



Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на  
Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013,  
Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз  
*Инвестира във вашето бъдеще!*



# ЛЯТНА ШКОЛА 2013

## Мониторинг на сложни системи – биотехнологични производства

доц д-р Велислава Любенова

**ПОВИШАВАНЕ НА ЕФЕКТИВНОСТТА И КАЧЕСТВОТО НА ОБУЧЕНИЕ И  
НА НАУЧНИЯ ПОТЕНЦИАЛ В ОБЛАСТТА НА СИСТЕМНОТО  
ИНЖЕНЕРСТВО И РОБОТИКАТА**

**Проект № BG051PO001-3.3.06-0002**



**Българска Академия на Науките  
Институт по Системно Инженерство и Роботика**



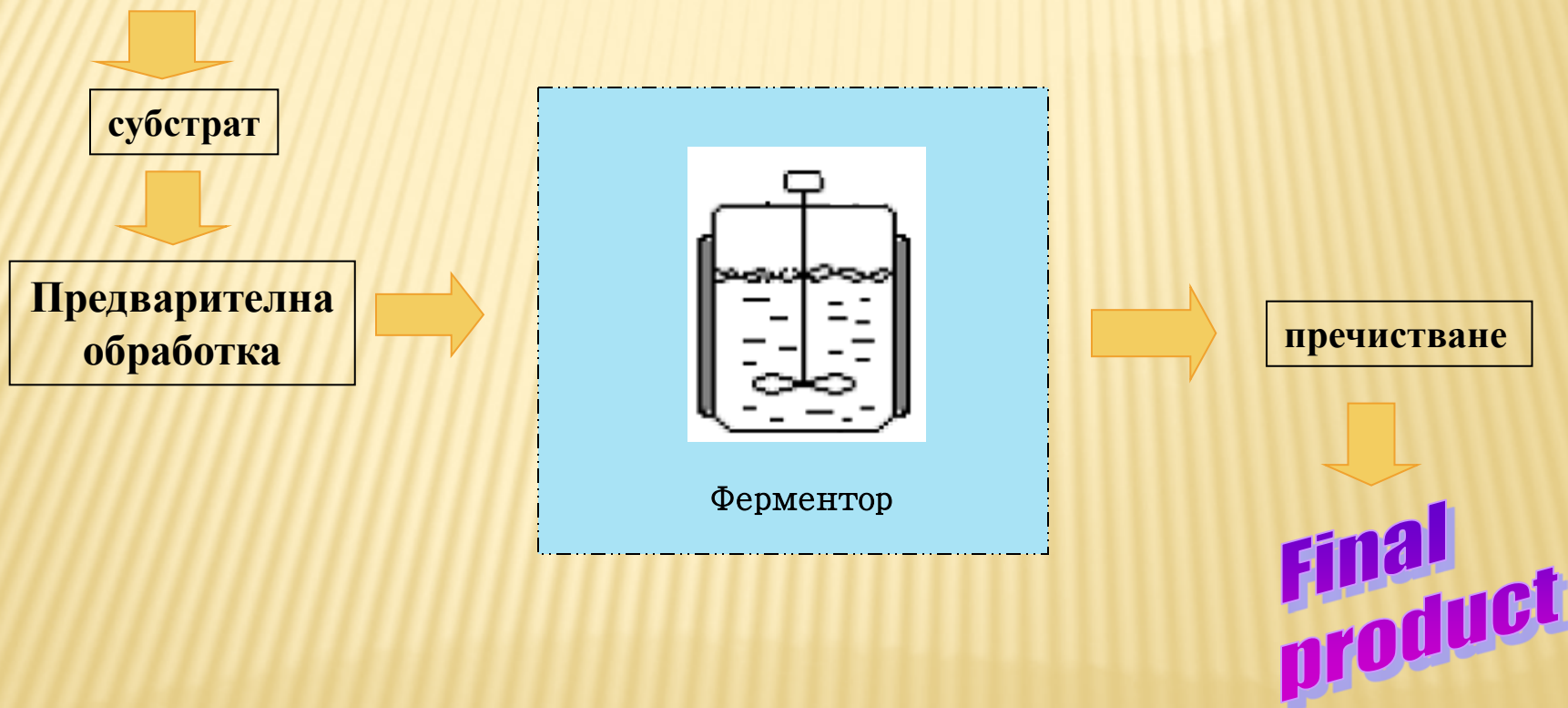


Европейски съюз

Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на  
Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013,  
Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз  
*Инвестира във вашето бъдеще!*



## БИОТЕХНОЛОГИЧНО ПРОИЗВОДСТВО





Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на

Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013,  
Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз

