



Европейски съюз



Теоритична подготовка на тема:

МОДЕЛИРАНЕ И УПРАВЛЕНИЕ НА БИОТЕХНОЛОГИЧНИ ПРОЦЕСИ

по Проект № BG051PO001-3.3.06-0002 на тема:
**“ПОВИШАВАНЕ НА ЕФЕКТИВНОСТТА И КАЧЕСТВОТО
НА ОБУЧЕНИЕ И НА НАУЧНИЯ ПОТЕНЦИАЛ В
ОБЛАСТТА НА СИСТЕМНОТО ИНЖЕНЕРСТВО И
РОБОТИКАТА”**

Проф. д-р Мая Игнатова, Доц. д-р Велислава Любенова

София, 29-30 октомври 2013



Европейски съюз



Европейски социален фонд

ПРОБЛЕМИ ПРИ МОНИТОРИГА И УПРАВЛЕНИЕТО НА БТП

За да се управлява даден процес е необходимо да се разполага с информация за неговото развитие, с цел да се внесе или отнеме енергия или материал точно когато трябва и точно колкото трябва за постигане на максимална ефективност на даденото производство. Това е известно на всеки специалист по автоматизация.

В какво се състои трудността тази максима да бъде приложена при биотехнологичните процеси. За разлика от технологичните производства, тук става въпрос за мониторинг и управление на жизнените функции на микроорганизми, т.е. трябва да се следи нарастването на тяхната популация и нивата на нейното развитие. Трябва да може да бъде идентифицирана тази фаза от жизнения им цикъл, при която те са в “най-добрата си форма” да продуцират интересувания ни продукт на техния метаболизъм. Следващата стъпка е да се задържи това състояние на културата колкото е възможно по-дълго, за да се получи максимално количество от целевия продукт. Тук трябва да се отбележат следните особености: като живи организми, бактериите и микроорганизмите рядко повтарят развитието си, независимо, че са поставяни при едни и същи физико-химични условия. Това налага он-лайн следене на основните променливи и параметри по време на всеки експеримент. За по-голяма част от тях не съществуват надеждни хардуерни устройства (сензори) на достъпни цени. На практика, лабораториите и някои промишлени производства разполагат със сензори за следене на концентрациите на основни субстрати в биореакторите (най-широко разпространение имат глюкомерите), или някои продукти на метаболизма – основно могат да се измерват различни видове алкохоли. За някои от основните променливи на тези процеси (биомаса и др) обаче, информацията се получава чрез лабораторни анализи, което твърде много забавя подаването на управляващо въздействие към процеса. В действителност, съществуват методи за синтез на софтуерни сензори за концентрацията на биомаса, но отново възниква проблемът за оценка на кинетиката на развитие на самата популация и най-вече се затруднява определянето на физиологичното ѝ състояние. В действителност количеството клетки в реактора (концентрацията на биомаса) не винаги носи информация за нивото на развитие на културата. Необходимо е да се потърсят други начин за определяне на състоянието на микроорганизмите. Освен това, при достигане на желаното физиологично състояние то трябва да бъде поддържано така, че да се гарантира устойчиво развитие на културата в това състояние.



Европейски съюз



ПРОБЛЕМИ ПРИ УПРАВЛЕНИЕ НА БИОТЕХНОЛОГИЧНИ ПРОЦЕСИ

Основните проблеми при управлението на биотехнологичните процеси могат да се обобщят както следва :

- БТП са нестационарни и нелинейни;
 - Слаба повтаряемост на експериментите;
 - Липса на сензори за измерване на основните биологични променливи и параметри в реално време;
 - Значителна неточност на биотехнологичните модели, описващи динамиката;
 - Бавна реакция след прилагане външни въздействия.
-



Европейски съюз



ИЗВЕЖДАНЕ НА ОБОБЩЕН ДИНАМИЧЕН МОДЕЛ НА БИОРАКТОРА

Подходът на *Обобщения динамичен модел* (ОДМ) е предложен от Г. Бастен и Д. Дошен и позволява да се изведе динамичен модел на биотехнологичния процес, който се осъществява в реактор с разбъркване.

Обобщеният динамичен модел се извежда от най-простото описание на процеса – схемата на реакции. Този начин на описание е взимстван от химията и дава ясна представа за развитието на процеса, но не може да бъде използван за изследване на динамиката му. Изведеният ОДМ описва динамиката на променливи на състоянието, т. е. компоненти или техните концентрации в течната фаза на биореактора. След като схемата на реактите е окончателно избрана, извеждането на модела става почти автоматично следвайки следните правила:

Нека схемата на реакции включва N компонента, като всеки един е означен с ξ_i ($i=1, \dots, N$) и M реакции означени с φ_j ($j=1, \dots, M$)

Динамиката на концентрацията на всяка от компонентите ξ_i може да бъде описана с диференциално уравнение от вида:

$$\frac{d\xi_i}{dt} = \sum_{j \approx i} (\pm) k_{ij} \varphi_j - D\xi_i - Q_i - F_i \quad (3.1)$$

Означението се отнася за суми при реакциите с индекс j , които включват компонент с индекс i .

Коефициентите са позитивни константи – бездимензионни икономически коефициенти. Знакът „-“, минус се поставя, когато компонентата ξ_i е реактант, т.е. когато тя се появява в лявата част на схемата на реакциите и се поставя знак плюс „+“, когато ξ_i е продукт от реакцията и се появява в дясната част на схемата на реакциите.

Q_i е скоростта на излизащата от биореактора маса на компонентата ξ_i във формата на газ.

F_i е скоростта на подхранването с компонентата ξ_i изразено като маса външен субстрат въвеждан в реактора.



Европейски съюз



Извеждане на обобщен динамичен модел на биореактора

Имайки предвид горните извеждания, динамиката на биотехнологичния процес може да се представи със следният нелинеен модел в пространството на състоянието:

$$\frac{d\xi}{dt} = K\varphi(\xi, t) - D\xi - Q + F \quad (3.2)$$

където

$\xi^T = [\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_N]$ е вектор на променливите на състоянието;

$\varphi^T = [\varphi_1, \varphi_2, \dots, \varphi_M]$ – вектор на кинетичните реакции;

$Q^T = [Q_1, Q_2, \dots, Q_N]$ – вектор на изходящите от биореактора газове;

$F^T = [F_1, F_2, \dots, F_N]$ – вектор на скоростите на подхранване;

$K = [K_{ij}]$: NxM матрица от *постоянните* икономически коефициенти с елементи $K_{ij} = (\pm)k_{ij}$.

D – скорост на разреждане.

Моделът (3.2) съдържа два основни члена. Първият описва кинетиката на биотехнологичните и микробиологичните реакции, включени в процеса. Вторият описва транспортната динамика на компоненти влизащи и/или излизащи от биореактора. По този начин моделът (3.2) представя в компактна форма двете основни физически явления (кинетика и транспортна динамика), които са взаимно свързани. В повечето случаи кинетиката е неизвестна, докато транспортната динамика е известна.

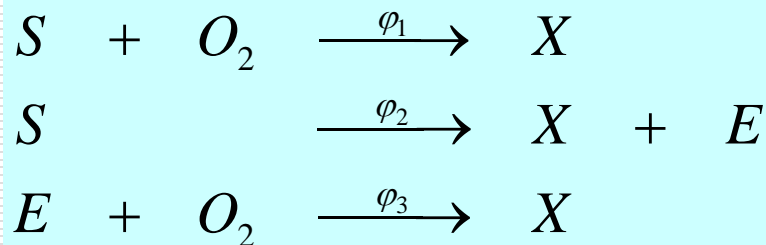
Подходът на ОДМ е бърз и удобен начин за извеждане на модели на биотехнологични процеси и позволява да се прилагат методи от добре развитата теория на автоматичното управление при биотехнологичните процеси. Тези модели са известни още като *модели за управление* или *операционни модели*.



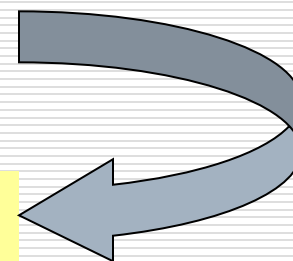
Европейски съюз



Извеждане на обобщен динамичен модел на биореактора



$$\frac{d\xi}{dt} = \sum_{j \approx i} (\pm) k_{ij} \varphi_j - D\xi + F_i - Q_i$$



ξ - компонента i в течната фаза на биореактора;

k – икономически коефициент: (+) ако компонентата е продукт; (-) ако компонентата е субстрат

φ - скорост на реакцията j ;

D – скорост на разреждане

F – подхранване с компонента ξ_i ;

Q – скорост на извеждане на компонентата ξ_i от биореактора в газова форма.

Обобщен динамичен модел

Кинетика на процеса Транспортна динамика

$$d\xi/dt = K\varphi - D\xi + F - Q$$

The equation is presented on a yellow background. The term $K\varphi$ is circled in black and labeled 'Кинетика на процеса'. The term $-D\xi$ is circled in black and labeled 'Транспортна динамика'.

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

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

Трансформации и/или опростявания на Обобщен Динамичен Модел

Моделиране на скоростите на реакции

Скоростите на реакции, $\varphi(\xi, t)$, обикновено са много сложни функции на условията на култивиране и променливите на процеса (ξ). Както ще бъде показано по-долу с примери на неструктурни модели на конкретни процеси, извеждането на тези функции е труден процес, свързан с интензивни експериментални изследвания. За случаите, когато φ е пропорционална на специфичната скорост на растежа на биомасата, μ , съществуват редица възможни модели, наречени елементарни кинетични зависимости, част от които биха могли да се намерят на много места в специализираната литература. В този раздел ще бъде показан един унифициран (но не опростен) начин за моделиране на скоростите на реакциите, който важи за всички случаи от биотехнологичната практика. Тази унификация се основава на следния известен факт: *една реакция може да бъде осъществена тогава и само тогава, когато са на лице всички необходими за реализирането ѝ реактанти (променливите на процеса, които са в лявата част на схемата на реакциите)*. Казано с други думи, скоростта на реакцията ще бъде нула, ако концентрацията на един (който и да е) от реактантите ѝ стане равна на нула. Математически това може да се даде със следния израз:

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

$$0 \leq \alpha_j(\xi, t) \leq \alpha_{max}$$



Европейски съюз



Трансформации и/или опростявания на Обобщен Динамичен Модел Моделиране на скоростите на реакции

Означението показва, че умножението (Π) има предвид компонентите с индекс n , които са реагенти в реакцията j . Тук се имат предвид и автокаталитичните реакции. Биомасата, която в редица редица случаи се намира в дясната част на схемата на реакциите трябва да бъде включена в производението като реагент, тъй като без наличие на биомаса дадена реакция не може да бъде осъществена.

$\alpha_j(\xi, t)$ се нарича специфична скорост на реакцията. От казаното до тук може да се дефинират векторът и матрицата по следния начин:

$$\alpha^T = [\alpha_1 \dots \alpha_M] \quad (3.4)$$

$$H(\xi) = \text{diag} \left(\prod_{j=1 \dots M} \xi_n \right)_{n \approx j}$$

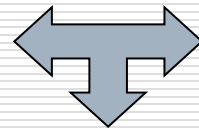
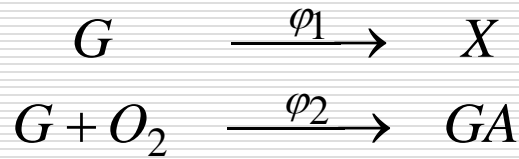
където “diag” означава диагонална матрица. Предвид въведените означения, обобщеният динамичен модел може да бъде представен по следния начин:

$$\frac{d\xi}{dt} = KH(\xi)\alpha - D\xi - Q(\xi) + F \quad (3.5)$$

Трансформации и/или опростявания на Обобщен Динамичен Модел Моделиране на скоростите на реакции

Неструктурният модел и обобщеният динамичен модел могат да се изведат от схемата на реакциите и в случаите на по-елементарни процеси те много си приличат. Най-съществената разлика между двата вида модели се състои в моделирането на скоростите на реакции. Връзката между двата вида на представяне на скоростите на реакции ще бъде демонстрирана по-долу. Предполагаме, че в неструктурния модел на даден процес скоростта на растеж на биомасата е представена с модела на Моно. Според казаното по-горе биомасата, X , и субстратът, G , се представят като произведение, а кинетични коефициенти (в сивото поле) се обединяват в един нестационарен кинетичен параметър $\alpha(t)$, който в повечето от случаите е неизвестен. По този начин неизвестната информация за кинетичния член може да бъде ограничена, като се вземат предвид он-лайн измерванията на някои от променливите на състоянието.

Трансформации и/или опростявания на Обобщен Динамичен Модел - Моделиране на скоростите на реакции



$$d\xi / dt = K\varphi$$

$$\varphi(\xi) = H(\xi)\alpha(t)$$

Известни функции

$$H = \begin{bmatrix} GX & 0 \\ 0 & GO_2 \end{bmatrix}$$

Неизвестни функции

$$\alpha(t)$$

Измервани променливи

$$\varphi = \mu X = (\mu^* G / K_s + G) X = GX \alpha(t)$$

Неизвестни параметри



Европейски съюз



Сравнение между два динамични модела на процес за получаванена глюконова киселина

