

Los Bioprocesos en la era de la Inteligencia Artificial

Luis Miguel Serrano-Bermúdez*

DOI: 10.15446/rev.colomb.biote.v27n1.120748

Los bioprocesos son una rama de la biotecnología enfocada en el empleo de bioinsumos (células o sus derivados) y tecnologías para la producción y purificación de bioproductos de interés comercial a partir de materias primas. Estos bioproductos pueden clasificarse en *commodities*, como probióticos o biocombustibles, y *specialties*, como anticuerpos monoclonales o terapias génicas. Por otro lado, los avances científicos y tecnológicos han impulsado el desarrollo de la inteligencia artificial (IA), una herramienta disruptiva que forma parte de la Revolución 4.0 y que está transformando múltiples sectores, integrándose incluso en la vida cotidiana. En este contexto, la IA también tiene el potencial para ser integrada en los bioprocesos para mejorar indicadores clave relacionados con el bioproducto y las materias primas, como la producción, la productividad, el rendimiento y la conversión.

La IA, en particular mediante el aprendizaje automático (*Machine Learning*, ML) y el aprendizaje profundo (*Deep Learning*, DL), se está posicionando como una herramienta útil para abordar desafíos inherentes a los bioprocesos. Entre estos desafíos se encuentran la complejidad de los sistemas biológicos, la variabilidad de las materias primas y la necesidad de optimizar múltiples parámetros interdependientes. Las principales aplicaciones de la IA en bioprocesos incluyen por un lado el modelado, la simulación y la optimización de distintas etapas del bioproceso, que van desde el pretratamiento (*upstream processing*), pasando por el cultivo en el biorreactor hasta la purificación (*downstream processing*). Por otro lado, la IA ha sido empleada en el desarrollo de estrategias para la detección, el monitoreo y el control de bioprocesos.

Las técnicas de IA más utilizadas en el modelado, la simulación y la optimización de bioprocesos incluyen redes neuronales artificiales (*Artificial Neural Networks*, ANN), máquinas de vectores de soporte (*Support Vector Machines*, SVM), lógica difusa (*Fuzzy Logic*, FL), algoritmos genéticos (*Genetic Algorithms*, GA) y optimización por enjambre de partículas (*Particle Swarm Optimization*, PSO), cada una con sus ventajas y limitaciones. La aplicación más relevante de la IA en el modelado es la predicción del crecimiento microbiano y la formación de bioproductos y coproductos en el biorreactor en función de diversas variables, como las fuentes de carbono y nitrógeno. Además, la IA ha sido utilizada para predecir la producción y productividad a escalas superiores a partir de ensayos prototipo.

Referente a la optimización de bioprocesos, la IA ha demostrado ser útil no solo en el biorreactor, sino también en todas las operaciones unitarias del bioproceso, incluyendo intercambiadores de calor, separación y purificación mediante destilación, extracción, intercambio iónico y cromatografía. En este sentido, técnicas como PSO y modelos multi-objetivo han sido clave en la identificación de condiciones óptimas del bioproceso, permitiendo incluso su integración con ANN y GA, las cuales han sido empleadas para modelar el biorreactor.

Además, la IA ha avanzado en el desarrollo de tecnologías de detección y monitoreo. Por ejemplo, se ha estudiado la combinación de la IA con métodos basados en espectroscopia, como la espectroscopia de reflectancia en el infrarrojo cercano (*Near Infrared Reflectance Spectroscopy*, NIRS) y la espectroscopia UV-Vis, para el análisis cualitativo y cuantitativo de componentes en tiempo real, como la concentración de metabolitos. De forma similar, el análisis de imágenes mediante redes neuronales convolucionales (*Convolutional Neural Networks*, CNN) ha demostrado ser útil para la detección de espuma en biorreactores o la predicción de la madurez del compost. Una estrategia innovadora en este campo es el uso de sensores blandos asistidos por IA, los cuales emplean sensores de bajo costo y alta precisión, como pH-metros y sensores de oxígeno disuelto, para monitorear parámetros como la concentración de biomasa y el crecimiento en biorreactores, así como los niveles de demanda química de oxígeno (DQO) en plantas de tratamiento de aguas residuales (PTAR).

* Bioprocesses and Bioprospecting Group, Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional de Colombia, Ciudad Universitaria, Carrera 30 No. 45-03, Bogotá D.C., Colombia. lmserranob@unal.edu.co.