*Инвестира във вашето бъдеще!*

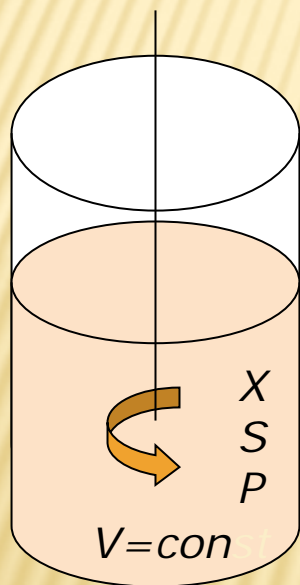


Европейски съюз

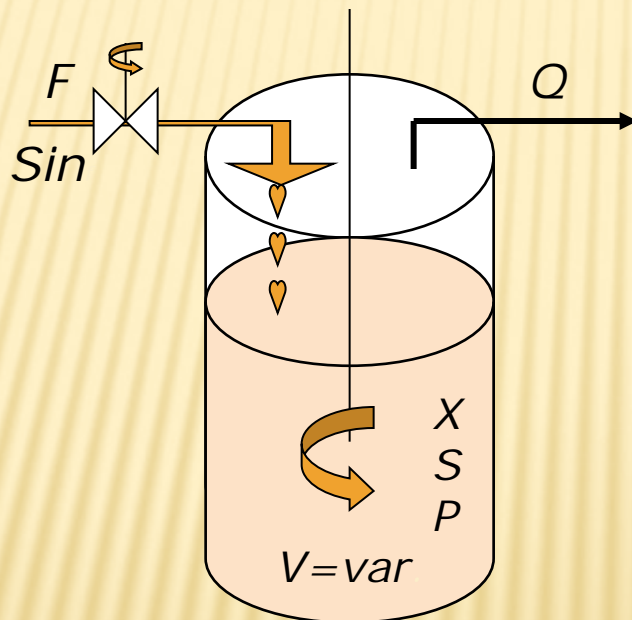


## МЕТОДИ НА КУЛТИВИРАНЕ

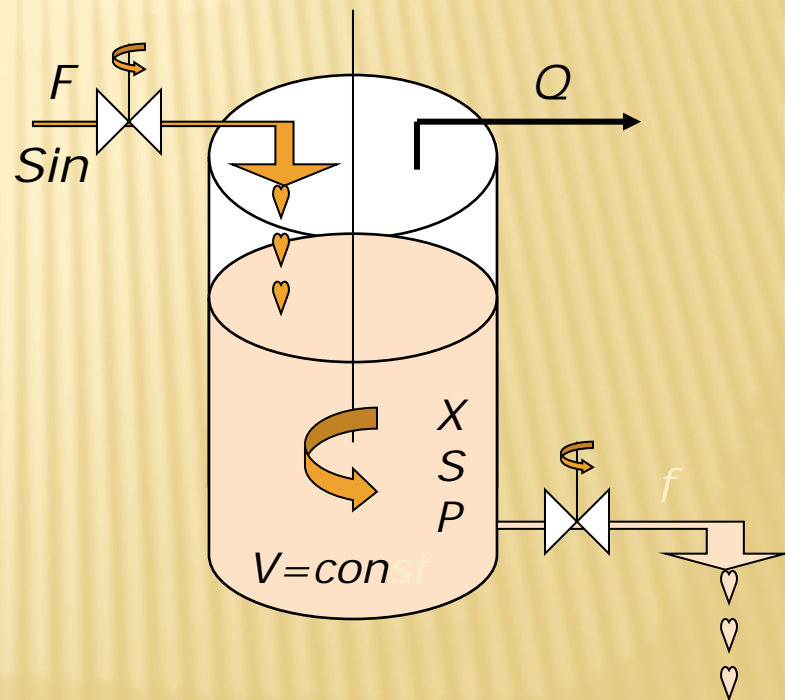
периодично



Периодично с подхранване



непрекъснато



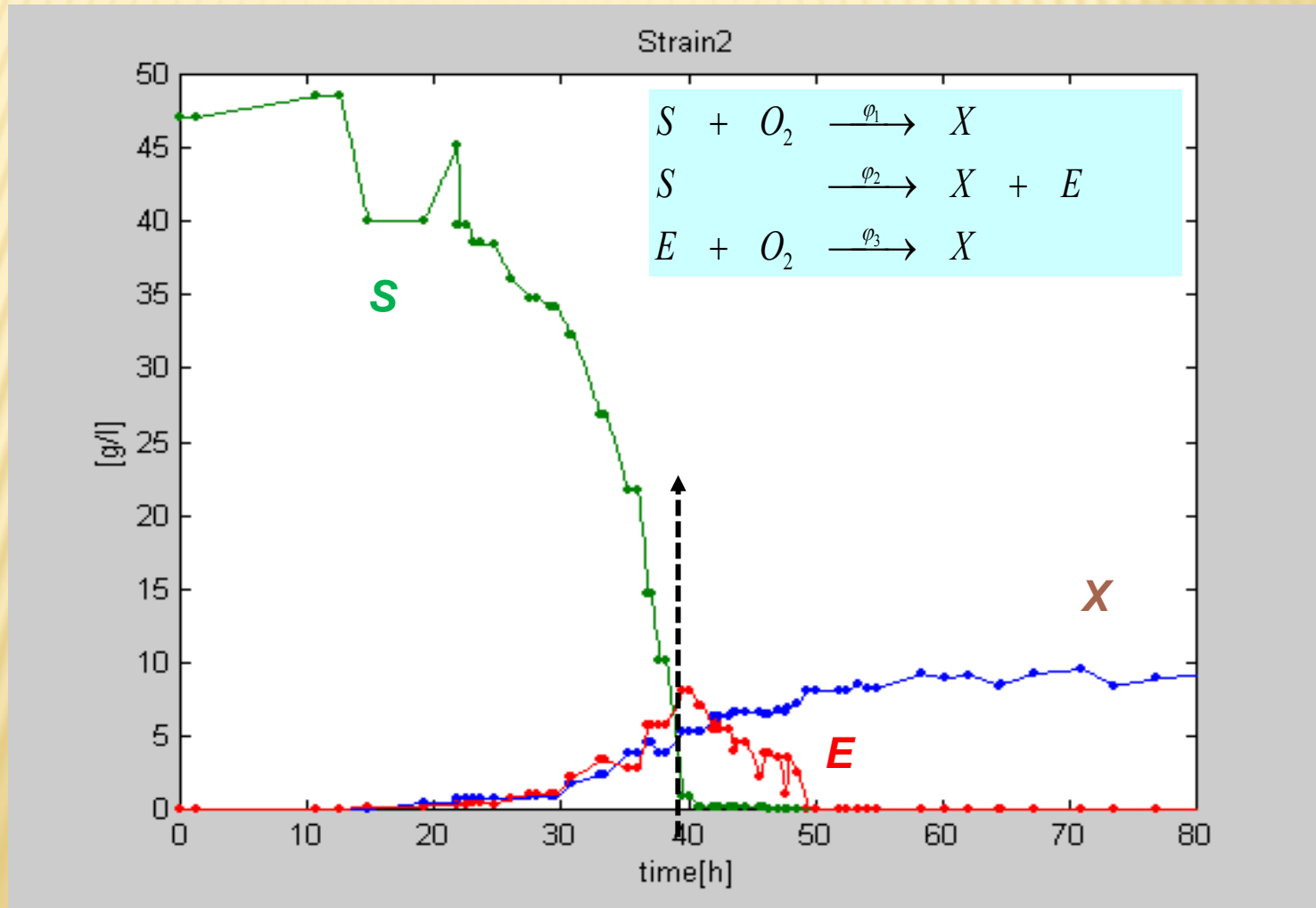




Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на  
Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013,  
Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз  
*Инвестира във вашето бъдеще!*



## ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ДАННИ ОТ ПЕРИОДИЧНА ФЕРМЕНТАЦИЯ





Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на

Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013,  
Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз

*Инвестира във вашето бъдеще!*



Европейски Съюз



Европейски социален фонд

# СОФТУЕРЕН СЕНЗОР

Налична информация  
(модел, предварителни  
знания, ....., ...)

Измервания

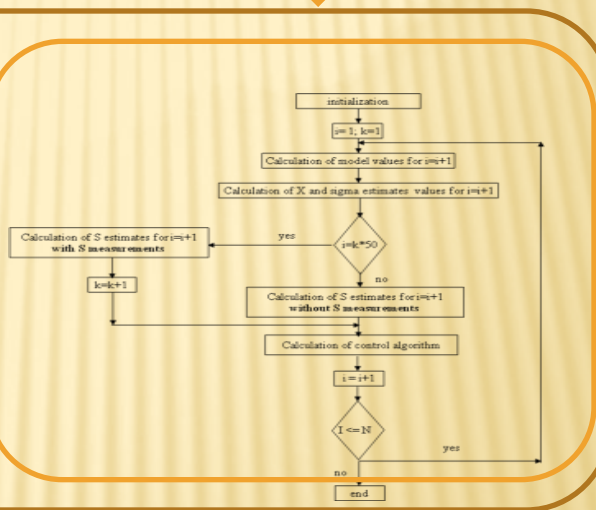
Биопроцес



Вход



Хардуерен  
сензор



Оценки на  
променливи и  
параметри

# СОФТУЕРЕН СЕНЗОР



Европейски съюз

Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на  
Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013,  
Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз  
*Инвестира във вашето бъдеще!*



## ОБОБЩЕН ДИНАМИЧЕН МОДЕЛ

$\phi$  кинетика

Транспортна  
динамика

НЕИЗВЕСТНА

ИЗВЕСТНА

$$\frac{d\xi}{dt} = \mathbf{K}\phi - \mathbf{D}\xi + \mathbf{F}$$

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





Европейски съюз

Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на  
Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013,  
Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз  
*Инвестира във вашето бъдеще!*



## Формализация на кинетиката

*Подход на*

*Bastin and Dochain*

$K\phi(t)$  – процесна кинетика

$$\varphi_j(\xi, t) = \alpha_j(\xi) \prod_{n=j} \xi_n$$

## Нова формализация на кинетиката

Ignatova M., V. Lyubenova. (2011). Control of biotechnological processes - new formalization of kinetics: Theoretical aspects and applications. LAP LAMBERT Academic Publishing, GmbH & Co. Saarbrücken Germany, ISBN-10: 3844326235, ISBN-13: 978-3844326239, 120 pages.

- Първи вариант -  $\phi(t)$  е разглеждан като непознат нестационарен параметър
- Втори вариант -  $K(t)$  и  $\phi(t)$  - непознати нестационарни параметри



Европейски съюз

Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на  
Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013,  
Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз  
*Инвестира във вашето бъдеще!*



## ПЪРВИ ВАРИАНТ

$\phi(t)$  е разглеждан като непознат нестационарен  
параметър





## ОБОБЩЕН ОЦЕНИТЕЛ НА КИНЕТИКАТА

$$\frac{d\hat{\xi}_{mm}}{dt} = \hat{\phi}(t) - D\xi_{mm} + F + \omega(\xi_{mm} - \hat{\xi}_{mm})$$

$$\frac{d\hat{\phi}}{dt} = \gamma(\xi_{mm} - \hat{\xi}_{mm})$$

$\xi_{mm}$  – измерим метаболит

$\phi(t) = \mathbf{K}_{mm} \varphi(t)_{mm}$  – кинетиката на метаболита

$D$  – скорост на разреждане

$F$  – скорост на подаване на субстрат

$\omega$  и  $\gamma$  - параметри за настройка на оценителя



Европейски съюз

Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на  
Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013,  
Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз  
*Инвестира във вашето бъдеще!*



## ПРОЦЕДУРА ЗА ОПТИМАЛНА НАСТРОЙКА

$$\omega_{\text{opt}} = \arg \min_{\omega} (\lim \sup_{t \rightarrow \infty} \phi)$$

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

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



Европейски съюз

Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на  
Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013,  
Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз  
*Инвестира във вашето бъдеще!*



## Пример 1:

Адаптивно управление на непрекъснатата ферментация с  
имобилизирани дрожди *Saccharomyces Cerevisiae* BO 213

$$\frac{dG_{im}}{dt} = K_{LS}(G - G_{im}) - \frac{\mu X}{Y_{X/G}} - \frac{q X}{Y_{E/G}}$$

$$\frac{dE_{im}}{dt} = -K_{LP}(E_{im} - E) + \left( \frac{q X}{Y_{E/G}} \right)$$

$$\frac{dX}{dt} = \mu X$$

$$\frac{dG}{dt} = -K_{LS}(G - G_{im}) - D(G_{in} - G)$$

$$\frac{dE}{dt} = K_{LP}(E_{im} - E) - DE$$

$$\mu = \frac{\mu_{max} G_{im}}{k_S + G_{im} + \frac{G_{im}^2}{K_{SS}}} \left( 1 - \frac{E_{im}}{E_M} \right)$$

$$q = \frac{q_{max} G_{im}}{k_{SP} + G_{im} + \frac{G_{im}^2}{K_{SSP}}} \left( 1 - \frac{E_{im}}{E_{MP}} \right)$$