Обобщен динамичен модел

$$\frac{dX}{dt} = \varphi_1;$$

$$\frac{dG}{dt} = -k_{21}\varphi_1 - k_{22}\varphi_2$$

$$\frac{dO_2}{dt} = K_L a (O_2^* - O_2) - k_{32}\varphi_2;$$

$$\frac{dGA}{dt} = \varphi_2;$$

Неструктурен модел

$$\frac{dX}{dt} = \mu_{max} X \frac{k - X}{k};$$

$$\frac{dG}{dt} = -\mu_{max} X \frac{k - X}{k} - \mu_P \frac{(k_P - GA)}{k_P};$$

$$\frac{dO_2}{dt} = K_L a (O_2^* - O_2) - 0.5\mu_P \frac{(k_P - GA)}{k_P}$$

$$\frac{dGA}{dt} = \mu_P GA \frac{(k_P - GA)}{k_P};$$



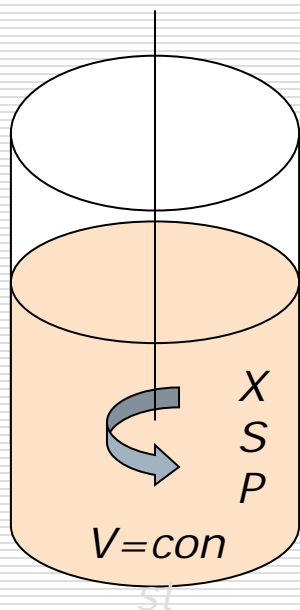
Европейски съюз



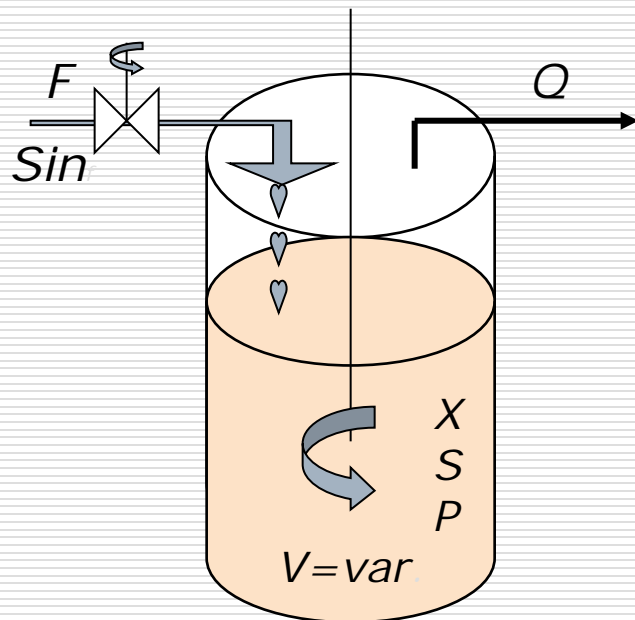
Европейски социален фонд

Методи на култивиране

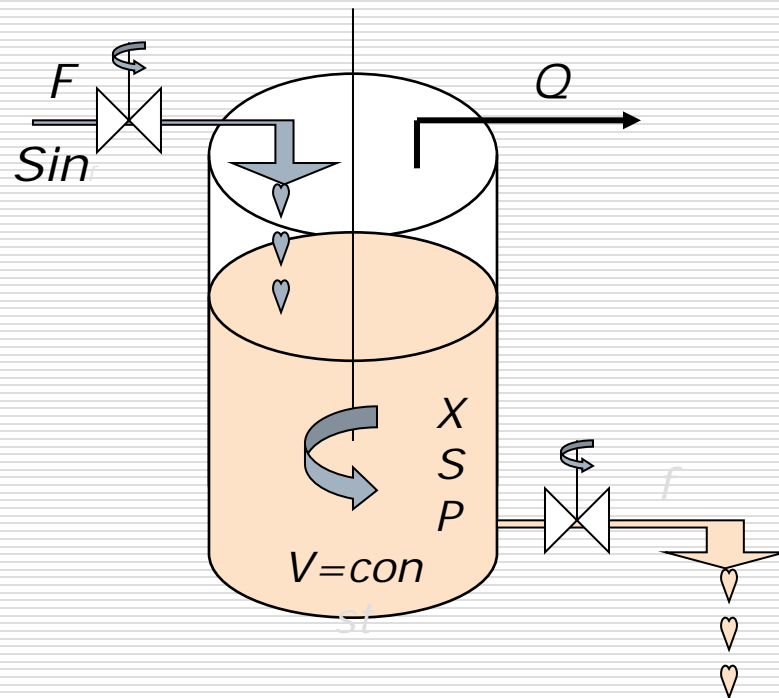
Периодичен



Периодичен с
подхранване



Непрекъснат





Европейски съюз



Европейски социален фонд

Ролята на експертите за решаване на задачите за управление



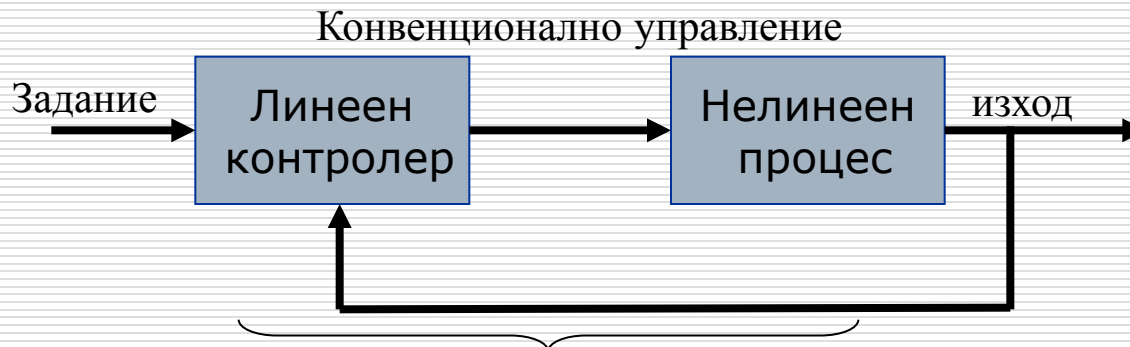


Европейски съюз

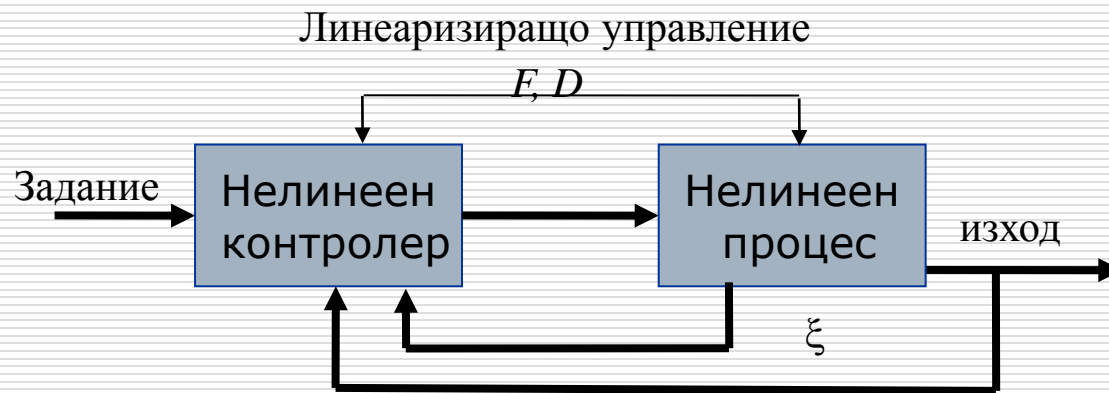


Европейски социален фонд

Конвенционална и линеаризираща системи за управление

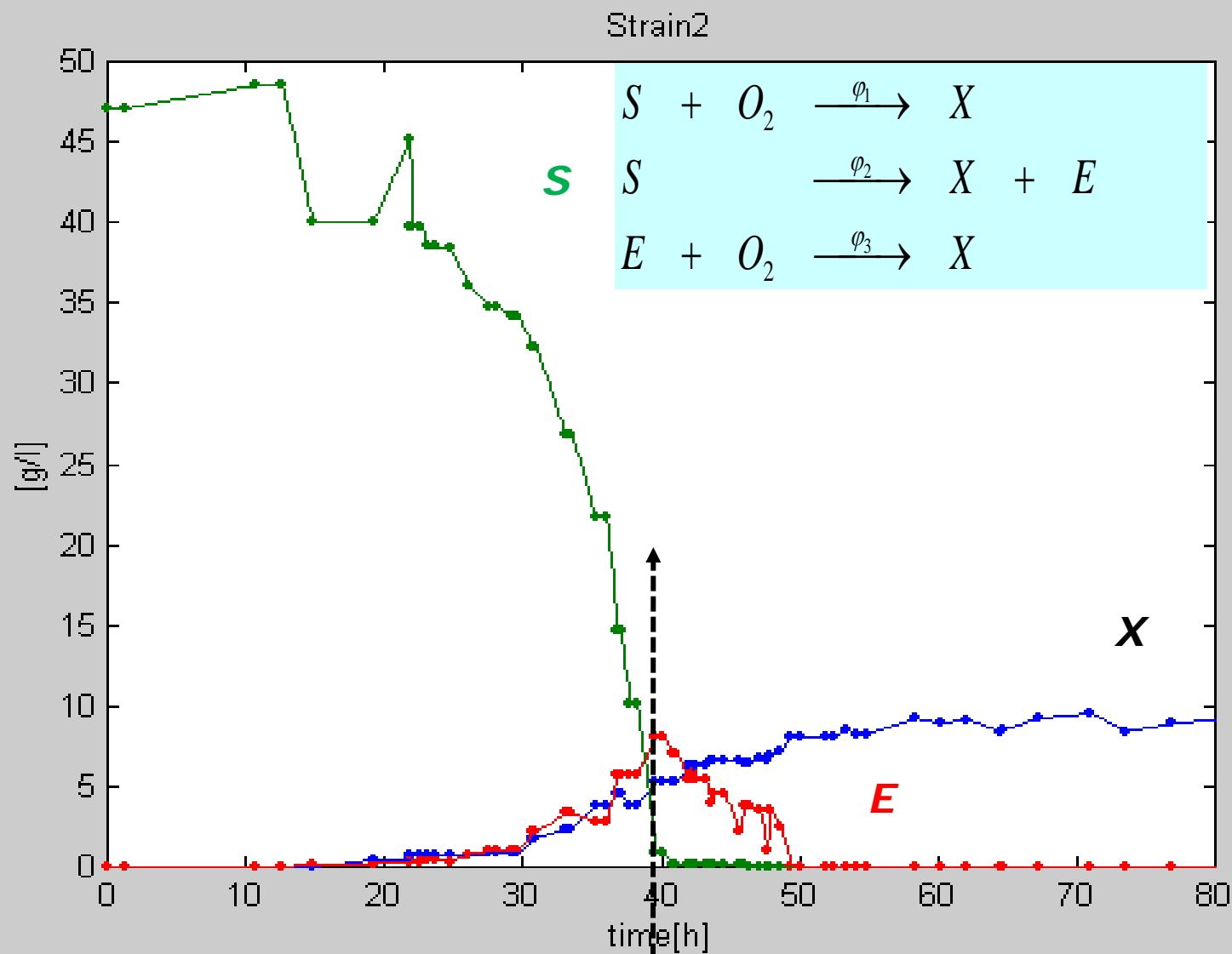


Нелинейна система



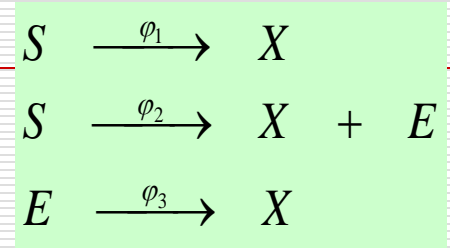
Линейна система

Експериментални данни от периодичен ферментационен процес на хлебна мая



Синтез на адаптивно линеаризиращо управление на непрекъснат процес

Схема на реакциите



Реферативен модел за грешката от управлението

$$\frac{d(E^* - E)}{dt} + \lambda(E^* - E) = 0$$

$$\frac{dE^*}{dt} = 0$$

$$\lambda(E^* - E) = \frac{dE}{dt}$$

Обобщен динамичен модел

$$\begin{array}{l}
 \frac{dX}{dt} = \varphi_1 + \varphi_2 + \varphi_3 - DX \\
 \frac{dS}{dt} = -k_1\varphi_1 - k_2\varphi_2 - D(S - S_f) \\
 \frac{dE}{dt} = k_3\varphi_2 - k_4\varphi_3 - DE
 \end{array}$$

Вход (D)/Изход (E)

$$D = \frac{-\lambda(E^* - E) + k_3\varphi_2 - k_4\varphi_3}{E}$$



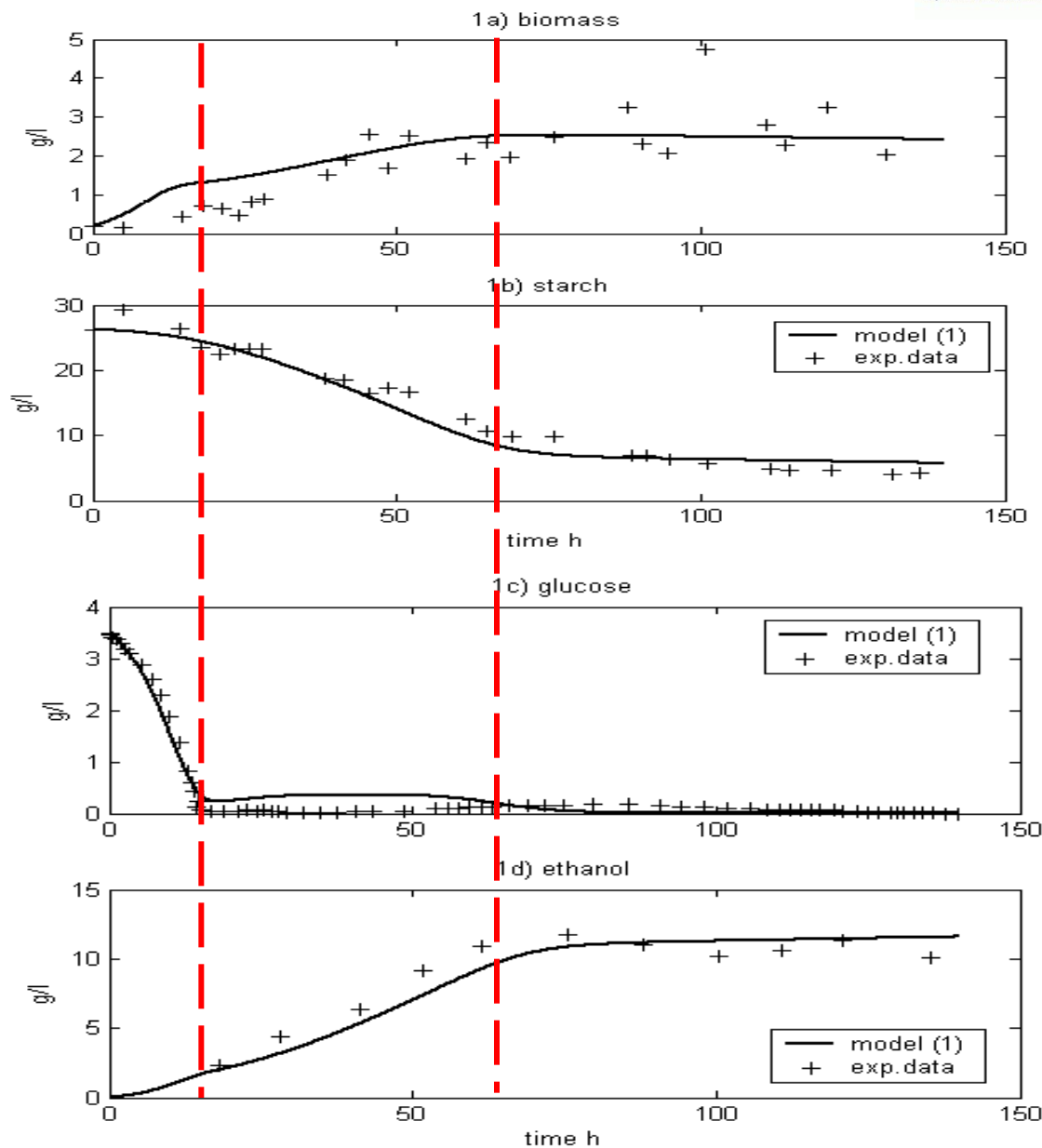
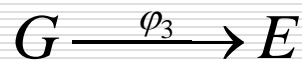
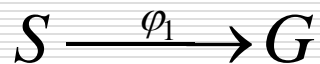
Европейски съюз

Едновременна захарификация и ферментация на скорбяла до етанол – експериментални данни от периодичен процес



Европейски социален фонд

Схема на реакциите

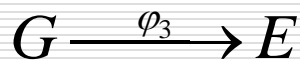
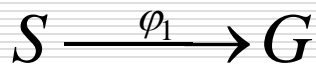


Едновременна захарификация и ферментация на скорбяла до етанол – експериментални данни от периодичен процес