Otro campo en el que la IA ha mostrado progresos significativos es el control de bioprocesos, el cual está estrechamente vinculado con las tecnologías de monitoreo. Un ejemplo de ello es el desarrollo de estrategias basadas en redes neuronales artificiales, recurrentes y profundas (ANN, *Recurrent Neural Networks* - RNN, *Deep Neural Networks* - DNN, respectivamente) para la optimización dinámica y el control en tiempo real de variables, como mecanismo de alimentación de sustrato en biorreactores de lote alimentado. Estas estrategias incluyen el ajuste de trayectorias óptimas y la implementación de sistemas de control con retroalimentación. Adicionalmente, la lógica difusa ha demostrado ser eficaz en el desarrollo de estrategias de control en escenarios con alta incertidumbre. Estos avances sugieren que las estrategias de control asistidas por IA mejorarán la estabilidad, eficiencia y productividad de los bioprocesos industriales.

A pesar de su potencial, la implementación de la IA en bioprocesos enfrenta desafíos importantes. La calidad y cantidad de datos disponibles para entrenar modelos de ML son factores críticos, mientras que la obtención de datos en condiciones industriales sigue siendo un reto. Además, la interpretabilidad de modelos complejos, como las DNN, puede ser limitada, lo que dificulta su adopción en entornos industriales. Otros desafíos incluyen la convergencia prematura en la optimización, el sobreajuste en redes neuronales y los altos costos computacionales. Asimismo, la aplicación industrial de la IA en bioprocesos sigue siendo incipiente debido a la falta de hardware especializado y a la necesidad de mayor validación experimental.

No obstante, estos desafíos representan oportunidades para continuar avanzando en la integración de la IA en los bioprocesos a través de soluciones innovadoras. Por ejemplo, en el modelado y la simulación, los modelos híbridos combinan la IA con modelos mecanicistas del biorreactor, la población o la célula. Esta integración mejora la precisión de las predicciones del bioproceso y reduce la carga computacional. Un ejemplo de modelos mecanicistas aplicados a biorreactores son los modelos cinéticos convencionales de “caja negra”, como el modelo de Monod. Por otro lado, un ejemplo de un modelo mecanicista celular es un modelo de biología de sistemas construido a partir de datos ómicos, como los genómicos, transcriptómicos o proteómicos. Asimismo, la integración de IA con modelos de dinámica de fluidos computacional (*Computational Fluid Dynamics*, CFD) es un área prometedora para optimizar tanto el diseño de biorreactores como el escalamiento de bioprocesos. Finalmente, la formación de profesionales con conocimientos en IA y en bioprocesos será clave para la implementación efectiva de estas tecnologías en la industria, impulsando la transición hacia bioprocesos más eficientes, sostenibles y sustentables.

Resumiendo, la integración de la inteligencia artificial en los bioprocesos representa una oportunidad tecnológica con el potencial de optimizar la producción, reducir costos y mejorar los tiempos de operación en la industria biotecnológica. A pesar de los desafíos existentes, el desarrollo de enfoques híbridos y la creciente accesibilidad a herramientas computacionales permitirán una adopción más eficiente de la IA en este campo. Para ello, será fundamental contar con talento humano capacitado que facilite su implementación y maximice su impacto. Estos avances contribuirán al desarrollo de bioproductos que fortalezcan la bioeconomía de manera más sostenible y sustentable.

Bibliografía

Cheng Y., Bi X., Xu Y., Liu Y., Li J., Du G., Lv X., Liu L. *Artificial intelligence technologies in bioprocess: Opportunities and challenges*. Bioresource Technology, (2023). 369.

Bioprocesses in the Era of Artificial Intelligence

*Luis Miguel Serrano-Bermúdez**

DOI: 10.15446/rev.colomb.biote.v27n1.120748

Bioprocesses are a branch of biotechnology focused on the use of bioinputs (cells or their derivatives) and technologies for the production and purification of commercially relevant bioproducts from raw materials. These bioproducts can be classified into commodities, such as probiotics or biofuels, and specialties, such as monoclonal antibodies or gene therapies. On the other hand, scientific and technological advances have driven the development of artificial intelligence (AI), a disruptive tool that is part of the Fourth Industrial Revolution and is transforming multiple sectors, even integrating into daily life. In this context, AI also has the potential to be integrated into bioprocesses to improve key indicators related to the bioproduct and raw materials, such as production, productivity, yield, and conversion.

AI, particularly through machine learning (ML) and deep learning (DL), is positioning itself as a useful tool for addressing challenges inherent to bioprocesses. These challenges include the complexity of biological systems, the variability of raw materials, and the need to optimize multiple interdependent parameters. The main applications of AI in bioprocesses include, on one hand, modeling, simulation, and optimization of different stages, ranging from upstream processing to bioreactor cultivation and downstream processing. On the other hand, AI has been employed in developing strategies for detection, monitoring, and control of bioprocesses.