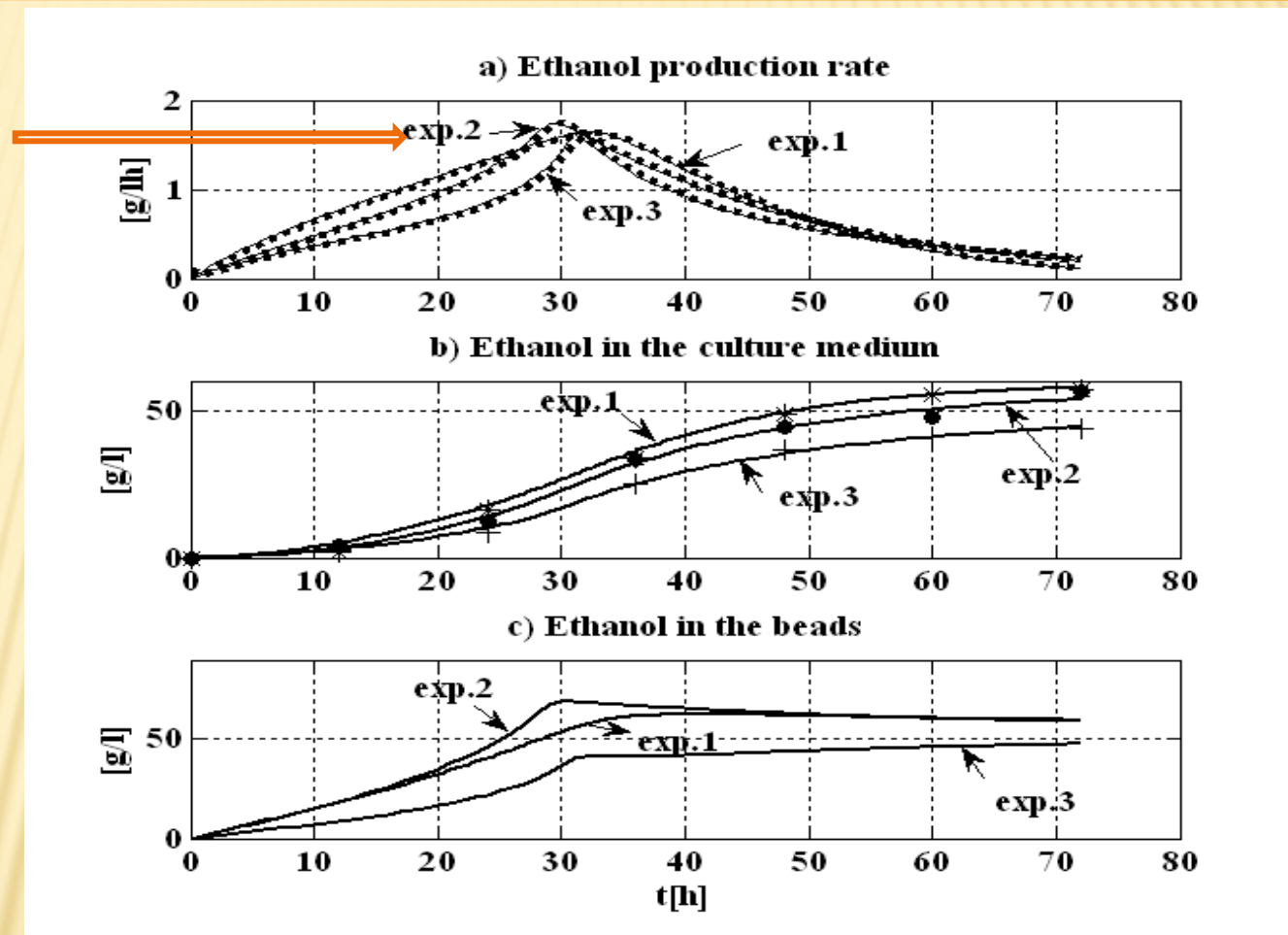
Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на

Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013,  
Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз

*Инвестира във вашето бъдеще!*



Софтуерен сензор на  
кинетиката на етанол



Периодична ферментация– модел (непр. линии); exp. 1 (\*), exp. 2 (●), exp. 3(+); оценки на скоростта на производство на етанол (...)

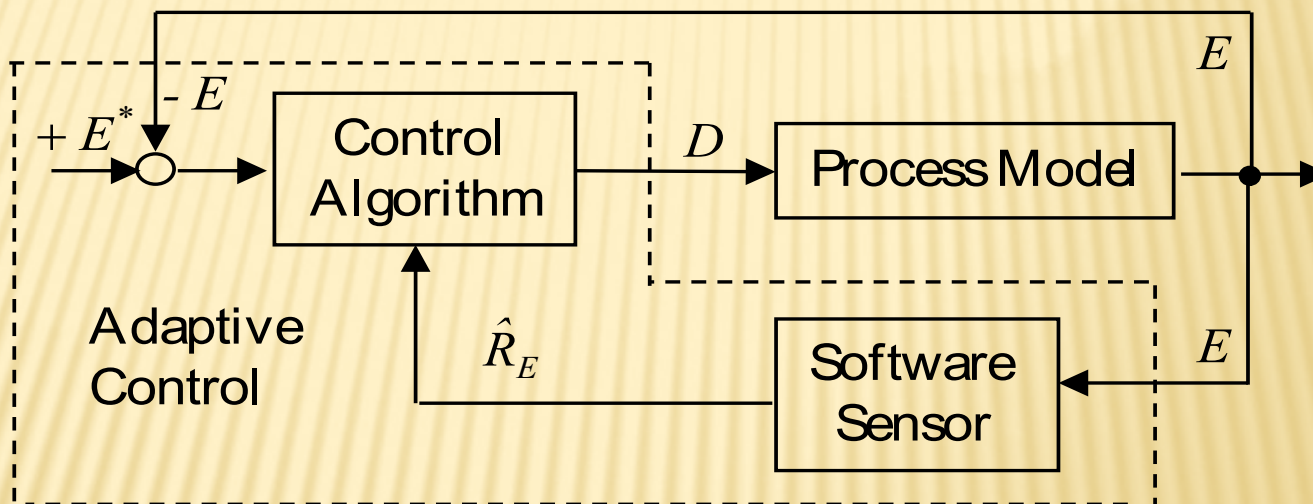


Европейски съюз

Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на  
Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013,  
Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз  
*Инвестира във вашето бъдеще!*



## УПРАВЛЯВАЩА СХЕМА



$$D = \frac{-\lambda(E^* - E) + \hat{R}_E}{E}$$

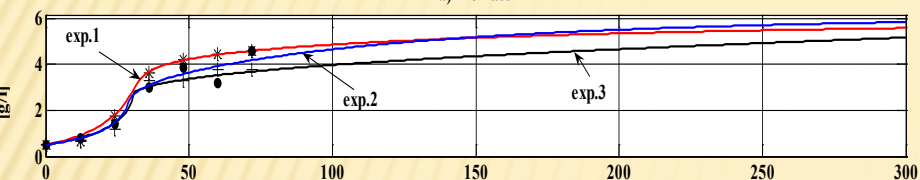


Европейски Съюз

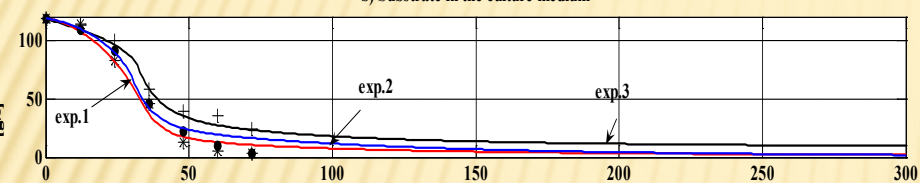
# Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013, Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз *Инвестира във вашето бъдеще!*