S. cerevisiae YPB– G рекомбинантен щам


Динамично уравнение за глюкозата

Схема на реакциите

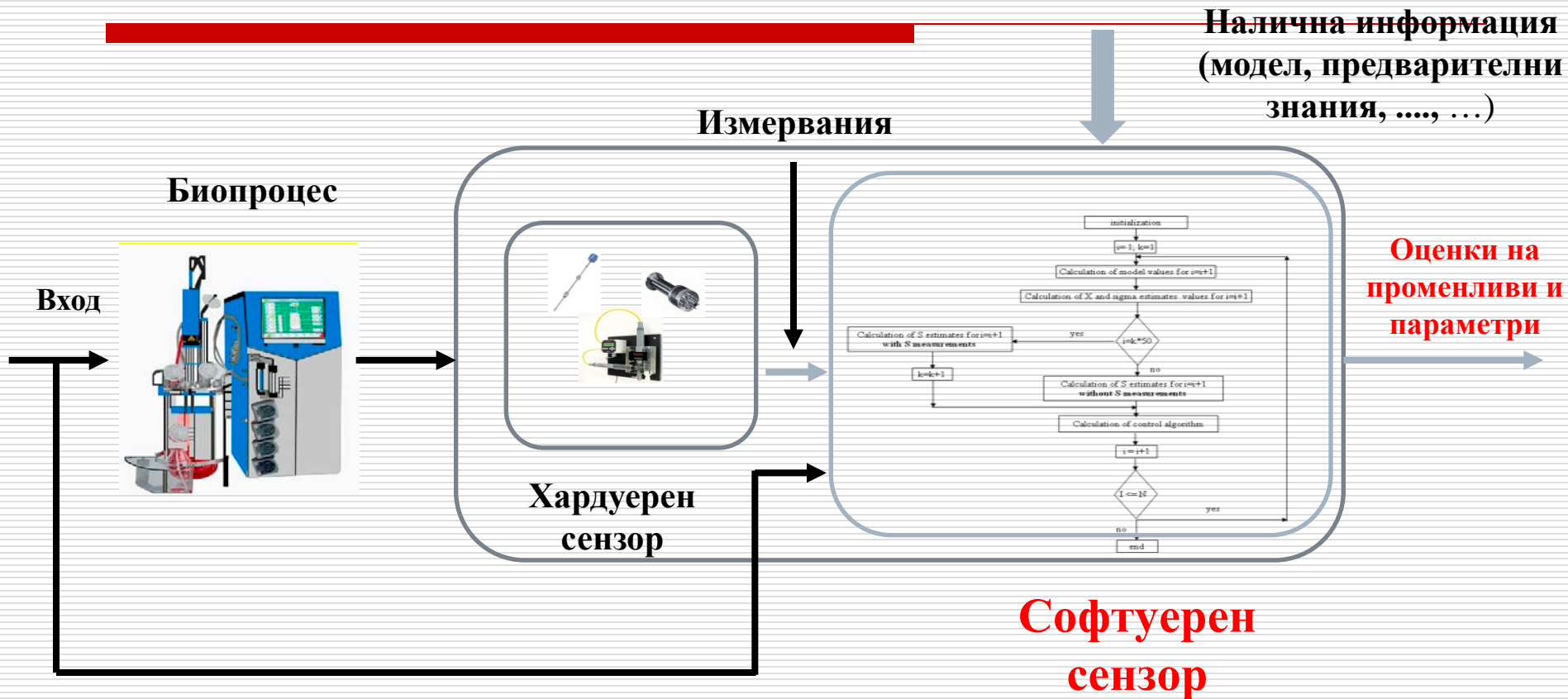


Подхранване със скорбярае

$$\frac{dG}{dt} = \overset{\Phi_1}{k_1\varphi_1} - \overset{\Phi_2}{k_2\varphi_2} - k_3\varphi_3 - \frac{F}{V}G$$

$$F = \frac{(\Phi_1 - \Phi_2)V}{G}$$


ПОНЯТИЕ ЗА СОФТУЕРЕН СЕНЗОР



Обобщен динамичен модел

Кинетика на процеса Транспортна динамика

$$d\xi/dt = K\varphi - D\xi + F - Q$$

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

Формализация на кинетиката

*Подход на
Bastin and Dochain*

$K\varphi(t)$ – 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.

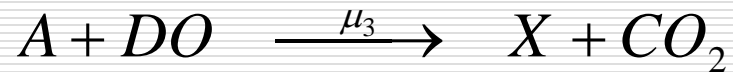
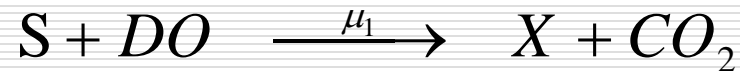
➤ **Първи вариант** - $\phi(t)$ е разглеждан като непознат нестационарен параметър

➤ **Втори вариант** - $K(t)$ и $\varphi(t)$ - непознати нестационарни параметри

Частично адаптивни наблюдатели



Оценяване на биомасата и три специфични скорости на растеж на периодична с подхранване ферментация на рекомбинантен щам recombinant E.coli



Частично адаптивни наблюдатели

$$\xi = \begin{bmatrix} X \\ S \\ A \\ O \\ C \end{bmatrix} \quad \mathbf{K} = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 \\ -k_1 & -k_2 & 0 \\ 0 & k_3 & -k_4 \\ -k_5 & 0 & -k_6 \\ k_7 & k_8 & k_9 \end{bmatrix} \quad \mathbf{F} = \begin{bmatrix} 0 \\ DS_{in1} \\ 0 \\ OTR \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$\mathbf{Q} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ CTR \end{bmatrix} \quad \mathbf{r}(\xi) = \begin{bmatrix} \mu_1 X \\ \mu_2 X \\ \mu_3 X \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} R_1 \\ R_2 \\ R_3 \end{bmatrix} \quad \frac{dW}{dt} = F_{in}$$

$$D = \frac{F_{in}}{W}$$



Частично адаптивни наблюдатели

I модел, описващ оксидативно-ферментативния етап на процеса

$$\frac{dS}{dt} = -k_1\varphi_1 - k_2\varphi_2 - DS + DS_{in}$$

$$\frac{dA}{dt} = k_3\varphi_2 - DA$$

$$\frac{dX}{dt} = \varphi_1 + \varphi_2 - mX - DX$$

if $q_s > q_{scr}$

II модел, описващ оксидативния етап на процеса

$$\frac{dS}{dt} = -k_1\varphi_1 - k_2\varphi_2 - DS + DS_{in}$$

$$\frac{dA}{dt} = -k_4\varphi_3 - DA$$

$$\frac{dX}{dt} = \varphi_1 + \varphi_3 - mX - DX$$

if $q_s \leq q_{scr}$

Синтез на оценител и наблюдател на оксидативно-ферментативния етап на процеса

$$\frac{d\hat{A}}{dt} = k_3 \hat{\varphi}_2 - DA_m + C_{1a}(A_m - \hat{A})$$

$$\frac{d\hat{\varphi}_2}{dt} = C_{2a}(A_m - \hat{A})$$

$$\frac{d\hat{S}}{dt} = -k_1(\hat{X} - \hat{\alpha}) - k_2 \varphi_{2m} - DS_m + DS_{in} + C_{1s}(S_m - \hat{S})$$

$$\alpha = X - \varphi_1$$

$$\frac{d\hat{X}}{dt} = \hat{X} - \hat{\alpha} - \varphi_{2m} - m\hat{X} - D\hat{X} + C_{2s}(S_m - \hat{S})$$

$$\frac{d\hat{\alpha}}{dt} = C_{3s}(S_m - \hat{S})$$

$$\hat{\varphi}_1 = \hat{X} - \hat{\alpha}$$

Синтез на оценител и наблюдател на оксидативния етап на процеса

$$\frac{d\hat{A}}{dt} = -k_4\hat{\varphi}_3 - DA_m + C_{1a}(A_m - \hat{A})$$

$$\frac{d\hat{\varphi}_3}{dt} = C_{2a}(A_m - \hat{A})$$

$$\frac{d\hat{S}}{dt} = -k_1(\hat{X} - \hat{\alpha}) - k_2\varphi_{2m} - DS_m + DS_{in} + C_{1s}(S_m - \hat{S})$$

$$\alpha = X - \varphi_1$$

$$\frac{d\hat{X}}{dt} = \hat{X} - \hat{\alpha} + \varphi_{2m} - m\hat{X} - D\hat{X} + C_{2s}(S_m - \hat{S})$$

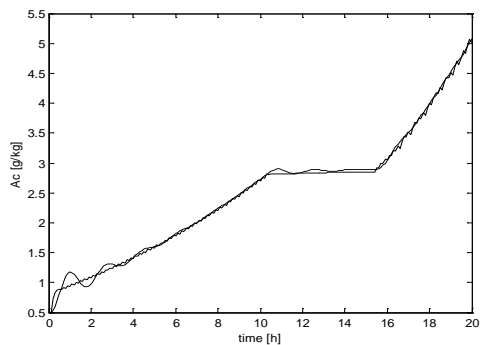
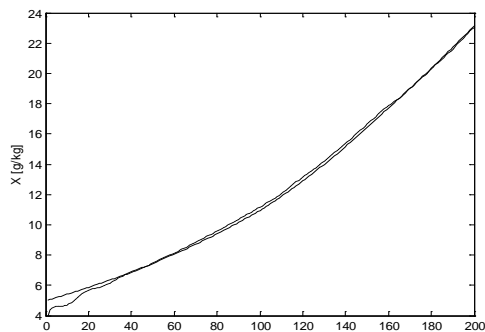
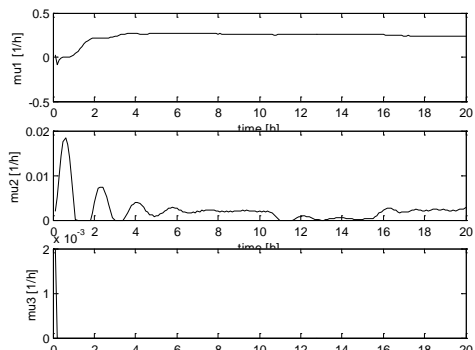
$$\frac{d\hat{\alpha}}{dt} = C_{3s}(S_m - \hat{S})$$

$$\hat{\varphi}_1 = \hat{X} - \hat{\alpha}$$

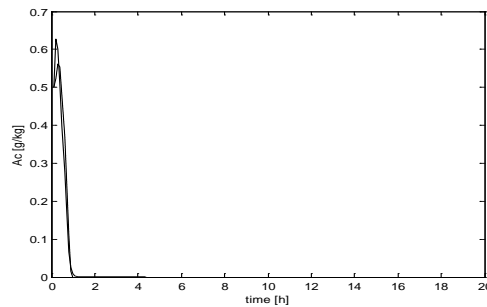
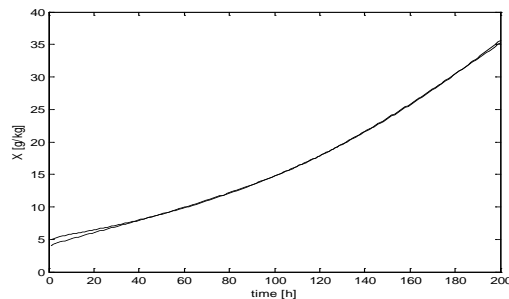
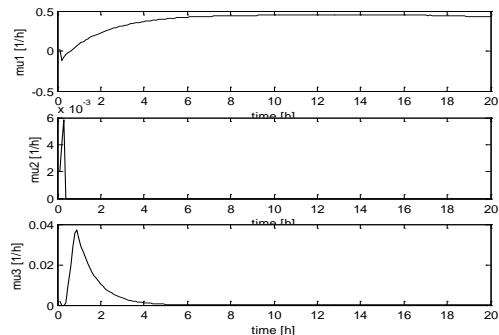


Европейски съюз

Частично адаптивни наблюдатели



$$q_{cr} = 0.2$$



$$q_{cr} = 0.5$$



Европейски съюз



Европейски социален фонд

ПЪРВИ ВАРИАНТ НА ФОРМАЛИЗАЦИЯ НА КИНЕТИКАТА

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

ОБОБЩЕН ОЦЕНИТЕЛ НА КИНЕТИКАТА

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

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

ξ_{mm} – измерим метаболит

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

D – скорост на разреждане

F – скорост на подаване на субстрат

ω и γ - параметри за настройка на оценителя



Европейски съюз

ПРОЦЕДУРА ЗА ОПТИМАЛНА НАСТРОЙКА



Европейски социален фонд

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

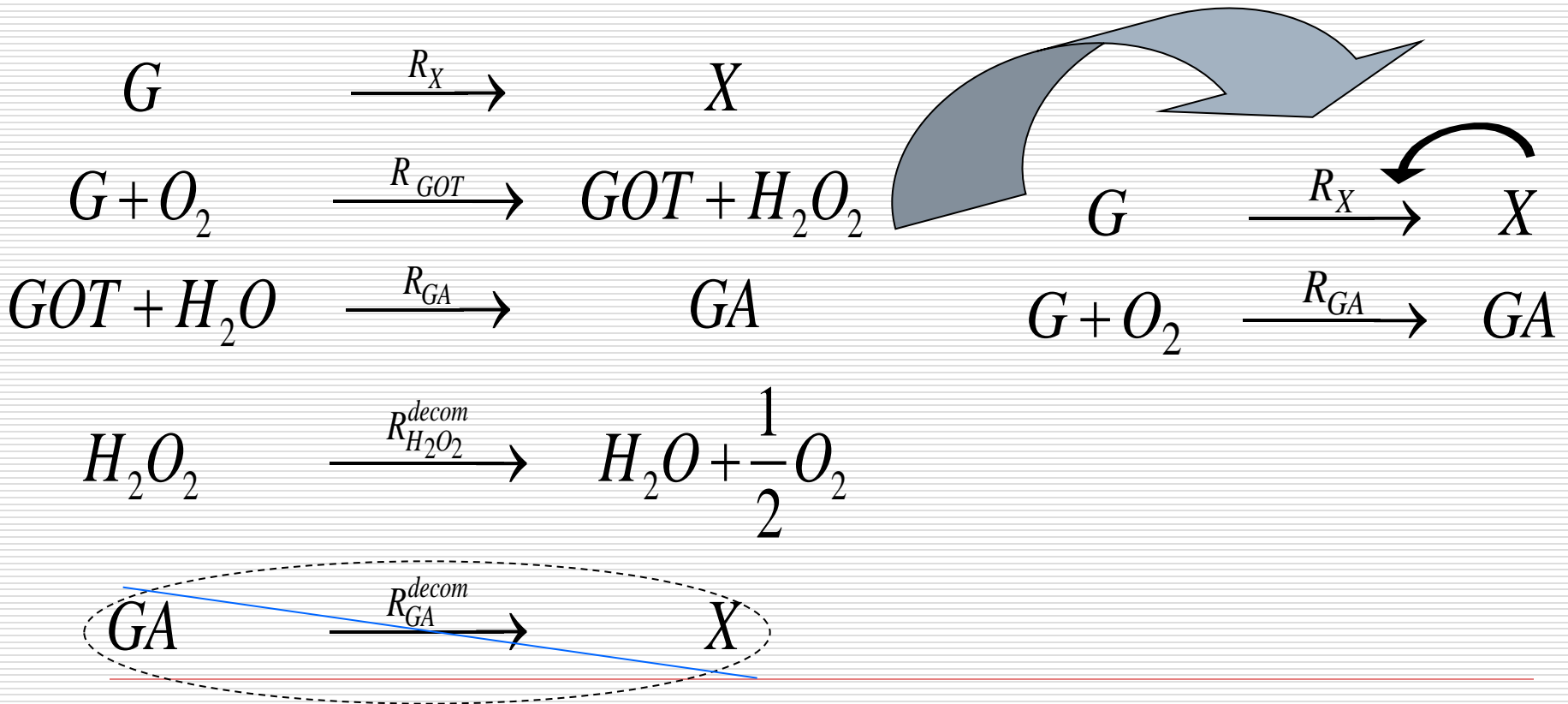
$$\omega_{\text{opt}} = 2\zeta \sqrt{\frac{m_1}{m_2}}$$

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

Пример 1

Управление на процеса на получаване на ГЛЮКОНОВА КИСЕЛИНА

СХЕМА НА РЕАКЦИИТЕ



Пример 1

Управление на процеса на получаване на ГЛУКОНОВА КИСЕЛИНА

МОДЕЛ ЗА УПРАВЛЕНИЕ

$$dG/dt = \underbrace{-k_1\phi_1 - k_2\phi_2}_{\text{Кинетика на субстрата}} - \underbrace{D}_{\text{Управление}} (G - G_{in})$$