The most widely used AI techniques in bioprocess modeling, simulation, and optimization include artificial neural networks (ANN), support vector machines (SVM), fuzzy logic (FL), genetic algorithms (GA), and particle swarm optimization (PSO), each with its advantages and limitations. The most relevant AI application in modeling is the prediction of microbial growth and bioproduct and coproduct formation in the bioreactor based on various variables, such as carbon and nitrogen sources. Furthermore, AI has been used to predict production and productivity at larger scales based on prototype trials.

Regarding bioprocess optimization, AI has proven useful not only in the bioreactor but also in all unit operations of the bioprocess, including heat exchangers, separation, and purification through distillation, extraction, ion exchange, and chromatography. In this regard, techniques such as PSO and multi-objective models have been key in identifying optimal bioprocess conditions, even allowing their integration with ANN and GA, which have been used to model the bioreactor.

Moreover, AI has advanced in the development of detection and monitoring technologies. For instance, the combination of AI with spectroscopy-based methods, such as near-infrared reflectance spectroscopy (NIRS) and UV-Vis spectroscopy, has been studied for real-time qualitative and quantitative analysis of components such as metabolite concentration. Similarly, image analysis using convolutional neural networks (CNN) has proven useful for detecting foam in bioreactors or predicting compost maturity. An innovative strategy in this field is the use of AI-assisted soft sensors, which employ low-cost, high-precision sensors, such as pH meters and dissolved oxygen sensors, to monitor parameters like biomass concentration and growth in bioreactors, as well as chemical oxygen demand (COD) levels in wastewater treatment plants (WWTPs).

* Bioprocesses and Bioprospecting Group, Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional de Colombia, Ciudad Universitaria, Carrera 30 No. 45-03, Bogotá D.C., Colombia. imserranob@unal.edu.co

Another field where AI has shown significant progress is bioprocess control, which is closely linked to monitoring technologies. An example is the development of strategies based on artificial, recurrent, and deep neural networks (ANN, RNN, and DNN, respectively) for dynamic optimization and real-time control of variables such as substrate feeding mechanisms in fed-batch bioreactors. These strategies include optimal trajectory adjustment and the implementation of feedback control systems. Additionally, fuzzy logic has proven effective in developing control strategies in highly uncertain scenarios. These advances suggest that AI-assisted control strategies will enhance the stability, efficiency, and productivity of industrial bioprocesses.

Despite its potential, AI implementation in bioprocesses faces significant challenges. The quality and quantity of data available for training ML models are critical factors, while data acquisition under industrial conditions remains a challenge. Furthermore, the interpretability of complex models, such as DNNs, can be limited, hindering their adoption in industrial environments. Other challenges include premature convergence in optimization, overfitting in neural networks, and high computational costs. Additionally, the industrial application of AI in bioprocesses remains incipient due to the lack of specialized hardware and the need for further experimental validation.

Nevertheless, these challenges present opportunities to continue advancing AI integration in bioprocesses through innovative solutions. For instance, in modeling and simulation, hybrid models combine AI with mechanistic models of the bioreactor, population, or cell. This integration improves the accuracy of bioprocess predictions and reduces computational load. An example of mechanistic models applied to bioreactors includes conventional "black-box" kinetic models, such as the Monod model. On the other hand, an example of a cellular mechanistic model is a systems biology model built from omics data, such as genomic, transcriptomic, or proteomic data. Additionally, AI integration with computational fluid dynamics (CFD) models is a promising area for optimizing both bioreactor design and bioprocess scaling. Finally, training professionals with expertise in AI and bioprocesses will be key to effectively implementing these technologies in industry, driving the transition towards more efficient, sustainable, and environmentally friendly bioprocesses.

In summary, the integration of artificial intelligence into bioprocesses represents a technological opportunity with the potential to optimize production, reduce costs, and improve operational times in the biotechnology industry. Despite existing challenges, the development of hybrid approaches and the increasing accessibility of computational tools will enable more efficient AI adoption in this field. To achieve this, it will be essential to have skilled professionals who can facilitate its implementation and maximize its impact. These advances will contribute to the development of bioproducts that strengthen the bioeconomy in a more sustainable and environmentally friendly manner.

References

Cheng Y., Bi X., Xu Y., Liu Y., Li J., Du G., Lv X., Liu L. Artificial intelligence technologies in bioprocess: Opportunities and challenges. *Bioresource Technology*, (2023). 369.