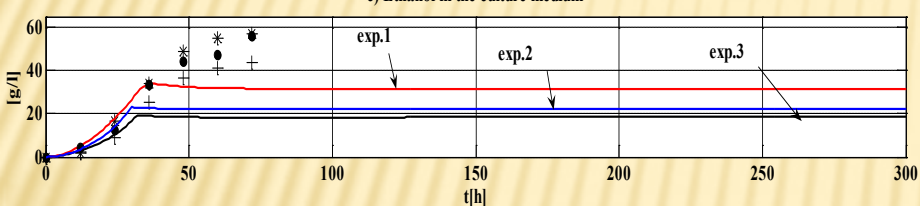
a) Biomass



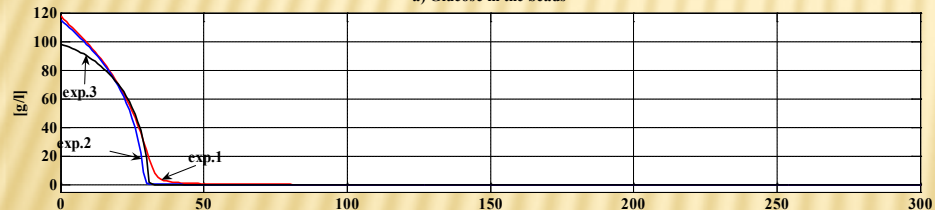
b) Substrate in the culture medium



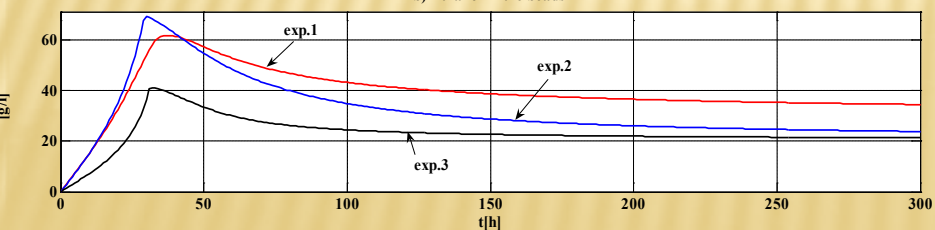
c) Ethanol in the culture medium



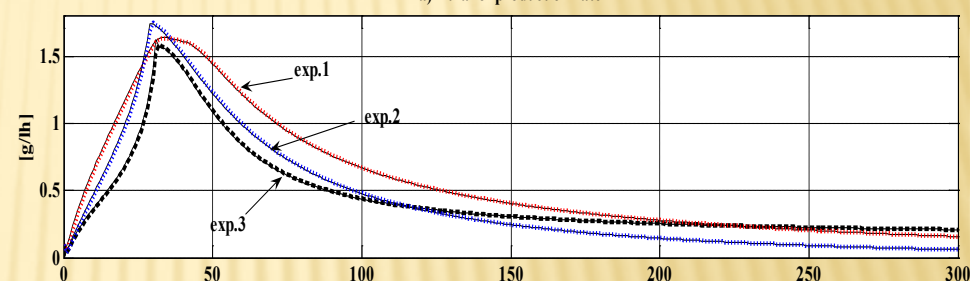
a) Glucose in the beads



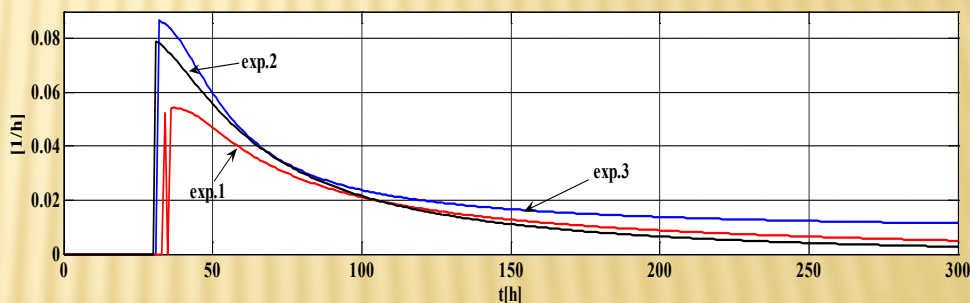
b) Ethanol in the beads



a) Ethanol production rate



b) Dilution rate







Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на  
Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013,  
Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз  
*Инвестира във вашето бъдеще!*

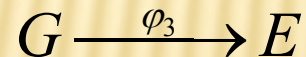
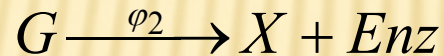
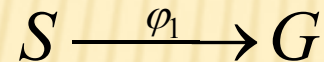


## Пример 2:

### Едновременно управление на процесите на захарификация и ферментация на нишесте до етанол

*S. cerevisiae* YPB– G recombinant strain

#### Схема на реакциите





Европейски съюз

Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на  
Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013,  
Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз  
*Инвестира във вашето бъдеще!*



## Модел за управление

$$\frac{dG}{dt} = k_1\varphi_1 - k_2\varphi_2 - k_3\varphi_3 - \frac{F}{V}G$$

Управляващ  
ВХОД

Кинетика на субстрата

$$\phi = \phi_1 - \phi_2 - \phi_3$$



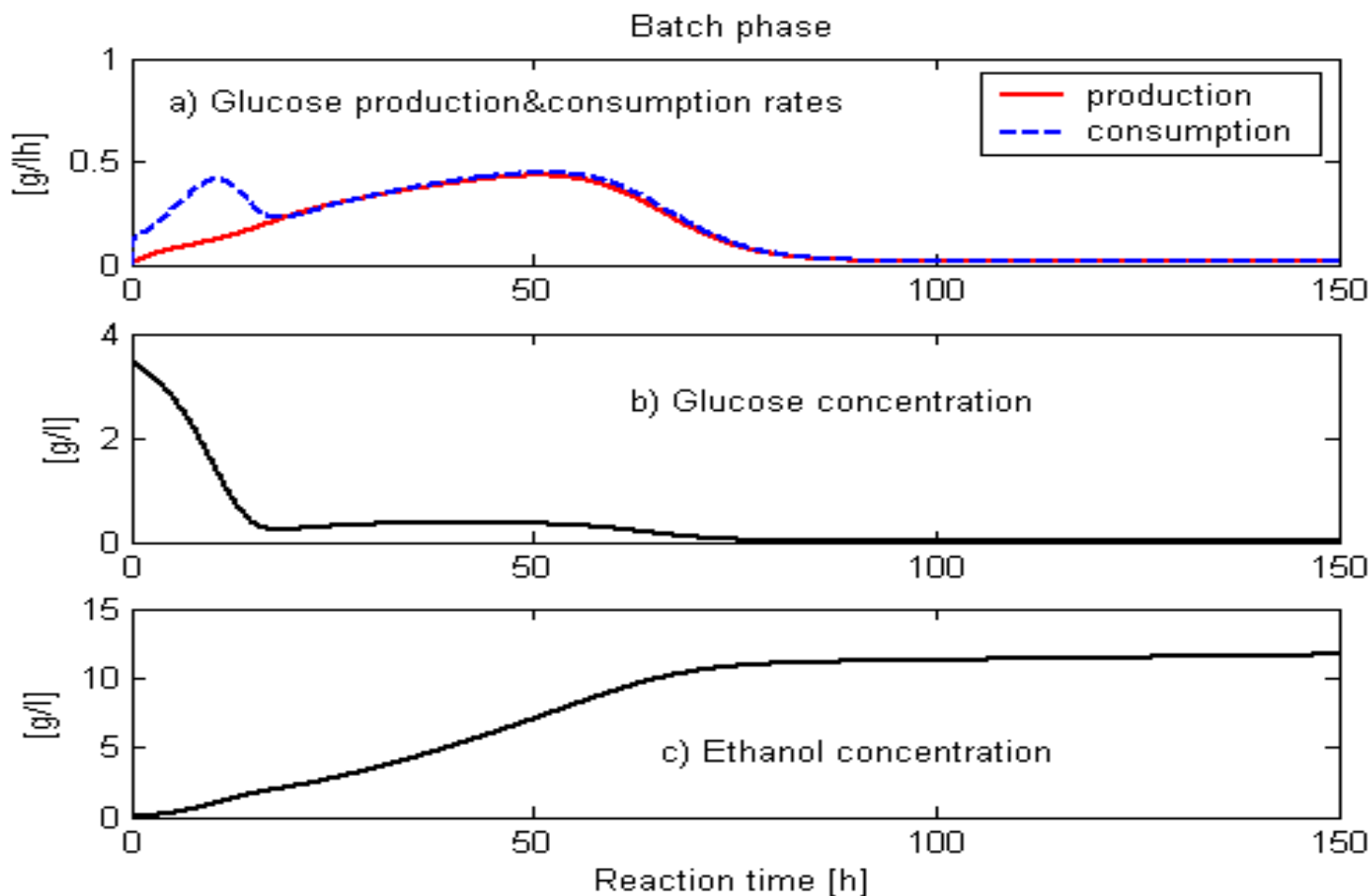
Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на

Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013,  
Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз

*Инвестира във вашето бъдеще!*



Европейски съюз







Европейски съюз

Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на  
Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013,  
Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз  
*Инвестира във вашето бъдеще!*



## Дефиниране на контролен маркер

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

$$\hat{\theta}_1 = \hat{\phi}_1$$

**Скорост на производство  
на глюкоза**

$$\hat{\theta}_2 = \hat{\phi}_2 + \hat{\phi}_3$$

**Скорост на консумация на  
глюкоза**



Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на

Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013,  
Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз

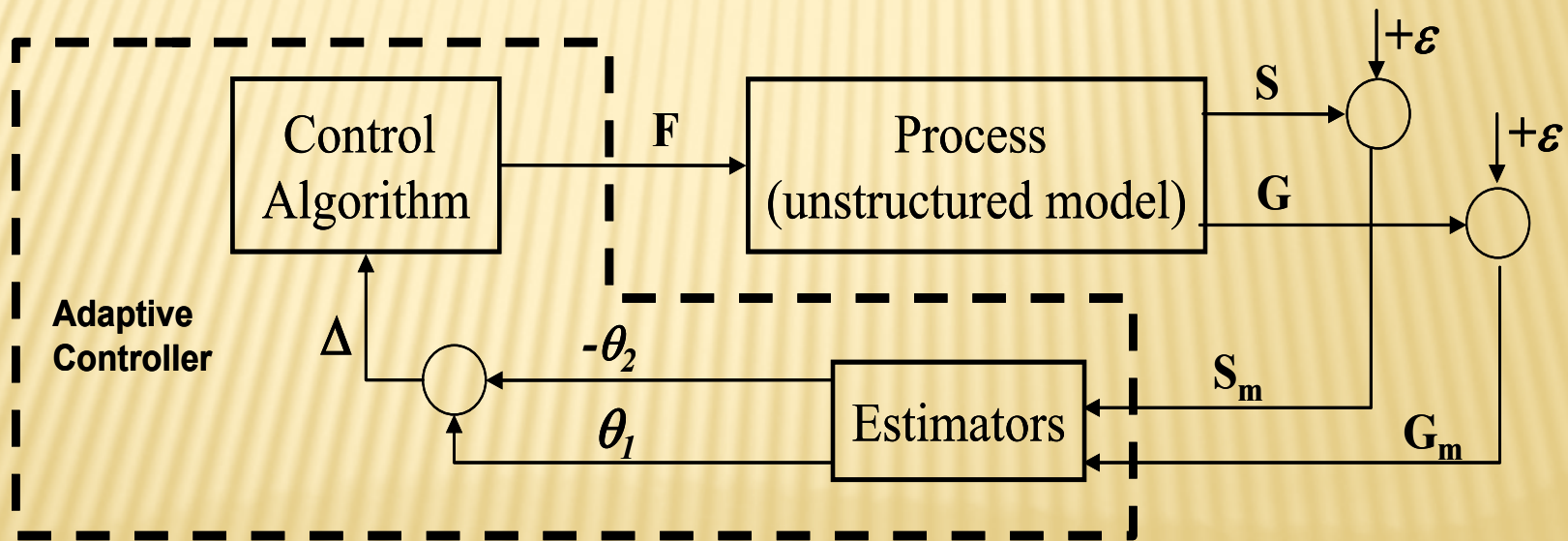
*Инвестира във вашето бъдеще!*



Европейски съюз



$$F = \begin{cases} 0 & \text{if } \Delta \geq 0 \\ -\frac{\Delta \cdot V}{G_{in} - G} & \text{if } \Delta < 0 \end{cases}$$