Кинетика на субстрата

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

Пример 1

Управление на процеса на получаване на ГЛУКОНОВА КИСЕЛИНА

Оценител на скоростта на консумация на субстрат

$$\frac{d\hat{G}}{dt} = \hat{\phi} - DG_m + DG_{in\ m} + \omega(G_m - \hat{G})$$

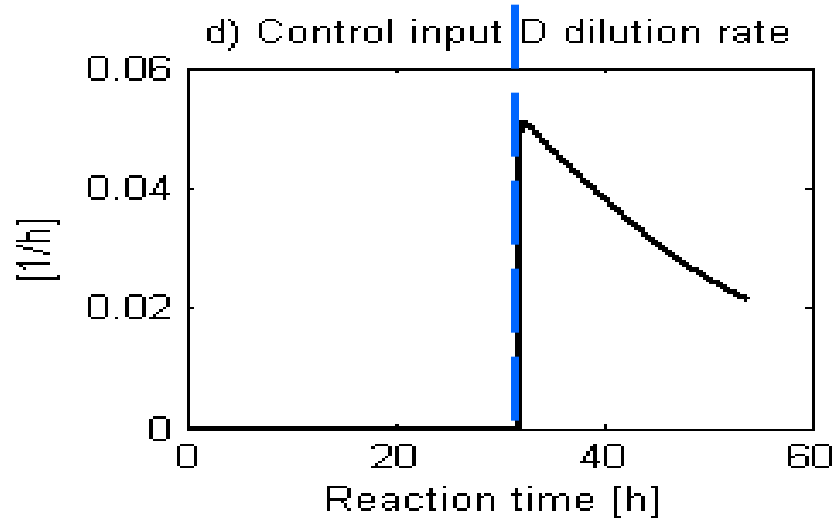
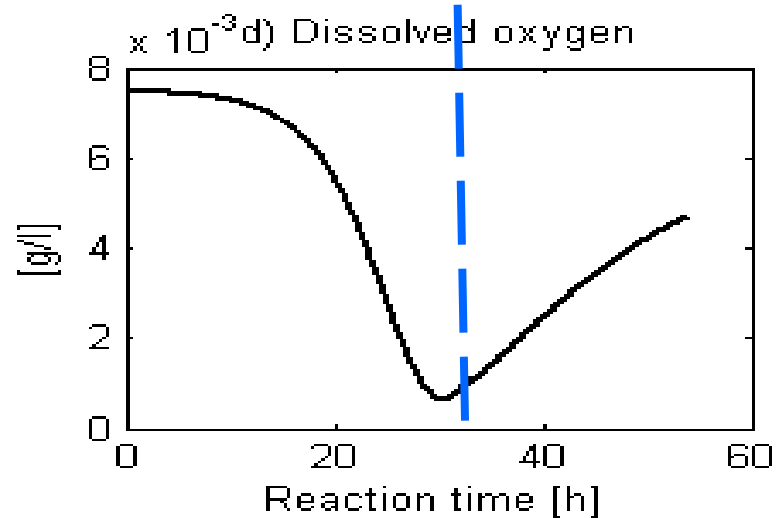
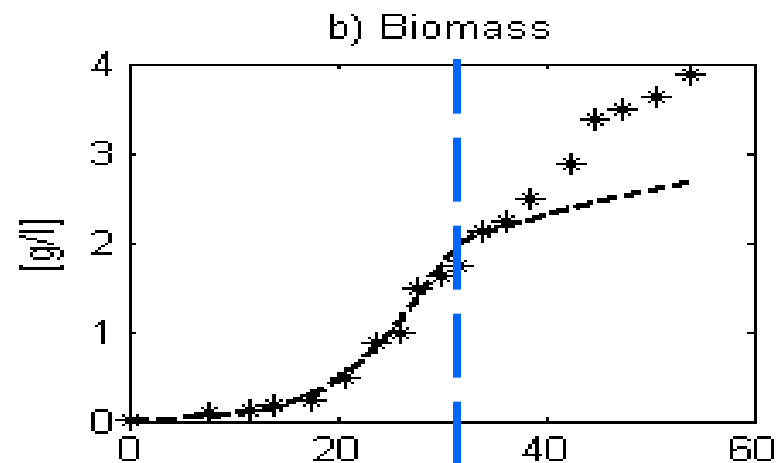
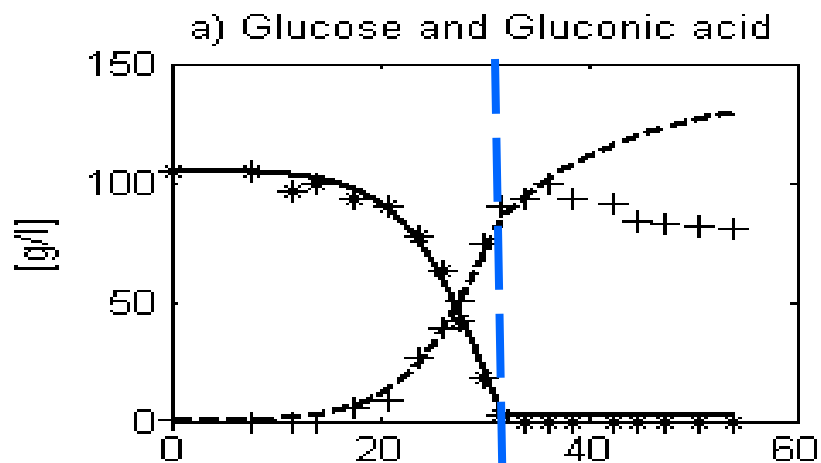
$$\frac{d\hat{\phi}}{dt} = \gamma(G_m - \hat{G})$$

Алгоритъм за управление

$$D = (\lambda(G_m^* - G_m) - \hat{\phi}) / (G_{in} - G_m)$$

Пример 1

Управление на процеса на получаване на ГЛЮКОНОВА КИСЕЛИНА



Пример 2:

Управление на непрекъснатата ферментация с имобилизирани дрожди *Saccharomyces Cerevisiae* BO 213

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

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

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

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

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

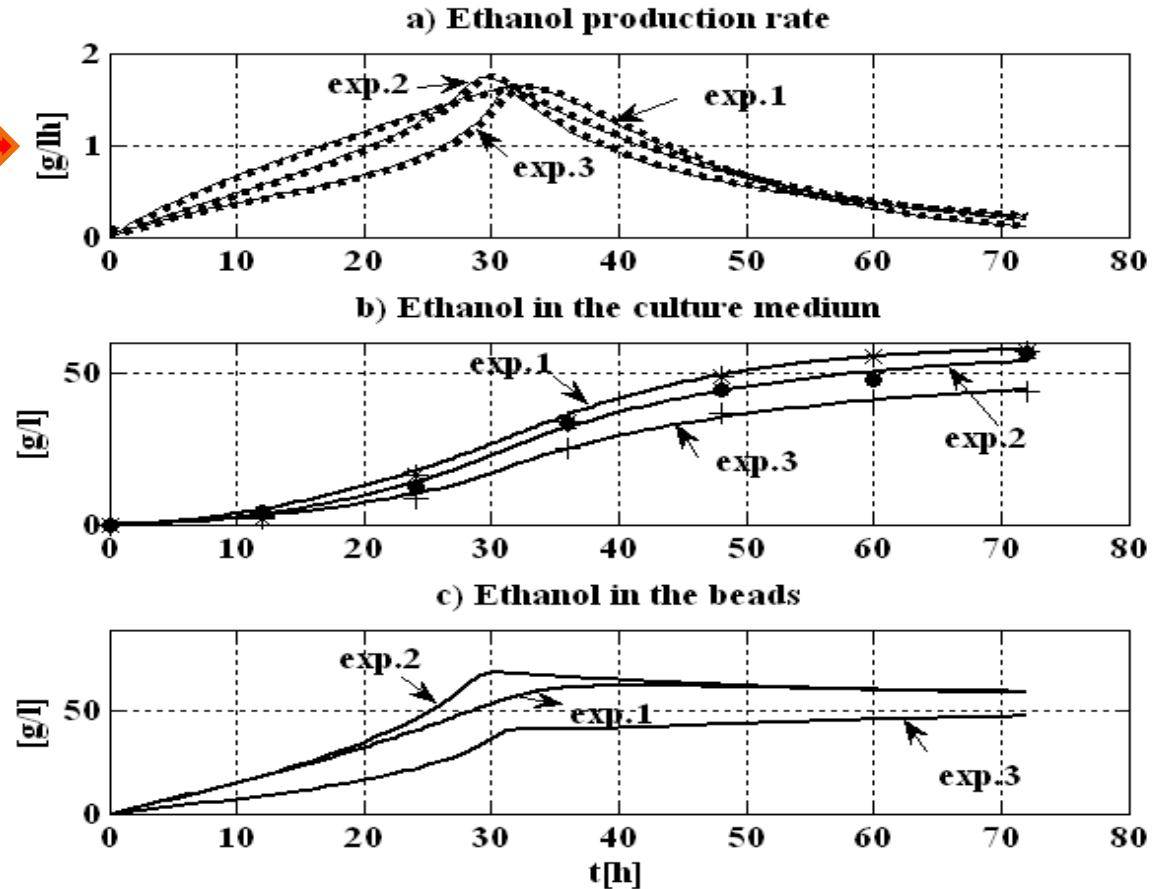
$$\mu = \frac{\mu_{max} G_{im}}{k_S + G_{im} + \frac{G_{im}^2}{K_{SS}}} \left(1 - \frac{E_{im}}{E_M} \right)$$

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

Пример 2:

Управление на непрекъснатата ферментация с имобилизирани дрожди *Saccharomyces Cerevisiae* BO 213

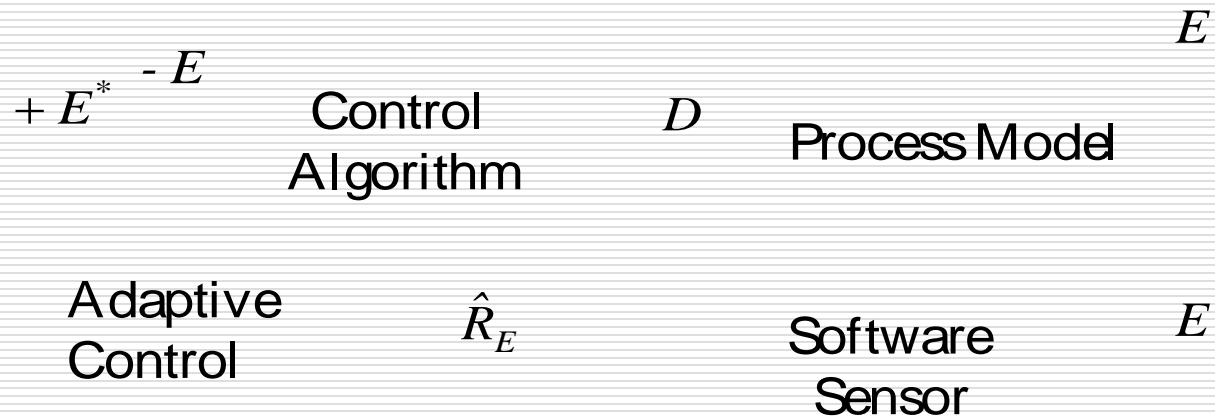
Софтуерен сензор на
кинетиката на етанол



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

Пример 2:

Управление на непрекъснатата ферментация с имобилизирани дрожди *Saccharomyces Cerevisiae* BO 213

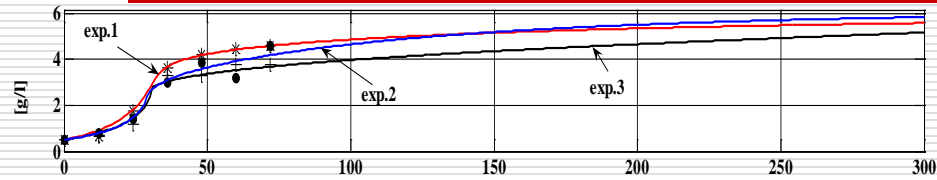


$$D = \frac{-\lambda(E^* - E) + \hat{R}_E}{E}$$

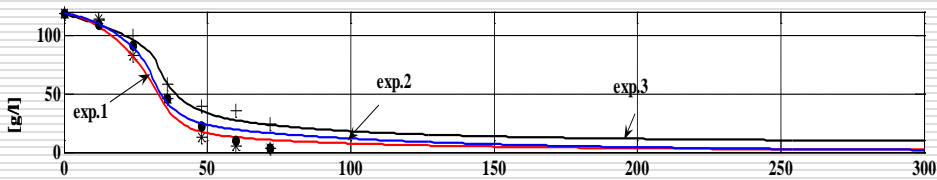
Пример 2:

Управление на непрекъснатата ферментация с имобилизирани дрожди *Saccharomyces Cerevisiae* BO 213

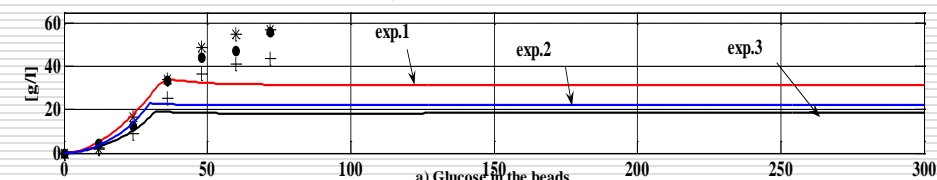
a) Biomass



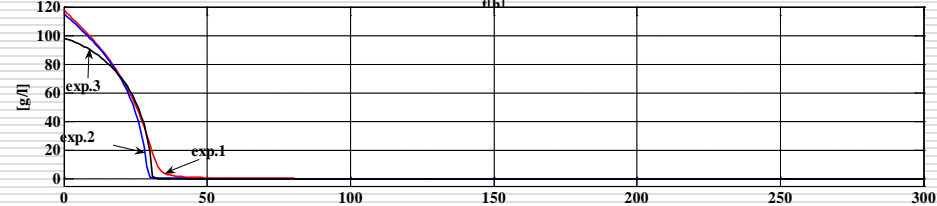
b) Substrate in the culture medium



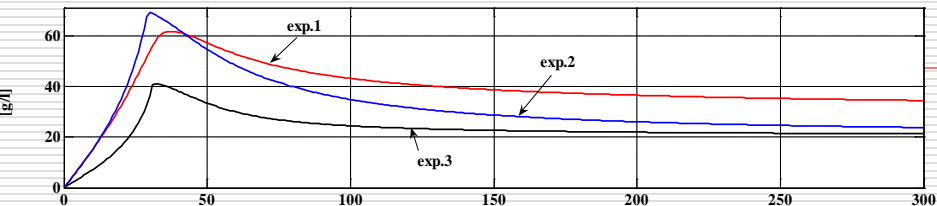
c) Ethanol in the culture medium



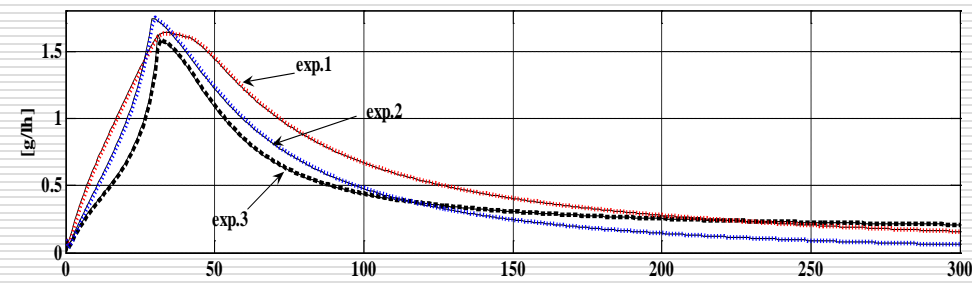
a) Glucose in the beads



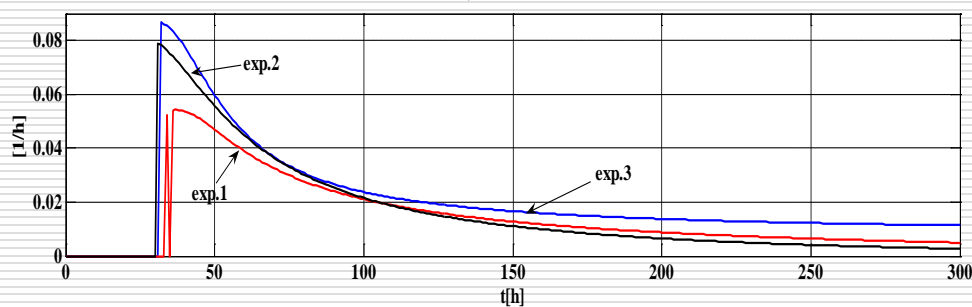
b) Ethanol in the beads



a) Ethanol production rate



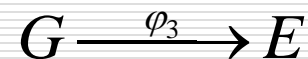
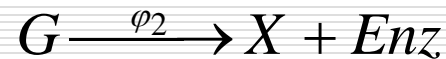
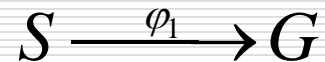
b) Dilution rate



