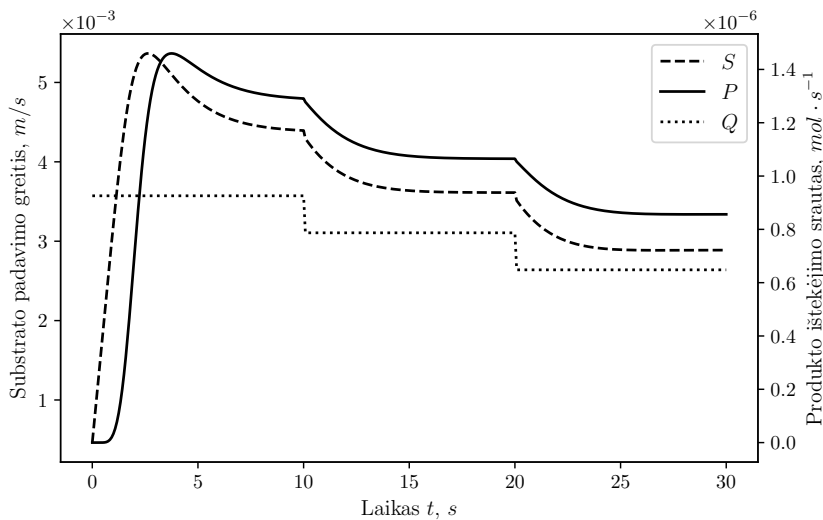
3 pav.: Bioreaktoriaus valdymas keičiant substrato koncentracija, ilgis 5 cm. Modelio parametrai:  $D_s = D_p = 5 \times 10^{-6}$ ,  $V_{max} = 1.1 \times 10^{-3}$ ,  $K_M = 0.2$ ,  $h = 2.5 \times 10^{-4}$ ,  $\tau = 2.08(3) \times 10^{-3}$ ,  $K_p = 100$ ,  $K_i = 1000$ ,  $K_d = 100$



4 pav.: Bioreaktoriaus valdymas keičiant substrato koncentracija, ilgis 5 cm. Modelio parametrai:  $D_s = D_p = 5 \times 10^{-6}$ ,  $V_{max} = 1.1 \times 10^{-3}$ ,  $K_M = 0.2$ ,  $h = 2.5 \times 10^{-4}$ ,  $\tau = 2.08(3) \times 10^{-3}$ ,  $K_p = 10$ ,  $K_i = 100$ ,  $K_d = 0$



5 pav.: Bioreaktoriaus valdymas keičiant substrato slėgį, ilgis 1 cm. Matavimas išėjimo krašte. Modelio parametrai:  $D_s = D_p = 5 \times 10^{-6}$ ,  $V_{max} = 1.5$ ,  $K_M = 0.2$ ,  $h = 2.5 \times 10^{-4}$ ,  $\tau = 2.08(3) \times 10^{-3}$ ,  $K_p = 500$ ,  $K_i = 3000$ ,  $K_d = 100$



6 pav.: Bioreaktoriaus valdymas keičiant substrato slėgį, ilgis 1 cm. Matavimas nuotoliniu būdu. Modelio parametrai:  $D_s = D_p = 5 \times 10^{-6}$ ,  $V_{max} = 1.5$ ,  $K_M = 0.2$ ,  $h = 2.5 \times 10^{-4}$ ,  $\tau = 2.08(3) \times 10^{-3}$ ,  $K_p = 500$ ,  $K_i = 3000$ ,  $K_d = 0$