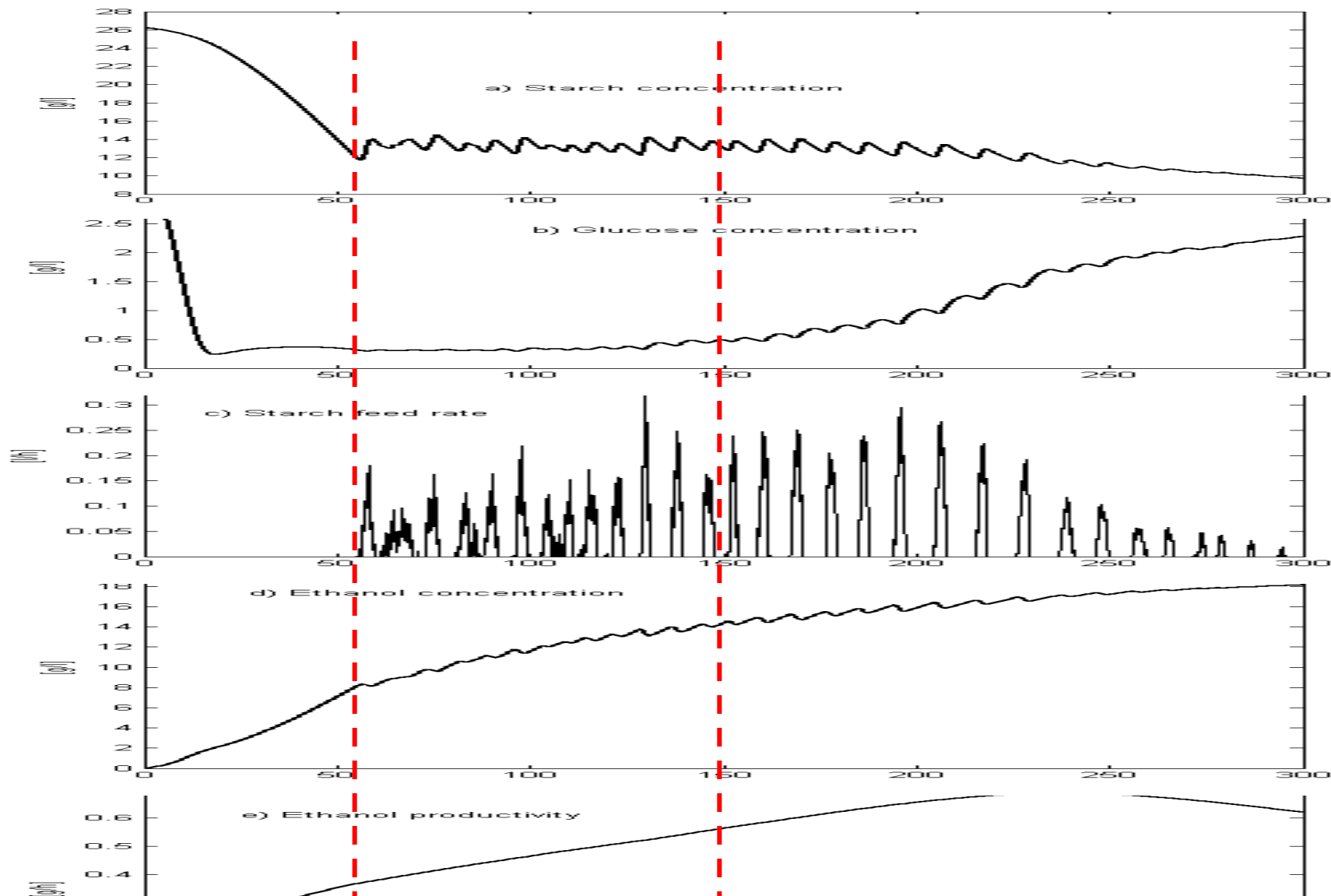
Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на

Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013,  
Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз

*Инвестира във вашето бъдеще!*



Европейски съюз







Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на

Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013,  
Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз

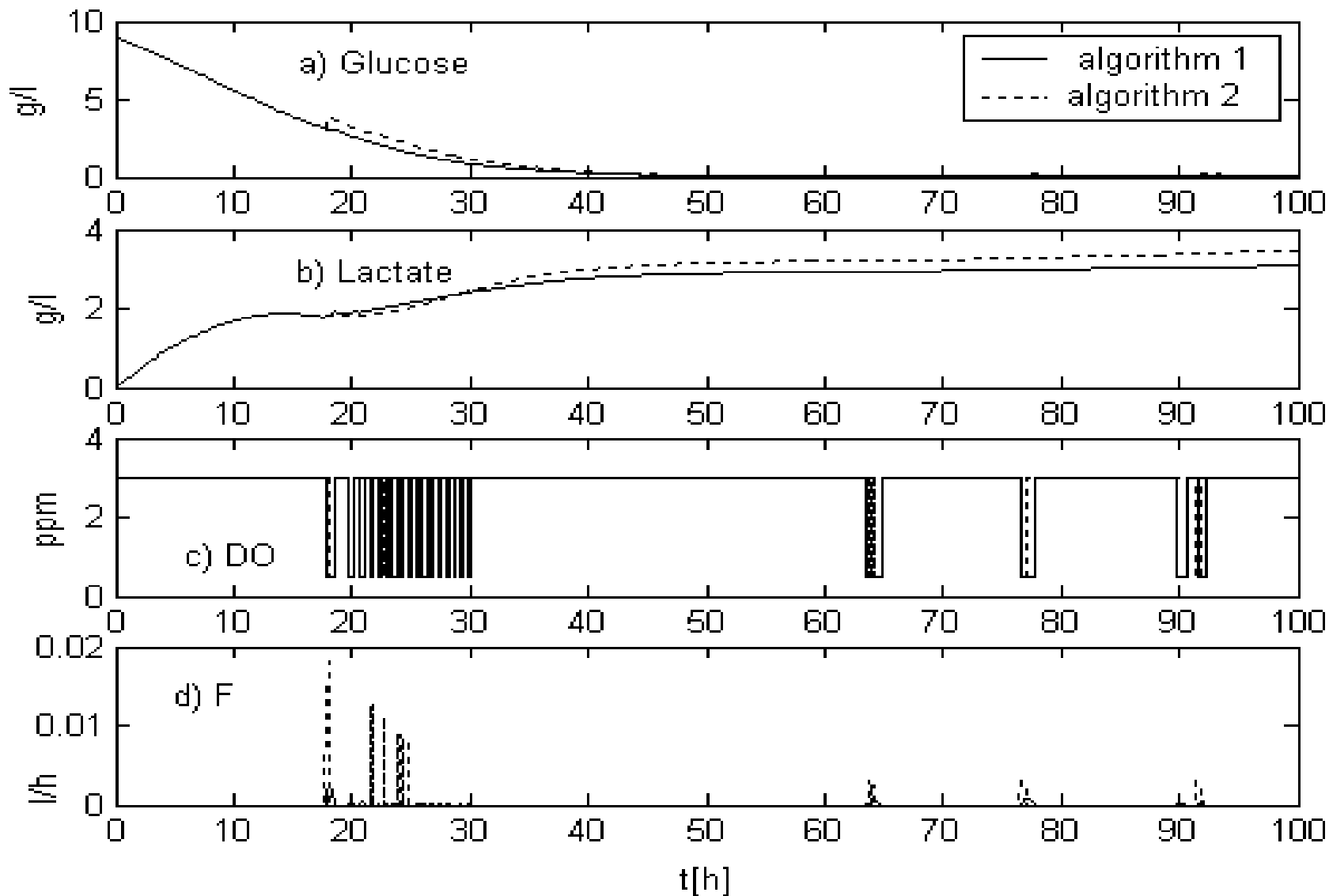
*Инвестира във вашето бъдеще!*



Европейски съюз



Европейски социален фонд





Европейски съюз

Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на  
Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013,  
Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз  
*Инвестира във вашето бъдеще!*