Пример 3: Едновременна захарификация и ферментация на скорбяла до етанол – управление на процеса

S. cerevisiae YPB– G recombinant strain

Схема на реакциите



Пример 3: Едновременна захарификация и ферментация на скорбяла до етанол – управление на процеса

Модел за управление

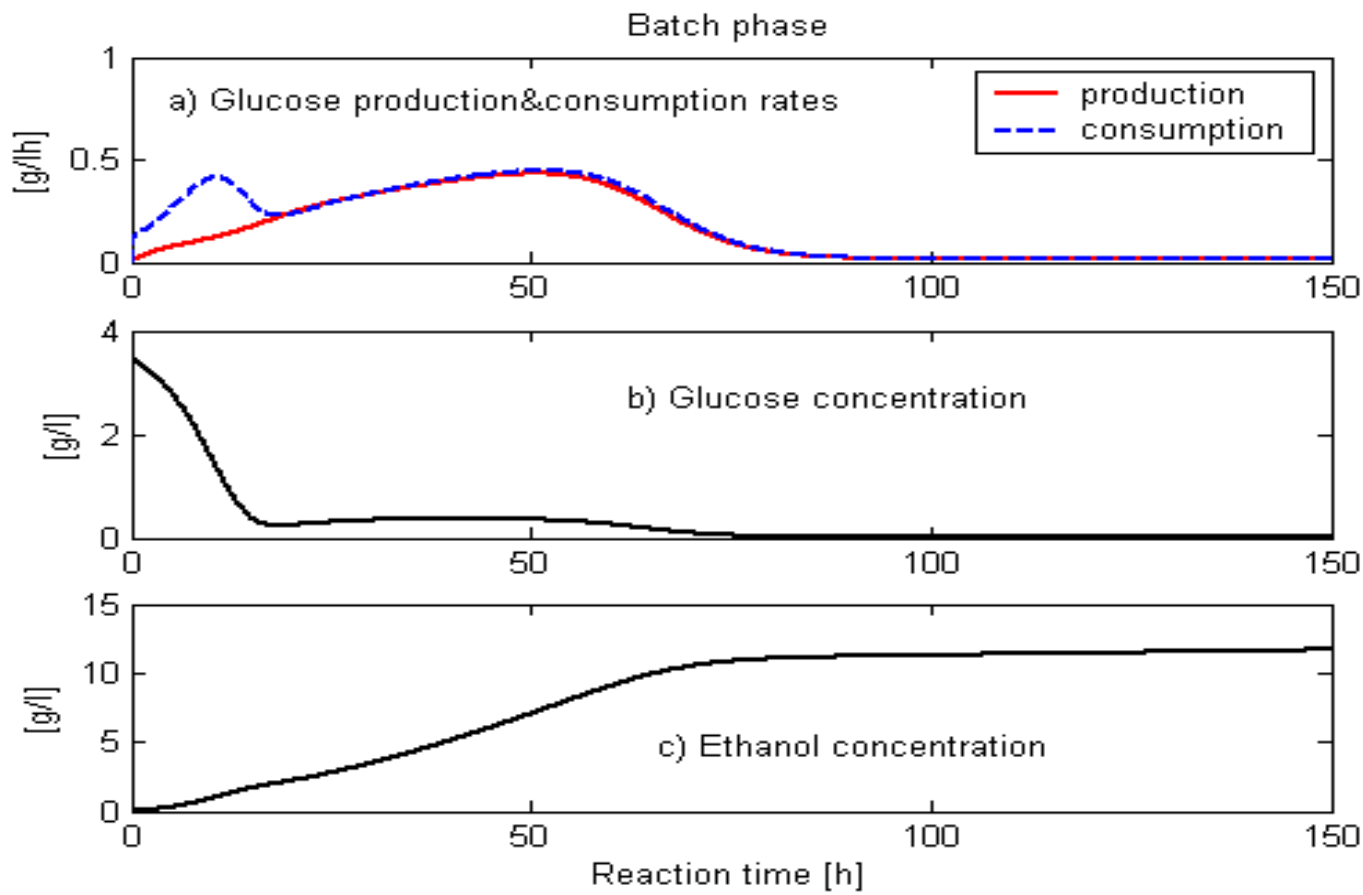
$$\frac{dG}{dt} = k_1\varphi_1 - k_2\varphi_2 - k_3\varphi_3 - \frac{F}{V}G$$

Управляващ
ВХОД

Кинетика на субстрата

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

Пример 3: Едновременна захарификация и ферментация на скорбяла до етанол – управление на процеса



Пример 3: Едновременна захарификация и ферментация на скорбяла до етанол – управление на процеса

Дефиниране на контролен маркер

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

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

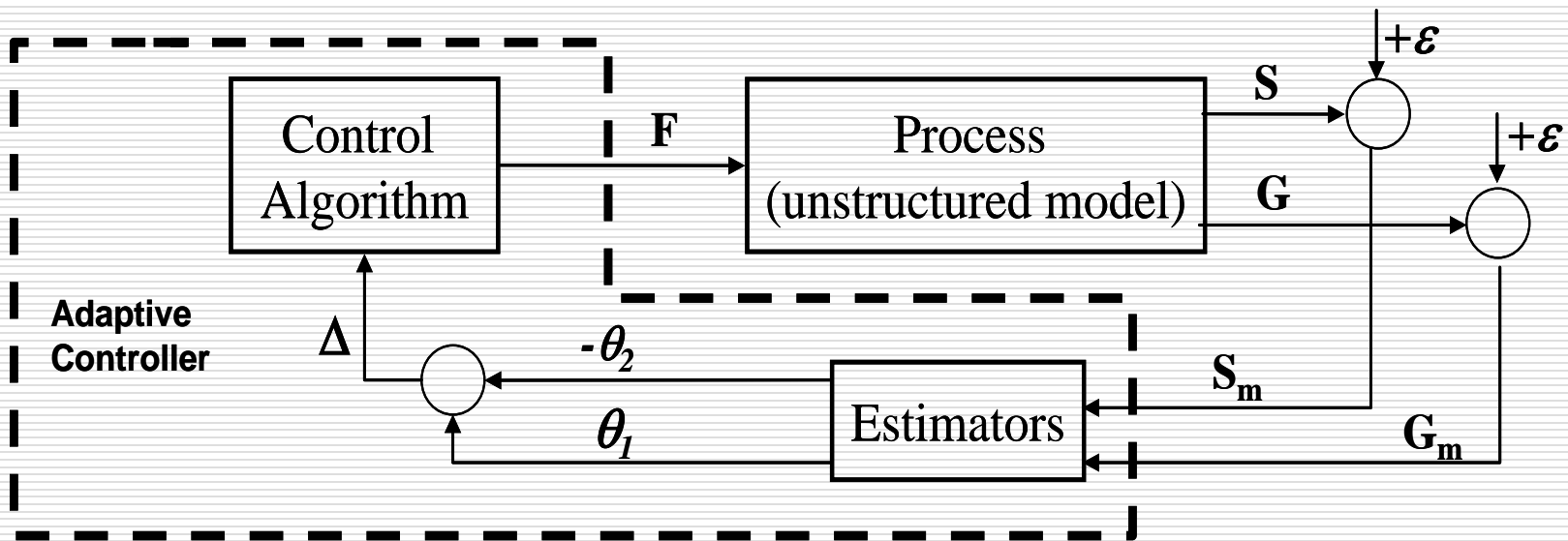
Скорост на производство на глюкоза

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

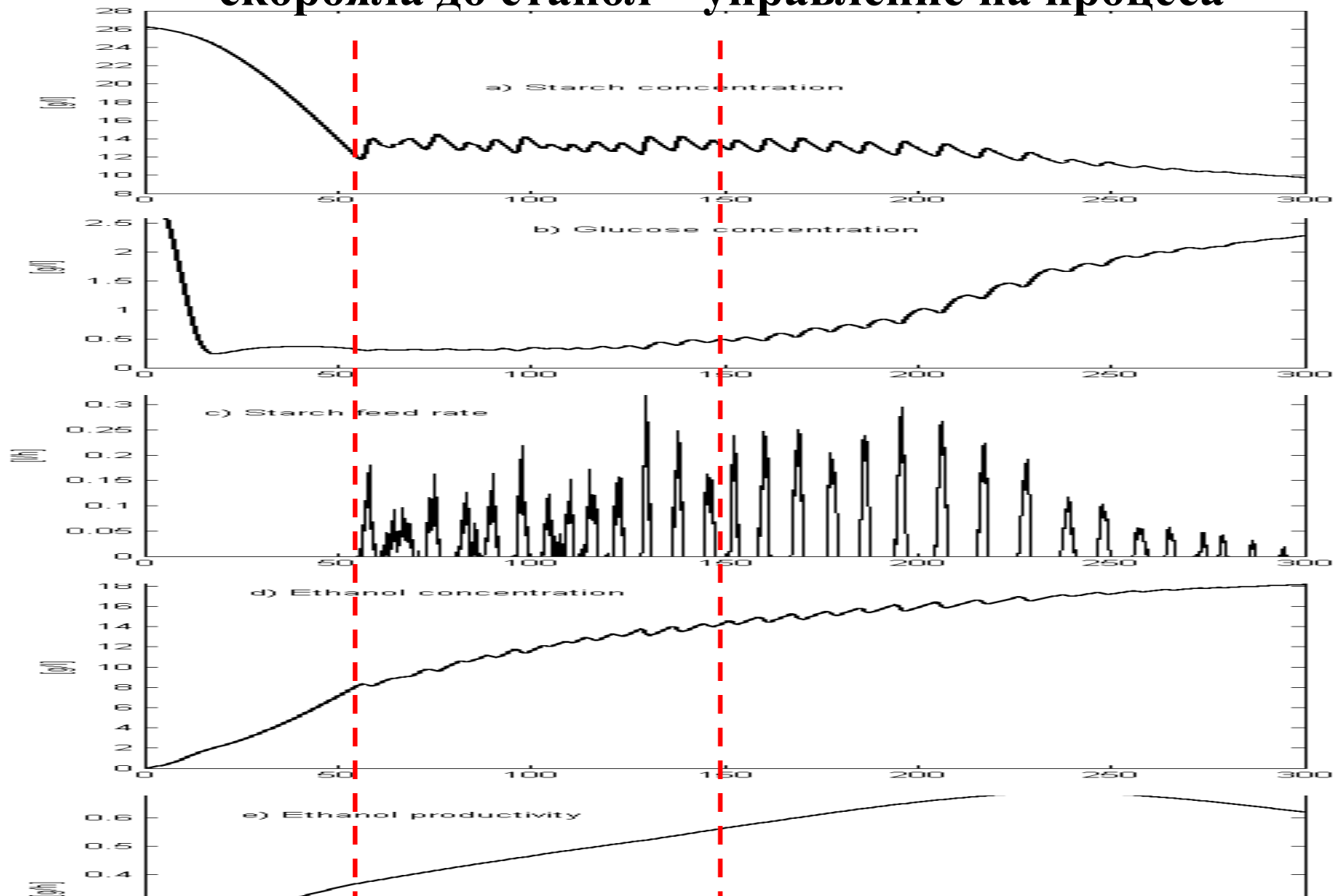
Скорост на консумация на глюкоза

Пример 3: Едновременна захарификация и ферментация на скорбяла до етанол – управление на процеса

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

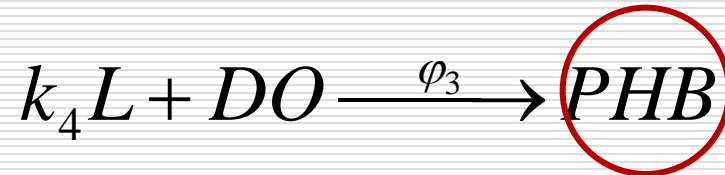
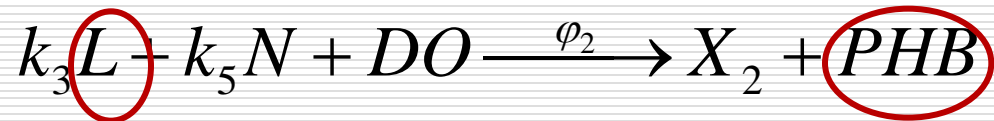
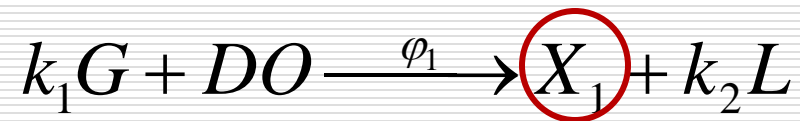


Пример 3: Едновременна захарификация и ферментация на скорбяла до етанол – управление на процеса



Пример 4: Управление на процес за производство на РНВ от смесени култури

Схема на реакциите



Пример 4: Управление на процес за производство на РНВ от смесени култури

Дефиниране на контролен маркер

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

$$\hat{\Phi}_1 = k_2 \varphi_1 = \hat{\phi}_1$$

$$\hat{\Phi}_2 = k_3 \varphi_2 + k_4 \varphi_3 = \hat{\phi}_2 + \hat{\phi}_3$$



Европейски съюз

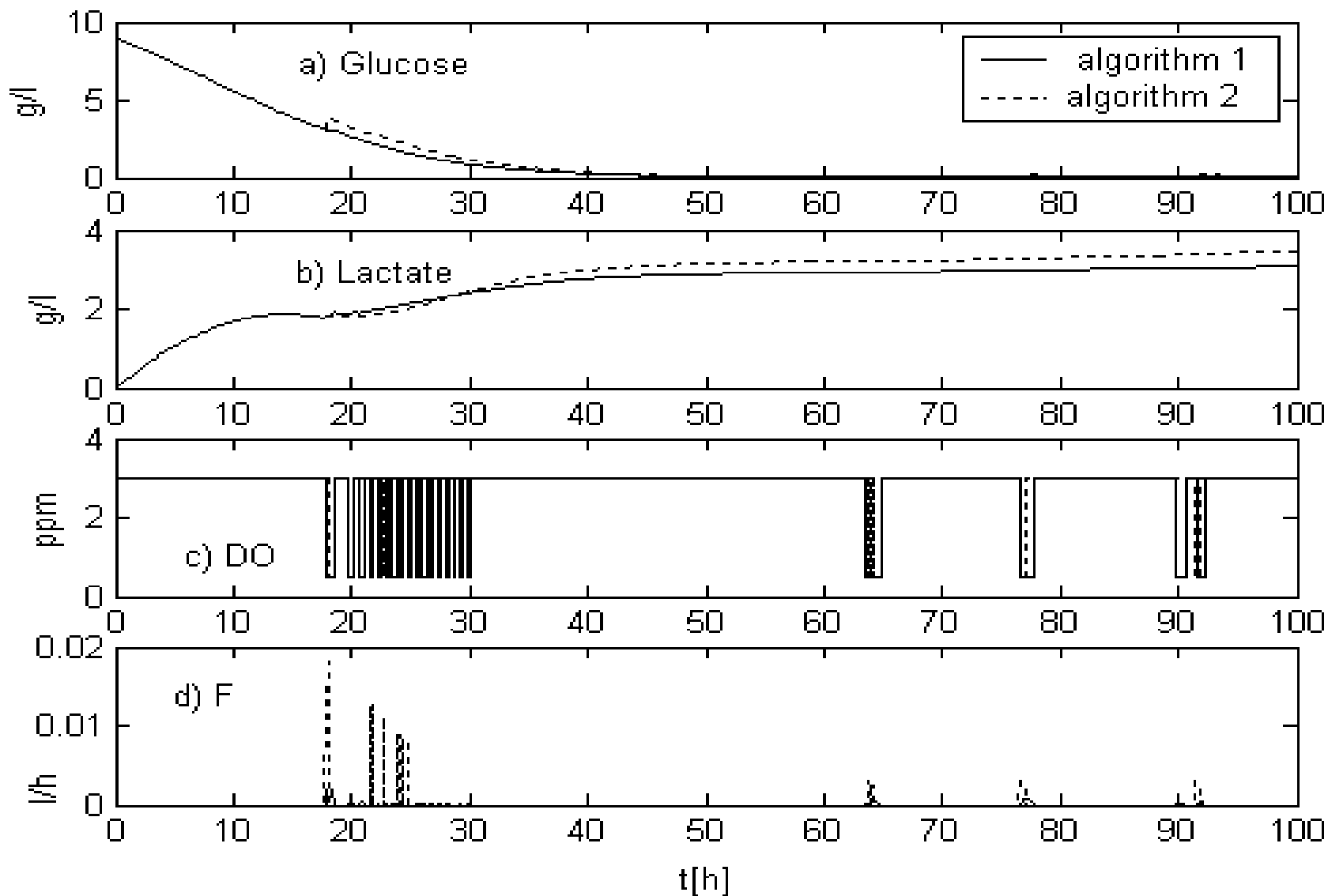
Пример 4: Управление на процес за производство на РНВ от смесени култури



Алгоритъм за управление

$$F_{opt} = (\hat{\Phi}_1 - \hat{\Phi}_2)V / L_{opt}$$

Пример 4: Управление на процес за производство на РНВ от смесени култури



ВТОРИ ВАРИАНТ НА ФОРМАЛИЗАЦИЯ НА КИНЕТИКАТА

K – 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

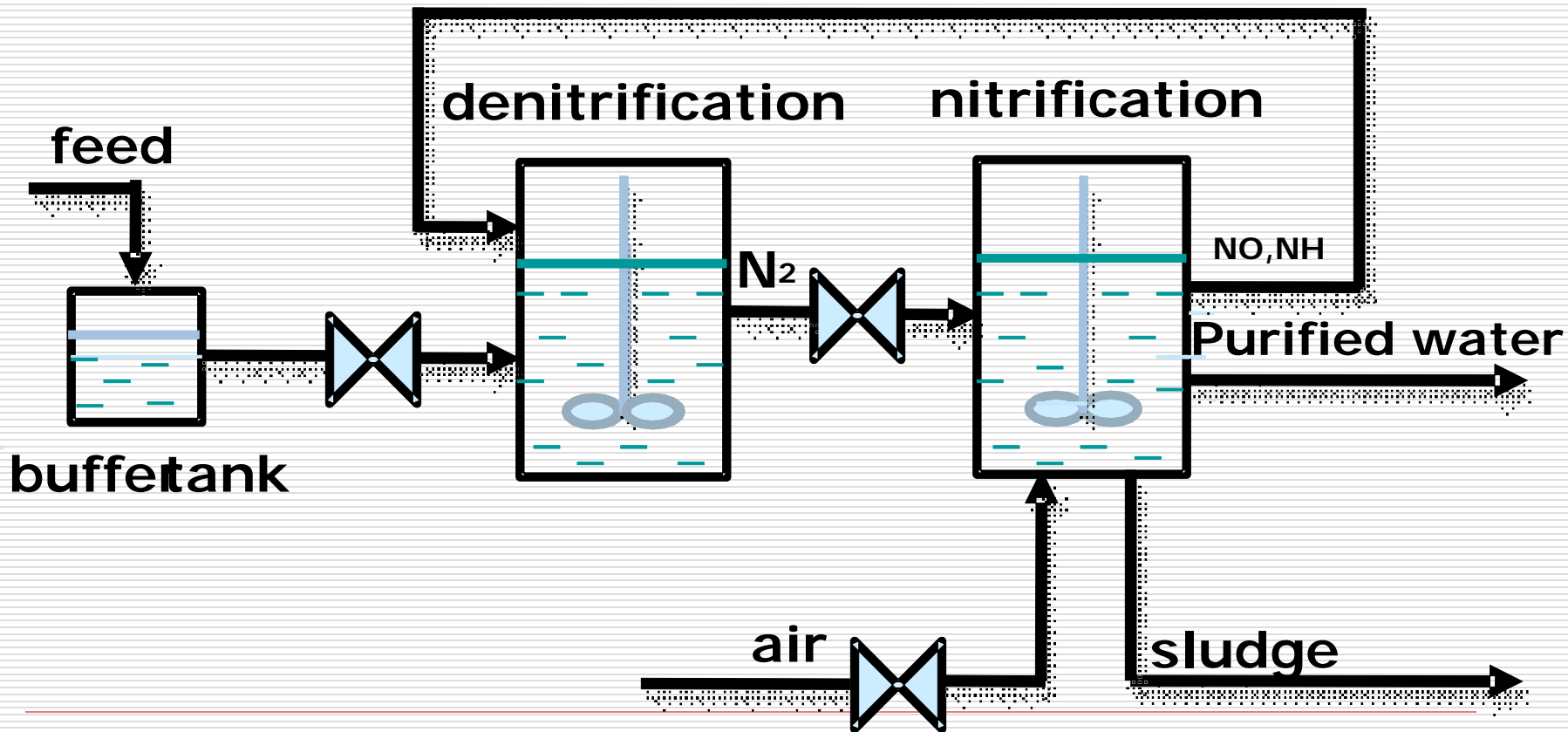
K(t) - матрица с нестационарни параметри

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

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

Втора вариант

Мониторинг на процеса на денитрификация при пречистване на отпадни води





Европейски съюз



Европейски социален фонд

Неструктурирен модел на процеса на денитрификация

$$\frac{dS_{o-d}}{dt} = \left[\frac{E_{flow}}{100 * V_d} (C_{in} E(1) - S_{o-d}) + \frac{R_{flow}}{100 * V_d} (C_{in} R(1) - S_{o-d}) + r_{1-d} \right]$$

$$\frac{dX_{i-d}}{dt} = \left[\frac{E_{flow}}{100 * V_d} (C_{in} E(8) - X_{i-d}) + \frac{R_{flow}}{100 * V_d} (C_{in} R(8) - X_{i-d}) + r_{8-d} \right]$$

$$\frac{dS_{i-d}}{dt} = \left[\frac{E_{flow}}{100 * V_d} (C_{in} E(2) - S_{i-d}) + \frac{R_{flow}}{100 * V_d} (C_{in} R(2) - S_{i-d}) + r_{2-d} \right]$$

$$\frac{dX_{s-d}}{dt} = \left[\frac{E_{flow}}{100 * V_d} (C_{in} E(9) - X_{s-d}) + \frac{R_{flow}}{100 * V_d} (C_{in} R(9) - X_{s-d}) + r_{9-d} \right]$$

$$\frac{dS_{s-d}}{dt} = \left[\frac{E_{flow}}{100 * V_d} (C_{in} E(3) - S_{s-d}) + \frac{R_{flow}}{100 * V_d} (C_{in} R(3) - S_{s-d}) + r_{3-d} \right]$$

$$\frac{dX_{h-d}}{dt} = \left[\frac{E_{flow}}{100 * V_d} (C_{in} E(10) - X_{h-d}) + \frac{R_{flow}}{100 * V_d} (C_{in} R(10) - X_{h-d}) + r_{10-d} \right]$$

$$\frac{dS_{nh-d}}{dt} = \left[\frac{E_{flow}}{100 * V_d} (C_{in} E(4) - S_{nh-d}) + \frac{R_{flow}}{100 * V_d} (C_{in} R(4) - S_{nh-d}) + r_{4-d} \right]$$

$$\frac{dX_{sto-d}}{dt} = \left[\frac{E_{flow}}{100 * V_d} (C_{in} E(11) - X_{sto-d}) + \frac{R_{flow}}{100 * V_d} (C_{in} R(11) - X_{sto-d}) + r_{11-d} \right]$$

$$\frac{dS_{N2-d}}{dt} = \left[\frac{E_{flow}}{100 * V_d} (C_{in} E(5) - S_{N2-d}) + \frac{R_{flow}}{100 * V_d} (C_{in} R(5) - S_{N2-d}) + r_{5-d} \right]$$

$$\frac{dX_{a-d}}{dt} = \left[\frac{E_{flow}}{100 * V_d} (C_{in} E(12) - X_{a-d}) + \frac{R_{flow}}{100 * V_d} (C_{in} R(12) - X_{a-d}) + r_{12-d} \right]$$

$$\frac{dS_{NO-d}}{dt} = \left[\frac{E_{flow}}{100 * V_d} (C_{in} E(6) - S_{NO-d}) + \frac{R_{flow}}{100 * V_d} (C_{in} R(6) - S_{NO-d}) + r_{6-d} \right]$$

$$\frac{dX_{ts-d}}{dt} = \left[\frac{E_{flow}}{100 * V_d} (C_{in} E(13) - X_{ts-d}) + \frac{R_{flow}}{100 * V_d} (C_{in} R(13) - X_{ts-d}) + r_{13-d} \right]$$

$$\frac{dS_{hco-d}}{dt} = \left[\frac{E_{flow}}{100 * V_d} (C_{in} E(7) - S_{hco-d}) + \frac{R_{flow}}{100 * V_d} (C_{in} R(7) - S_{hco-d}) + r_{7-d} \right]$$

$$\frac{dV}{dt} = (E_{flow} + R_{flow} - Z_{flow}) / 100$$

Модел за управление

Кинетика

Транспортна динамика

$$\dot{S}_{NO} = -R_{NO}(t) + E_{flow}(S_{NO_E} - S_{NO}) + R_{flow}(S_{NO_R} - S_{NO})$$

$$\dot{S}_{N2} = R_{N2}(t) - E_{flow}(S_{N2_E} - S_{N2}) + R_{flow}(S_{N2_R} - S_{N2})$$

$$\dot{X}_h = R_{Xh}(t) + E_{flow}(X_{h_E} - X_h) + R_{flow}(X_{h_R} - X_h)$$

$$R_{NO} = Y_{NO}(t) R_{Xh}(t)$$

$$R_{N2} = Y_{N2}(t) R_{Xh}(t)$$



Европейски съюз



Европейски социален фонд

Каскаден оценител на нестационарни параметри

Първа стъпка:
оценители на R_{NO} и R_{N2}

^

$$\dot{S}_{NO} = -R_{NO}(t) + E_{flow}(S_{NO_E} - S_{NO}) + R_{flow}(S_{NO_R} - S_{NO})$$

$$\dot{S}_{N2} = R_{N2}(t) + E_{flow}(S_{N2_E} - S_{N2}) + R_{flow}(S_{N2_R} - S_{N2})$$



Европейски съюз



Европейски социален фонд

Каскаден оценител на нестационарни параметри

Първа стъпка:
оценители на R_{NO} и R_{N2}

$$\dot{S}_{NO} = -\hat{R}_{NO}(t) + E_{flow}(S_{NO_E} - S_{NO}) + R_{flow}(S_{NO_R} - S_{NO})$$

$$\dot{S}_{N2} = \hat{R}_{N2}(t) + E_{flow}(S_{N2_E} - S_{N2}) + R_{flow}(S_{N2_R} - S_{N2})$$

Втора стъпка:
оценители на Y_{NO} , Y_{N2} и R_{Xh}

$$\phi(t) = \begin{bmatrix} R_x(t) \\ R_s(t) \\ R_p(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 \\ -\hat{Y}_s(t) \\ \hat{Y}_p(t) \end{bmatrix} \hat{R}_x(t)$$