**К** – матрица с постоянни параметри

$\varphi(t)$  – вектор с нестационарни скорости на реакции

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

*Bastin and Dochain*

**K(t)** – матрица с нестационарни параметри

$R_{rr}(t)$  – нестационарна скорост на реакция

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

Втора версия



Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на  
Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013,  
Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз  
*Инвестира във вашето бъдеще!*



## Пример: Мониторинг на динамиката на индустриални биопроцеси реализирани в лабораторни симулатори

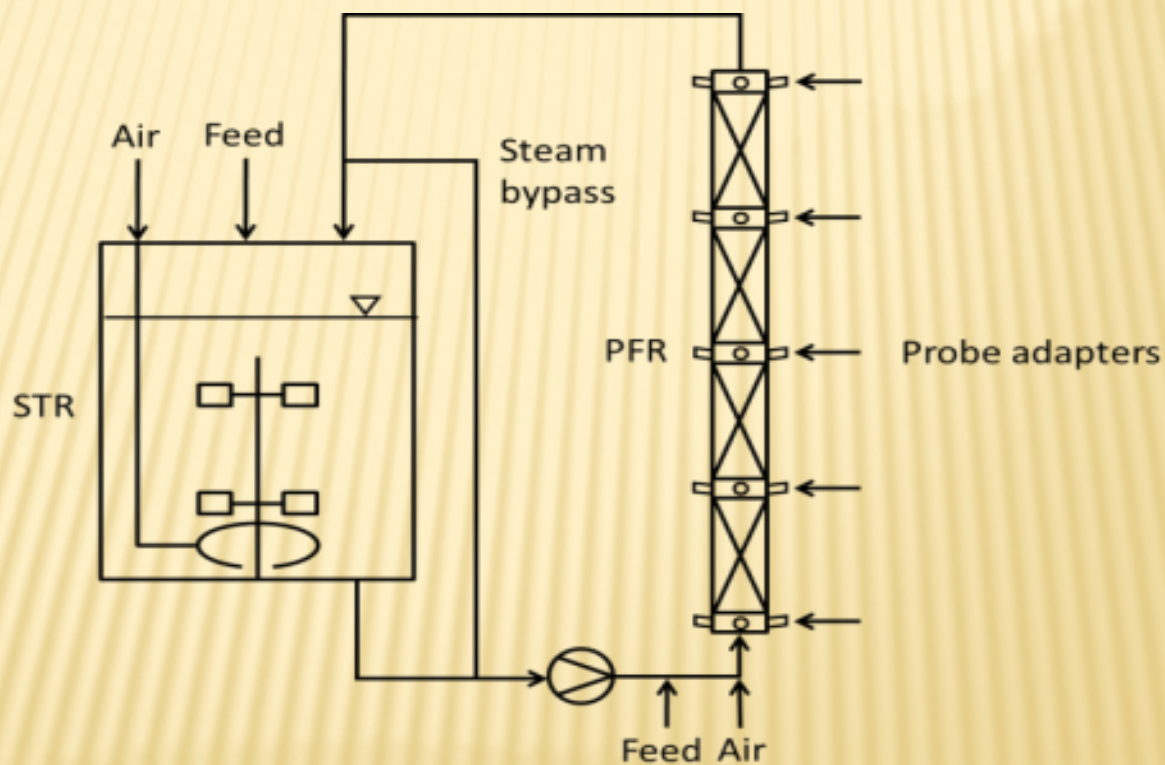


Схема на лабораторен симулатор на индустриална  
инсталация разработена в ТУ-Берлин





Европейски съюз

Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на  
Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013,  
Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз  
*Инвестира във вашето бъдеще!*

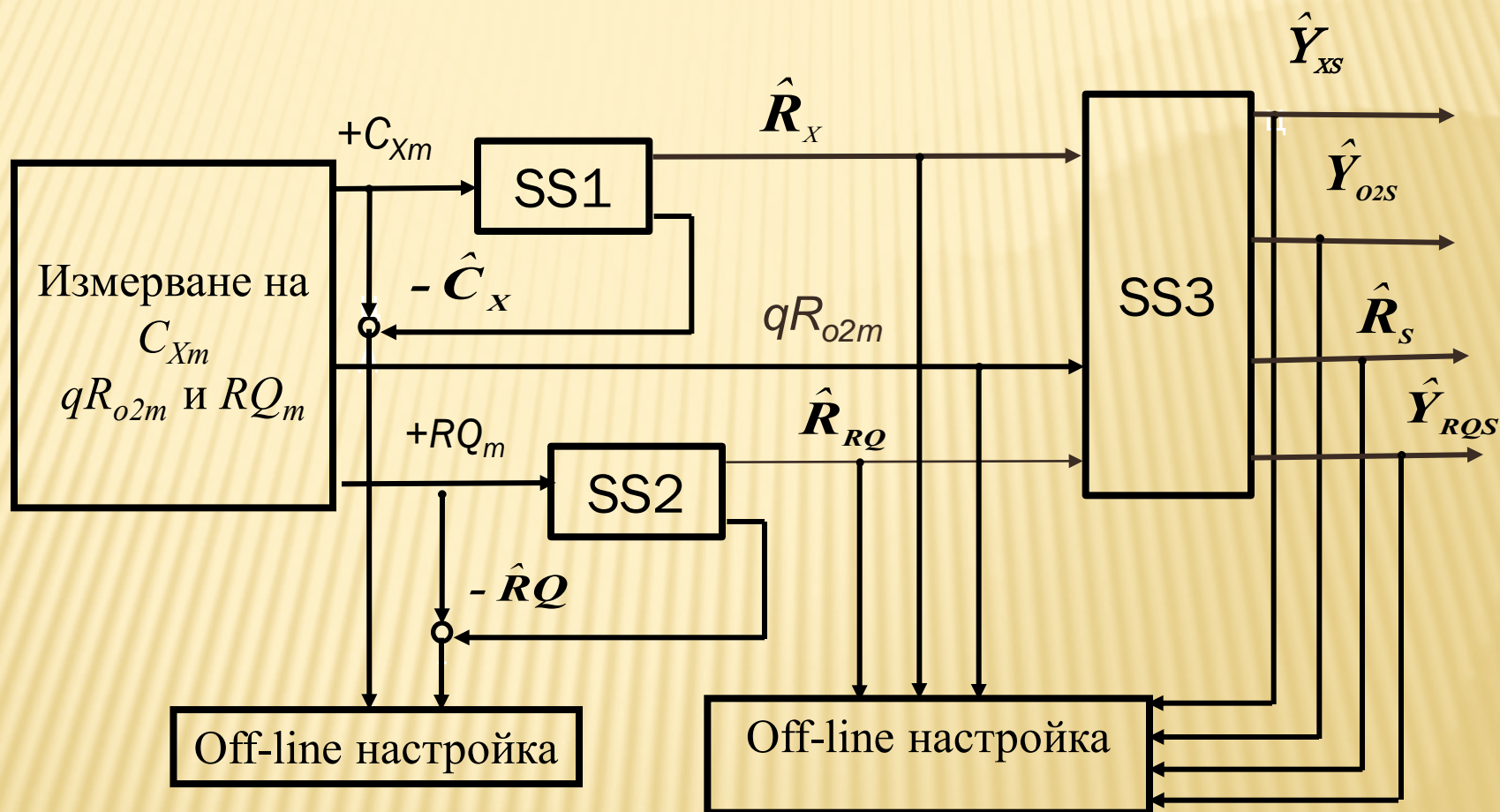


Схема на каскаден софтуерен сензор



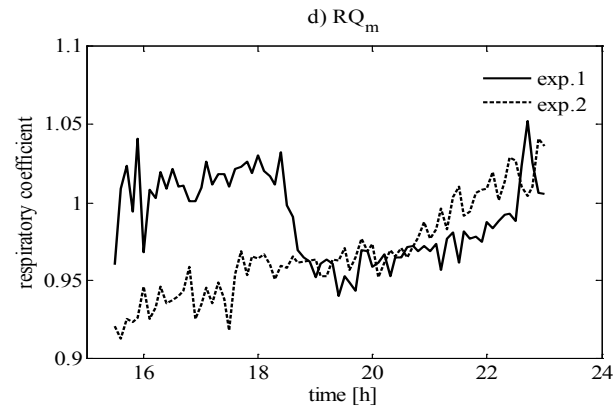
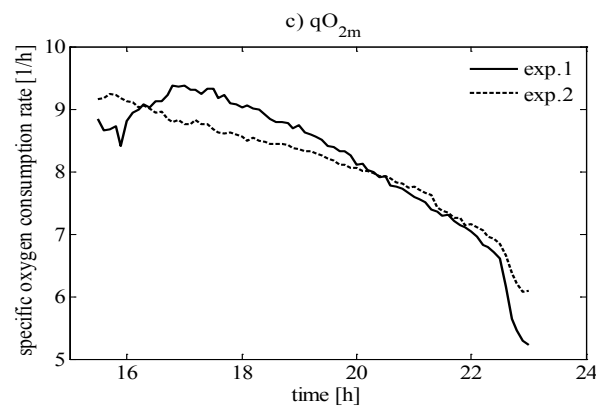
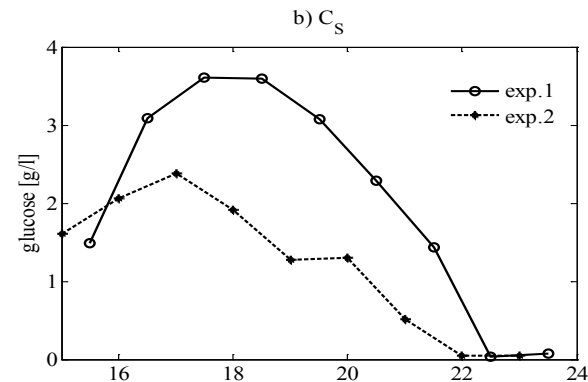
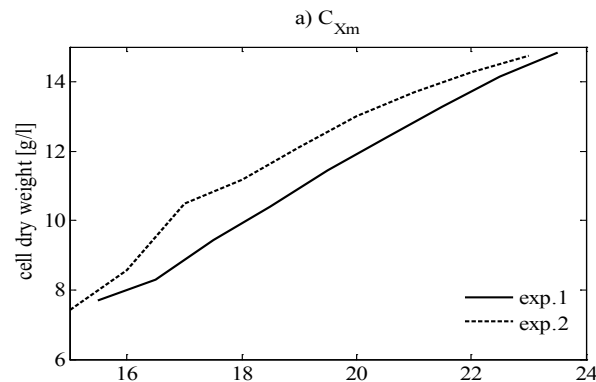
Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на

Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013,  
Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз

*Инвестира във вашето бъдеще!*



Европейски съюз



Експериментални данни на две периодични с подхранване култивирания на щам *Bacillus Subtilis* реализирани с лабораторния симулатор: сухо клетъчно тегло (a), концентрация на глюкоза (b), специфична скорост на консумация на кислород (c) and коефициент на дишане (d).



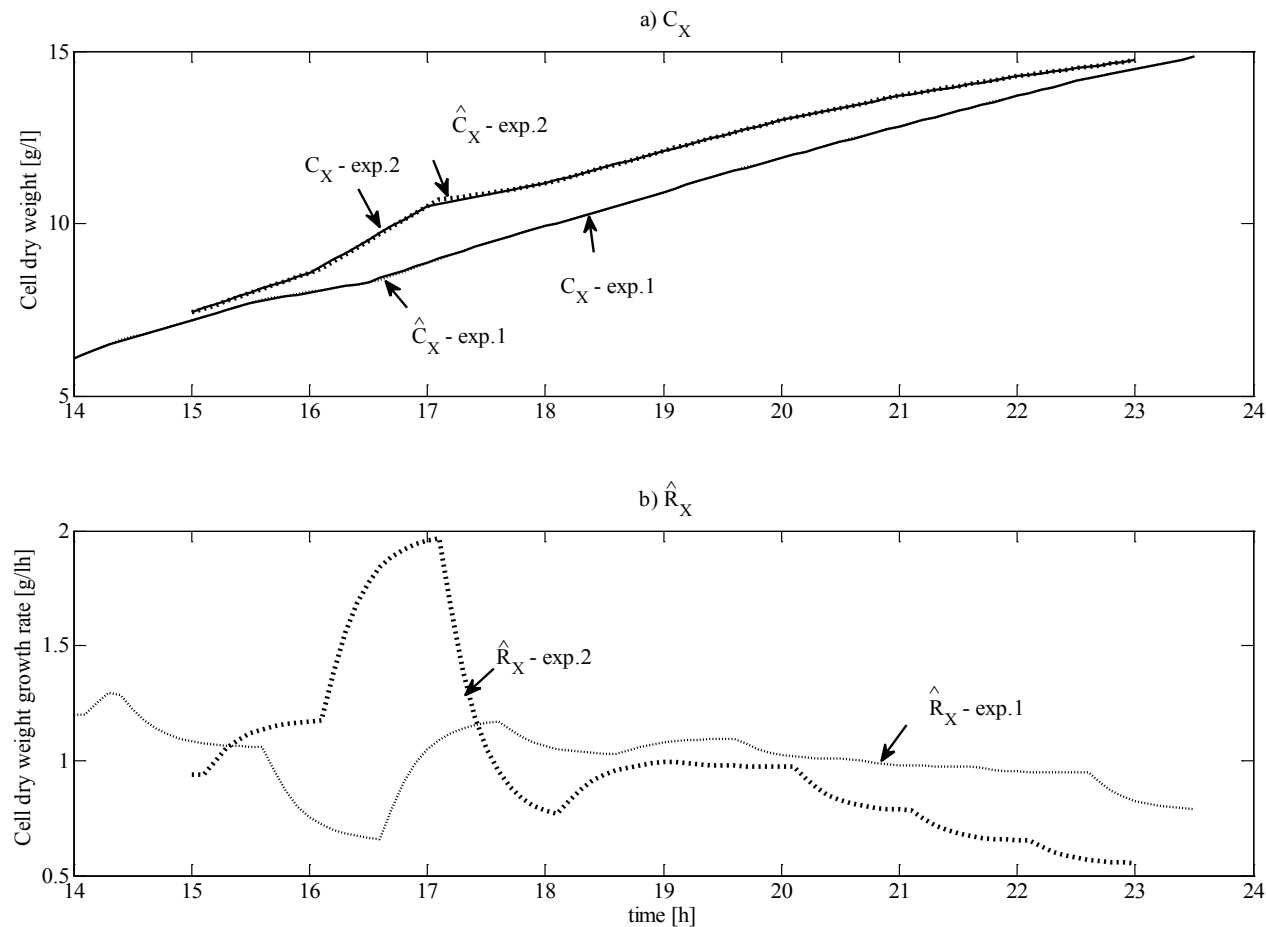
Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на

Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013,  
Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз

*Инвестира във вашето бъдеще!*



Европейски съюз



Резултати от SS1 за двата експеримента: а) сравнение между измерени (непрекъснатата линия) и оценени стойности (пунктирна линия) на сухо клетъчно тегло ; б) оценки на скоростта на изменение на сухо клетъчно тегло.





# Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на

Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013,  
Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз

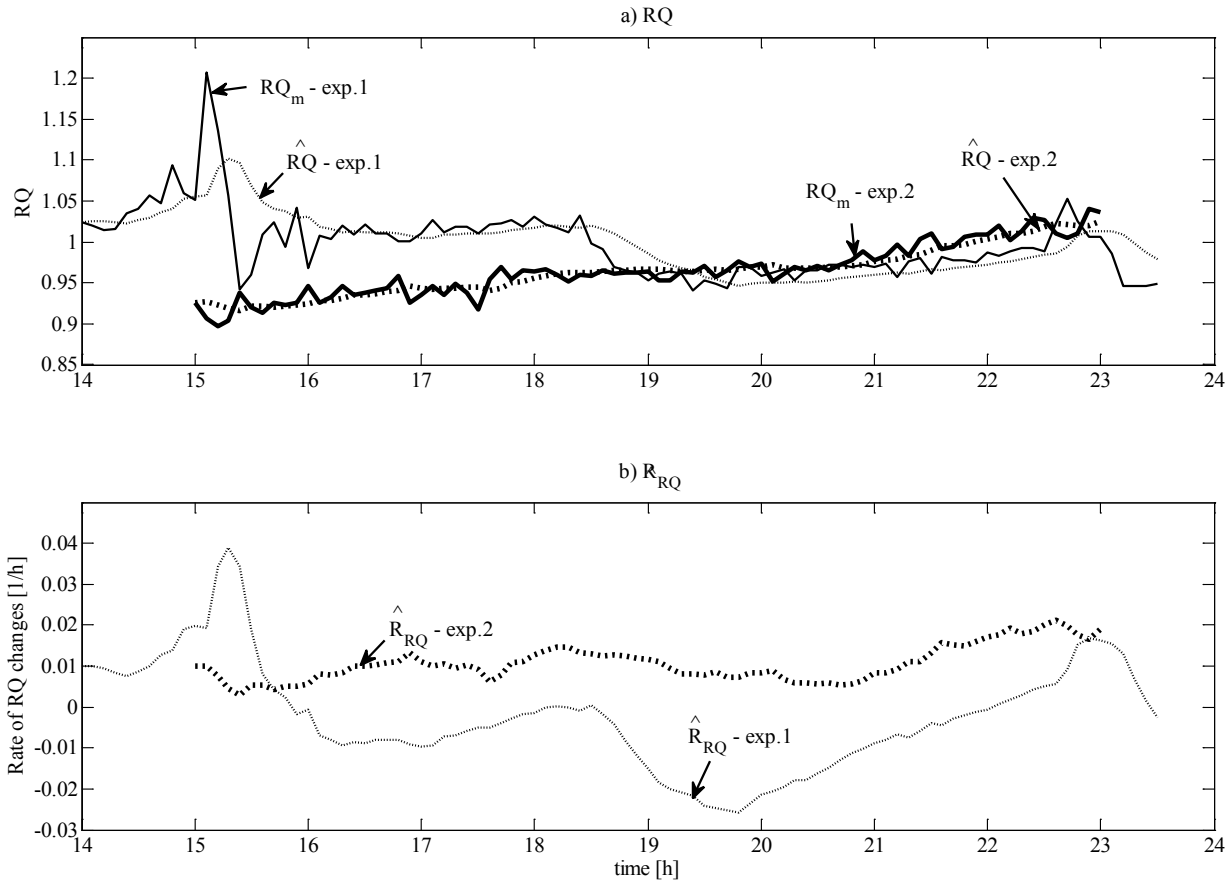
*Инвестира във вашето бъдеще!*



Европейски съюз



Европейски социален фонд

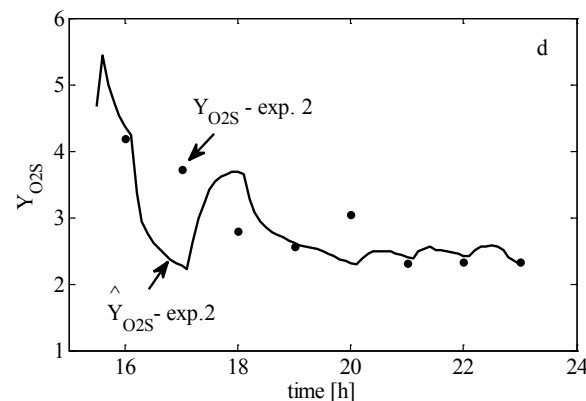
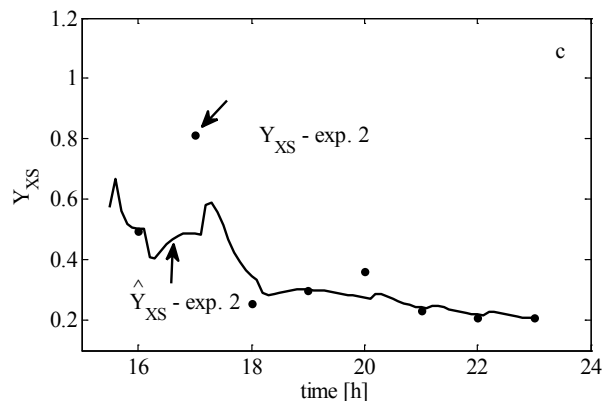
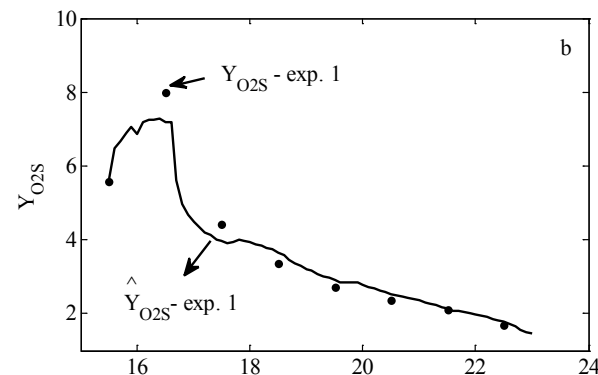
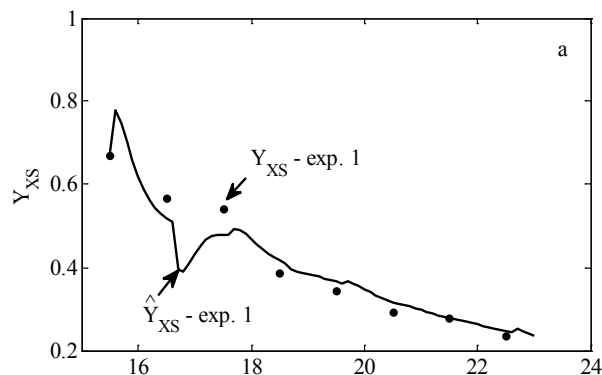


Резултати от SS2 за двата експеримента: а) сравнение между измерени (непрекъснатата линия) и оценени стойности (пунктирна линия) на коефициента на дишане, б) б) оценки на скоростта на изменение на коефициента на дишане



Европейски съюз

Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на  
Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013,  
Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз  
*Инвестира във вашето бъдеще!*



Резултати от SS3 за двата експеримента: а) и б): сравнение между измерени (непрекъснатата линия) и оценени стойности (пунктир) на  $Y_{XS}$  and  $Y_{O2S}$  за експеримент 1; с) и д): верификация на настройката на SS3 на базата на данни от експеримент 2



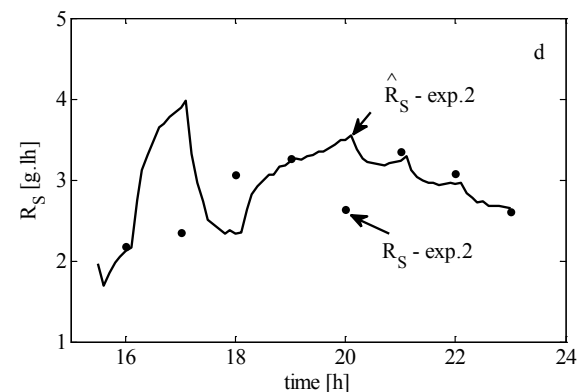
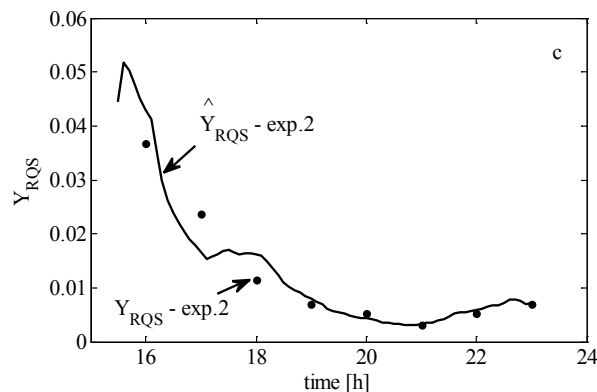
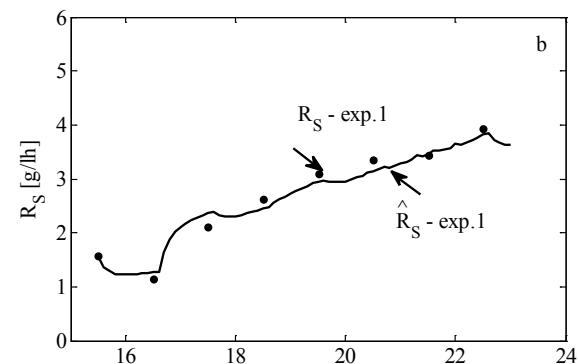
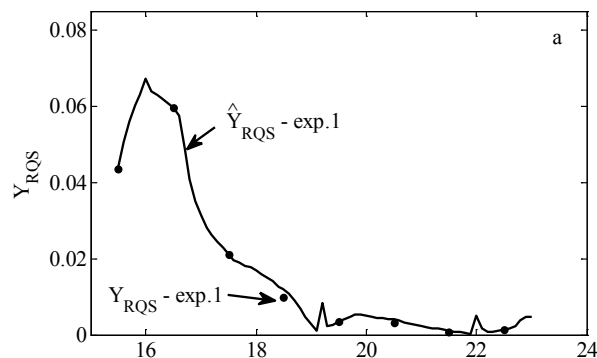
Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на

Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013,  
Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз

*Инвестира във вашето бъдеще!*



Европейски съюз



Резултати от SS3 за двата експеримента: а) и б): сравнение между измерени (непрекъснатата линия) и оценени стойности (пунктир) на  $Y_{RQS}$  и  $R_S$  за експеримент 1; в) и г): верификация на настройката на SS3 на базата на данни от експеримент 2





Европейски съюз

Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на  
Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013,  
Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз  
*Инвестира във вашето бъдеще!*



Европейски социален фонд

## ЛИТЕРАТУРА

### Монография и учебник

Ignatova M., V. Lyubenova. (2011). Control of biotechnological processes - new formalization of kinetics: Theoretical aspects and applications. LAP LAMBERT Academic Publishing, GmbH & Co. Saarbrücken Germany, ISBN-10: 3844326235, ISBN-13: 978-3844326239, 120 pages.

Kostov, G., M. Ignatova, M. Angelov, P. Koprinkova– Hristova, V. Lyubenova, S. Popova (2012). Kinetics and Control of Bioprocesses, (in Bulgarian) , ISBN 978-954-9774-30-6, Agency D 2012, 285 p.

### Статии в списания с IF

Biotechnology Bioengineering

Comptes rendus de l' academie bulgare des sciences



Европейски съюз

Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на  
Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013,  
Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз  
*Инвестира във вашето бъдеще!*



## **Доклади на международни конференции**

IFAC Workshop Dynamics and Control in Agriculture and Food Processing, 2012, Plovdiv

WSEAS International Conference on Industrial and Manufacturing Technologies, Athens 2013

15<sup>th</sup> European congress on biotechnology, 23-26 September, Istanbul Turkey, 2012

European Control Conference , 2012, Paris, France

DFG grant NE 1360/3-1 and Bulgarian National Fund “Scientific Researches” under contract No DTK – 02/27/17.12.2009



Европейски съюз

Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на  
Оперативна Програма „Развитие на Човешките Ресурси” 2007 – 2013,  
Съфинансиран от Европейския Социален Фонд на Европейския Съюз  
*Инвестира във вашето бъдеще!*



**Благодаря за вниманието!**