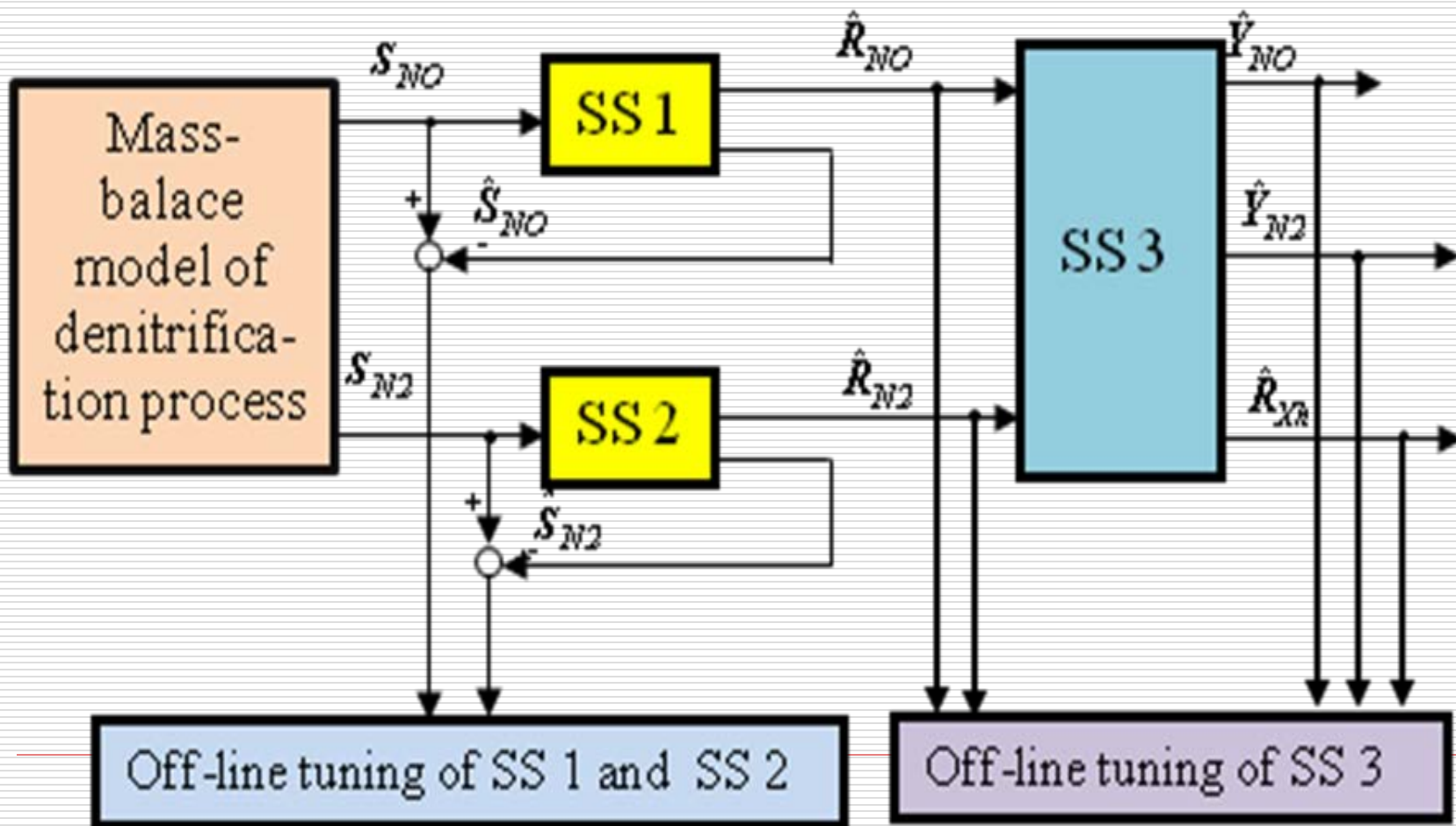


Европейски съюз



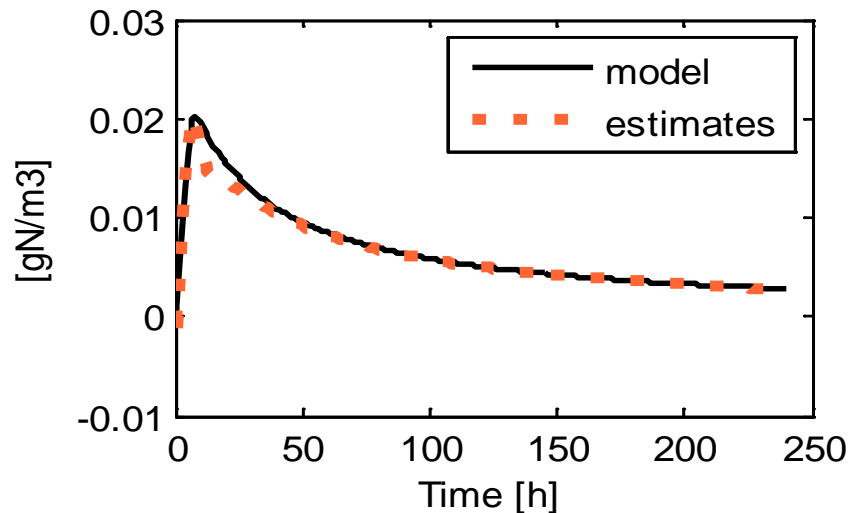
Европейски социален фонд

Каскаден оценител на нестационарни параметри

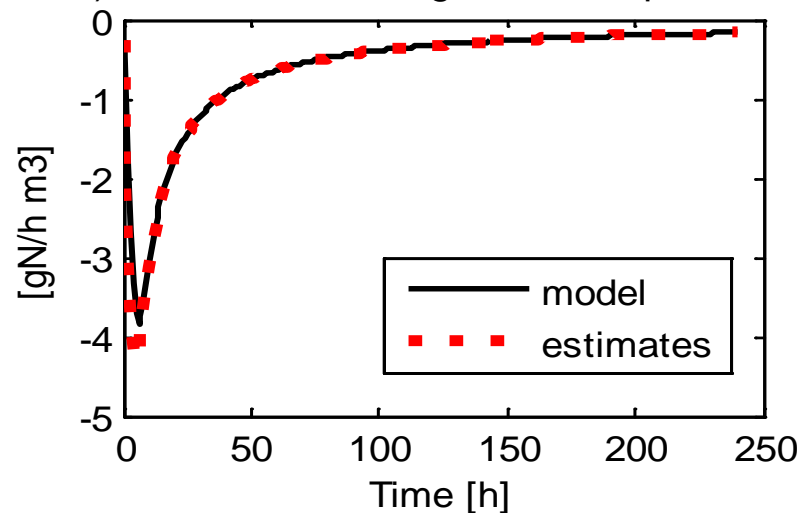


Каскаден оценител на нестационарни параметри

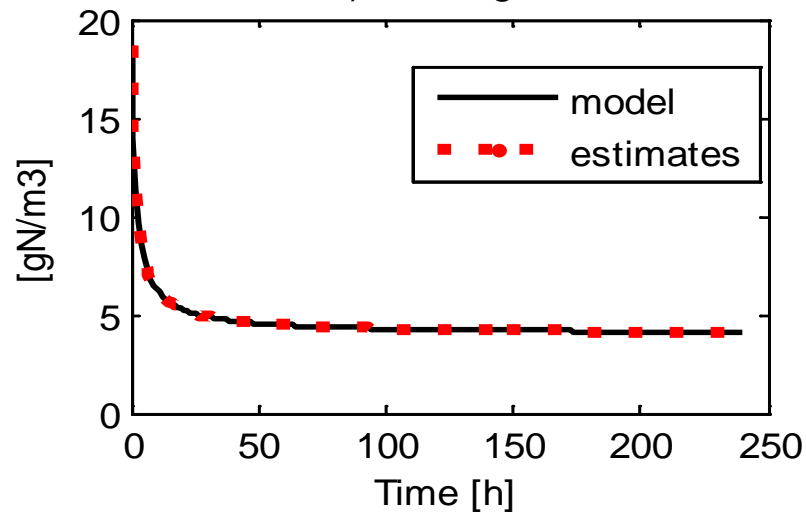
a) Nitrate/nitrite nitrogen



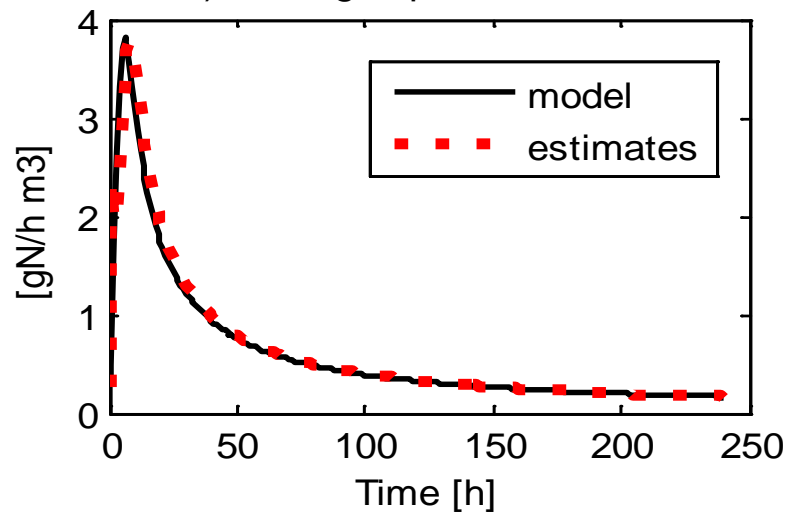
b) Nitrate/nitrite nitrogen consumption rate



c) dinitrogen



d) dinitrogen production rate





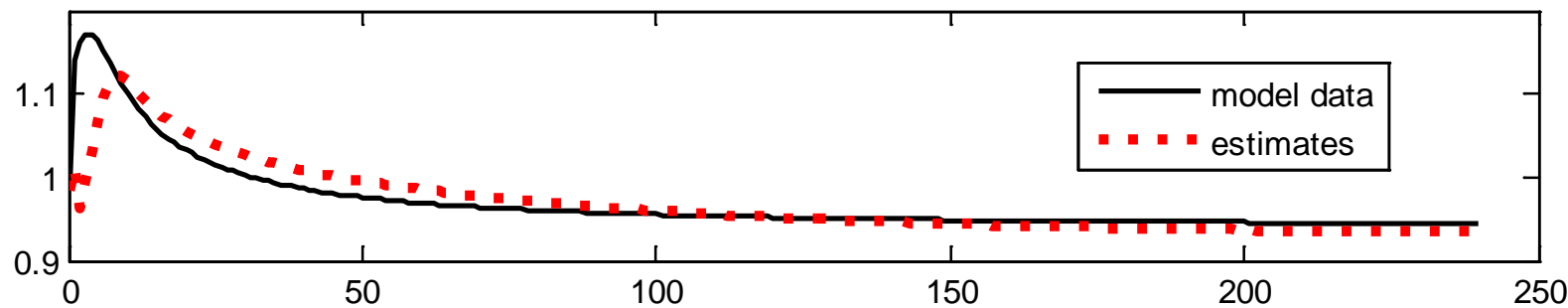
Европейски съюз



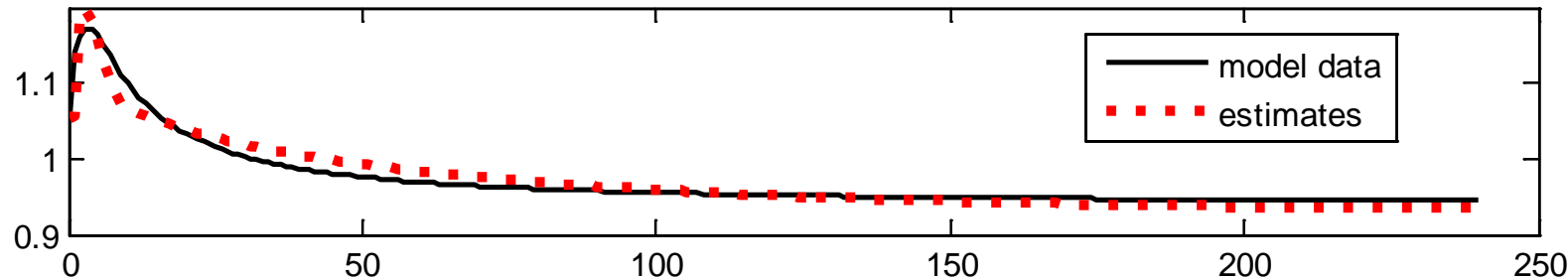
Европейски социален фонд

Каскаден оценител на нестационарни параметри

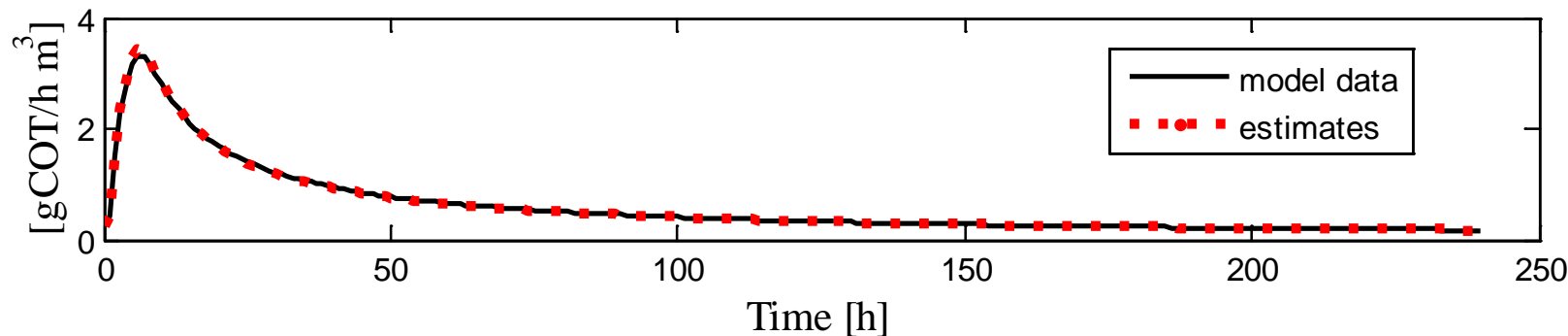
a) Y_{no}



b) Y_{n2}



c) R_{Xh}



Мониторинг на динамиката на индустриални биопроцеси реализирани в лабораторни симулатори

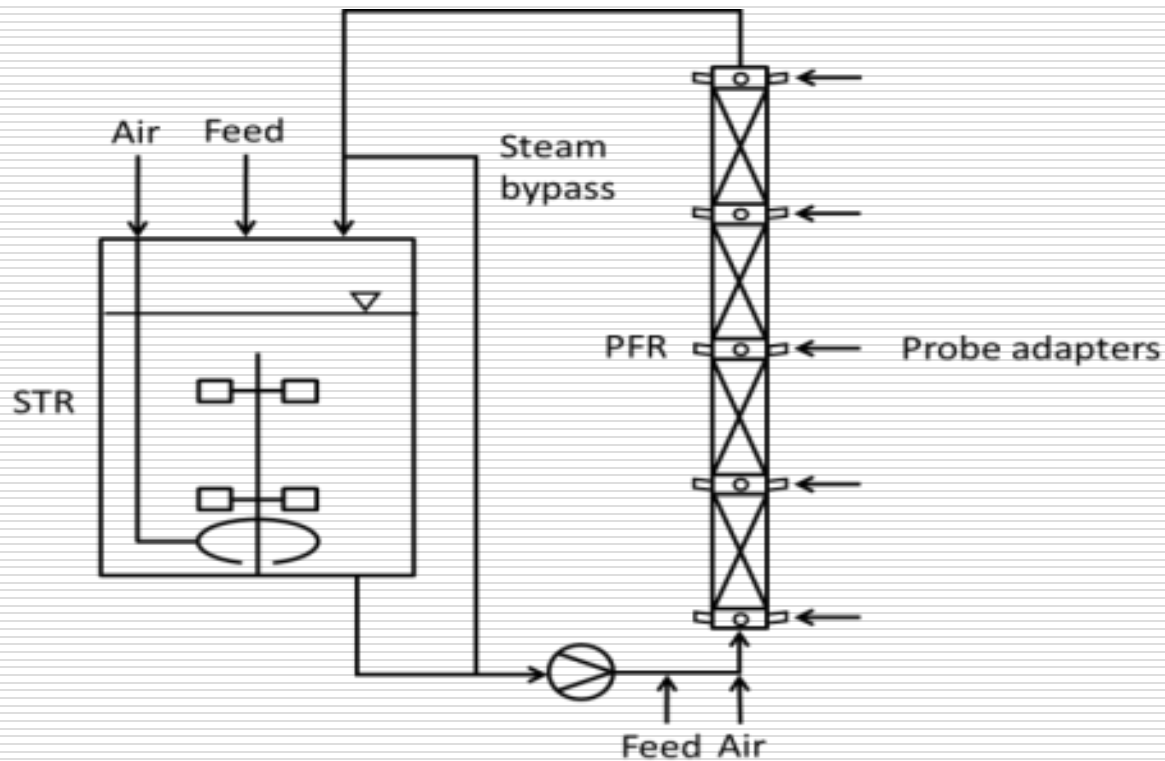
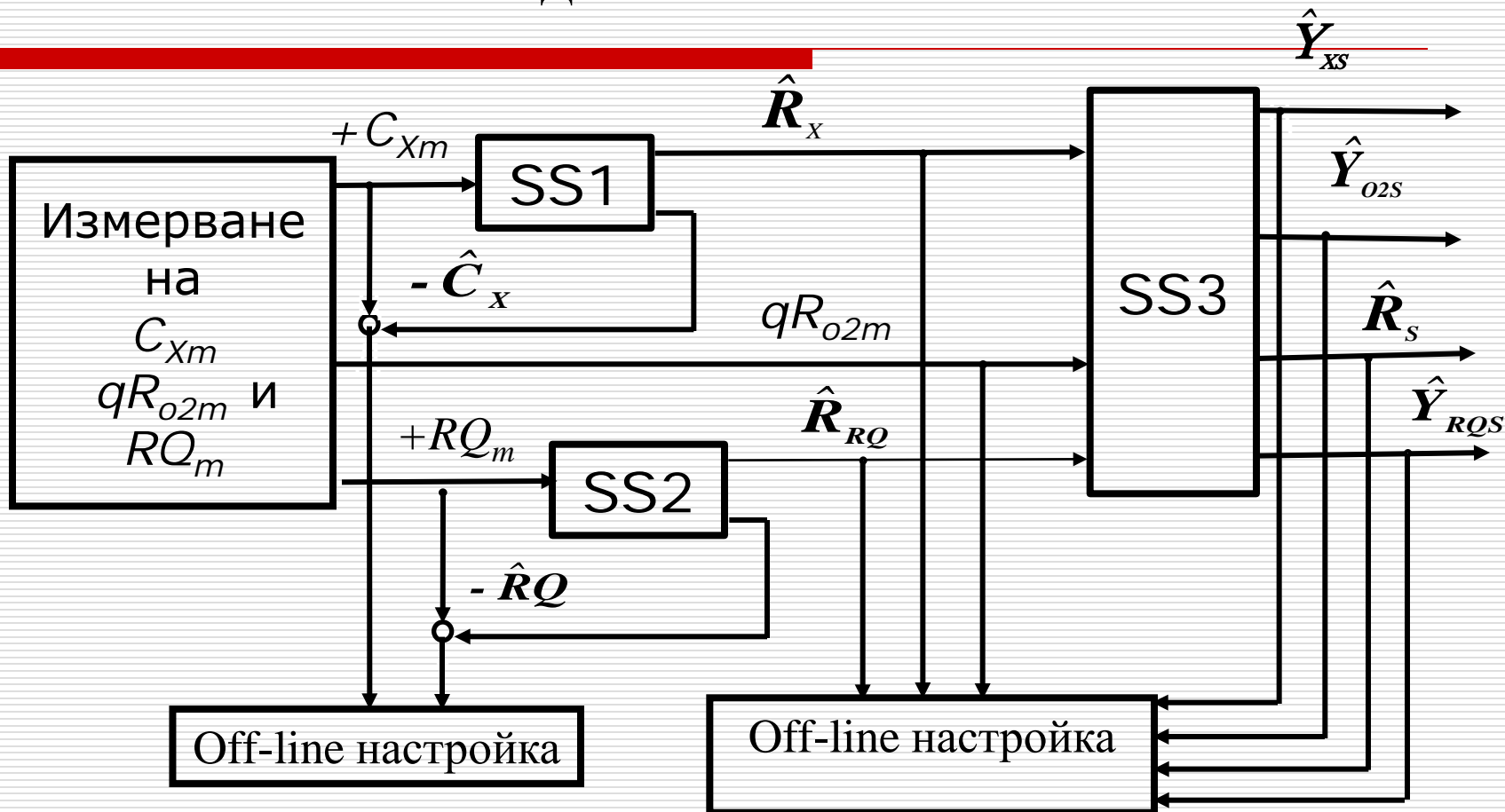


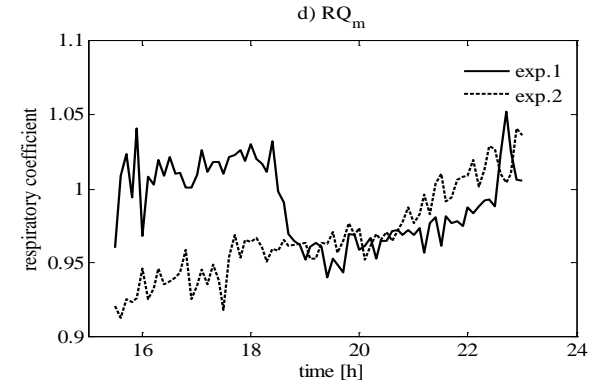
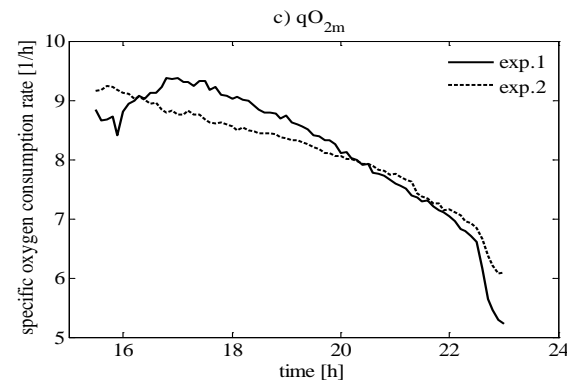
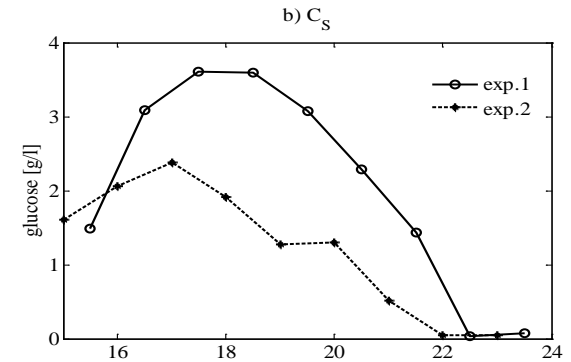
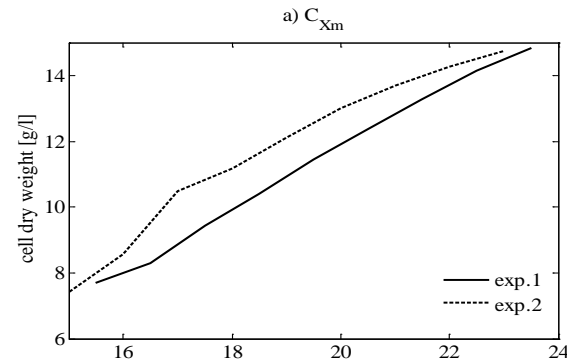
Схема на лабораторен симулатор на индустриална инсталация разработена в ТУ-Берлин

Каскаден софтуерен сензор на нехомогенна динамика



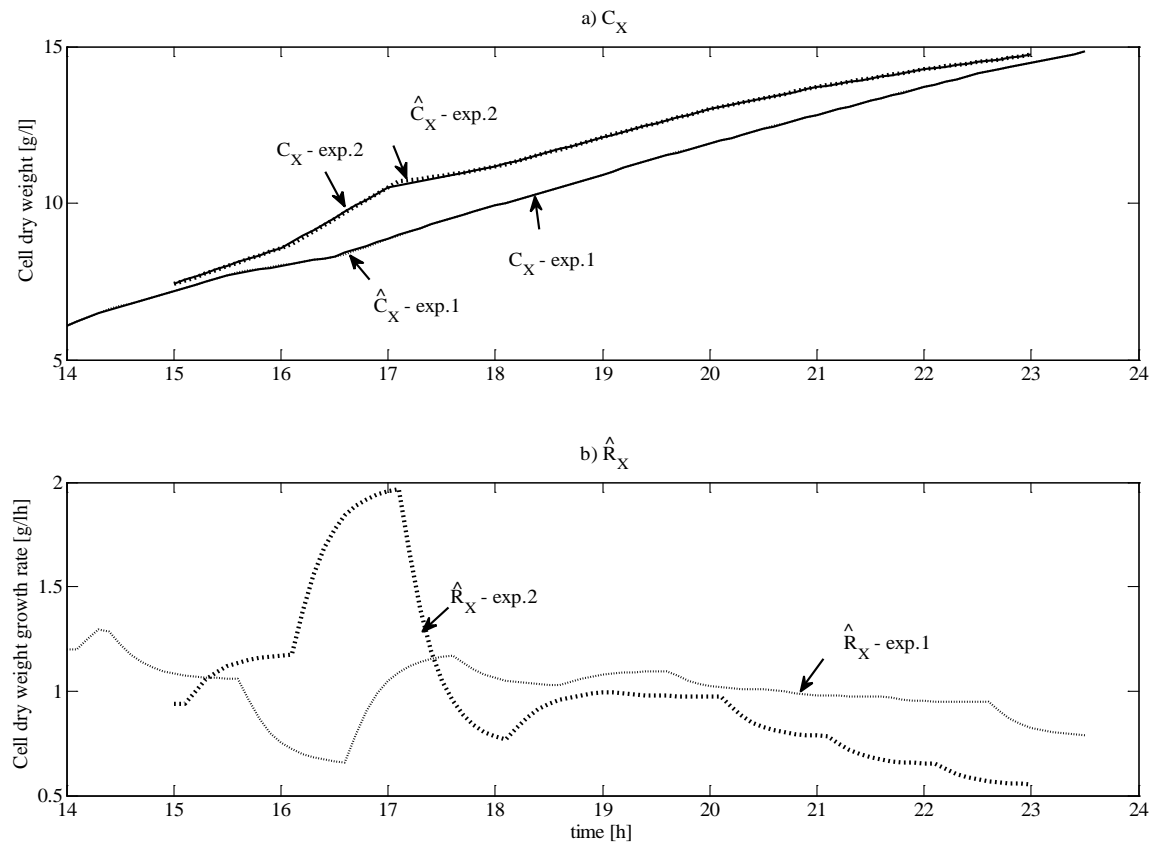
Каскаден софтуерен сензор на нехомогенна динамика

Експериментални данни на две периодични с подхранване култивирания на шам *Bacillus Subtilis* реализирани с лабораторния симулатор: сухо клетъчно тегло (а), концентрация на глюкоза (б), специфична скорост на консумация на кислород (с) and коефициент на дишане (д).



Каскаден софтуерен сензор на нехомогенна динамика

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

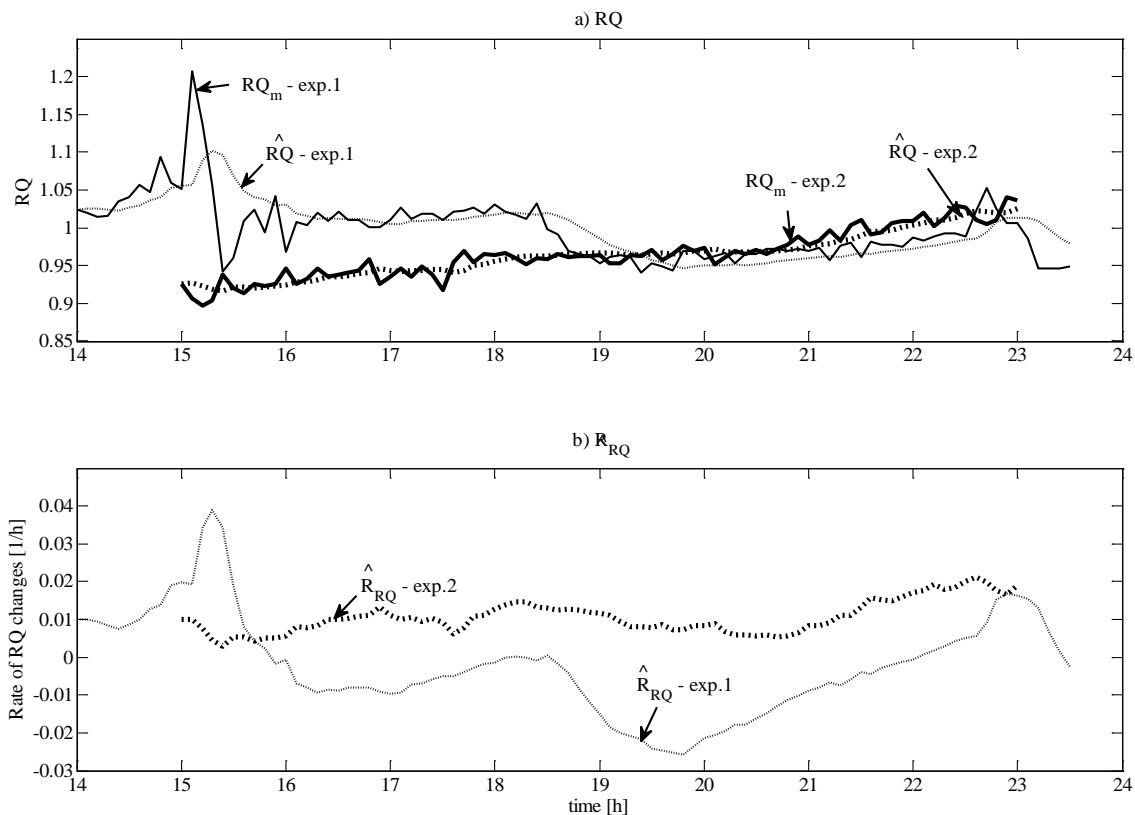


Каскаден софтуерен сензор на нехомогенна динамика

Резултати от SS2 за двата експеримента:

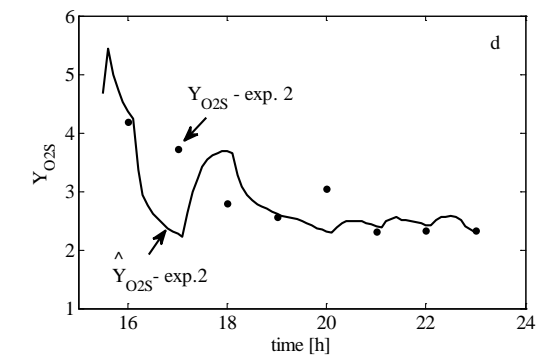
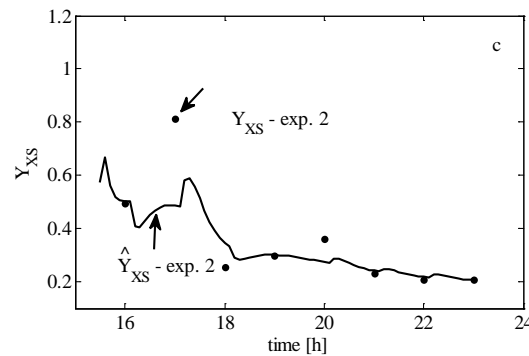
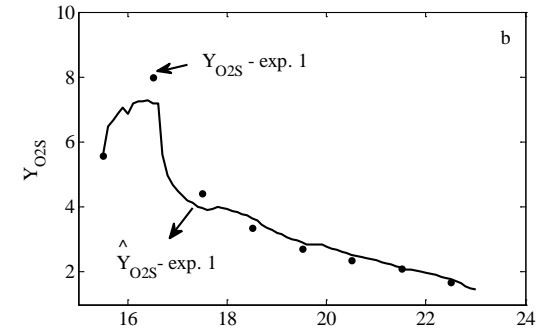
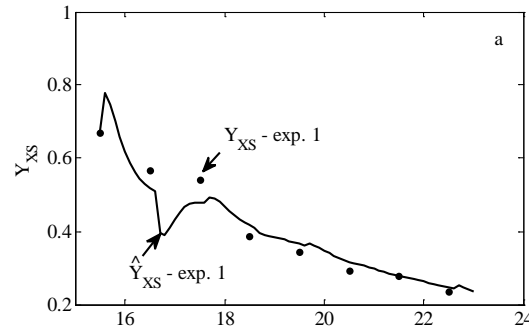
а) сравнение между измерени (непрекъсната линия) и оценени стойности (пунктирна линия) на коефициента на дишане,

б) оценки на скоростта на изменение на коефициента на дишане



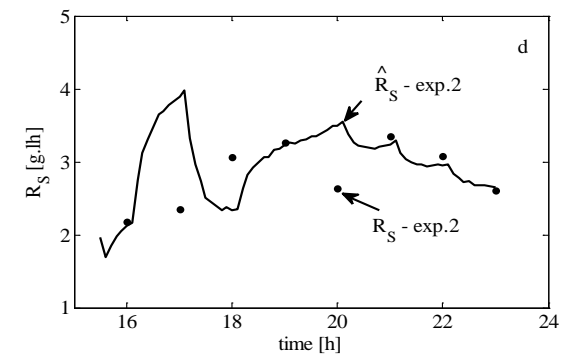
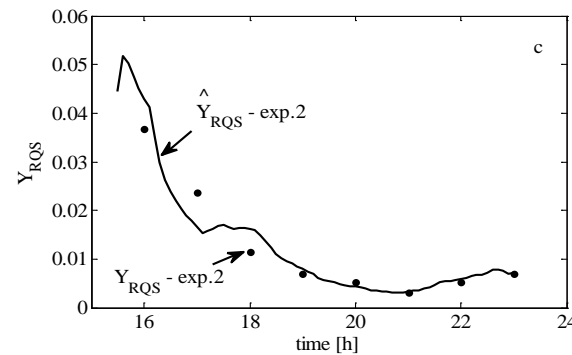
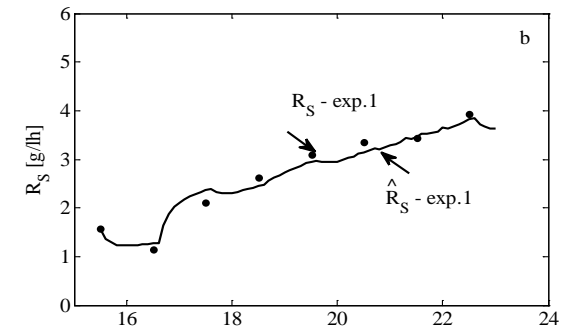
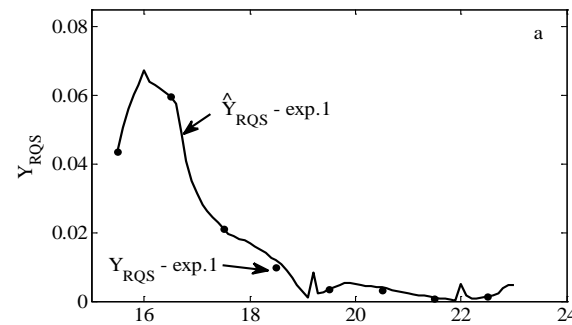
Каскаден софтуерен сензор на нехомогенна динамика

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



Каскаден софтуерен сензор на нехомогенна динамика

Резултати от SS3 за двата експеримента: а) и б): сравнение между измерени (непрекъсната 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



БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!



Европейски съюз



Практическа подготовка на тема:

МОДЕЛИРАНЕ И УПРАВЛЕНИЕ НА БИОТЕХНОЛОГИЧНИ ПРОЦЕСИ

по Проект № BG051PO001-3.3.06-0002 на тема:
**“ПОВИШАВАНЕ НА ЕФЕКТИВНОСТТА И КАЧЕСТВОТО
НА ОБУЧЕНИЕ И НА НАУЧНИЯ ПОТЕНЦИАЛ В
ОБЛАСТТА НА СИСТЕМНОТО ИНЖЕНЕРСТВО И
РОБОТИКАТА”**

Проф. д-р Мая Игнатова, Доц. д-р Велислава Любенова

София, 29-30 октомври 2013



Параметрична идентификация на динамични модели на процеса



Целта на параметричната идентификация е да се намерят стойностите на коефициентите на неструктурния и/или ОДМ, така че те да описват с достатъчна точност динамиката на процеса. За целта трябва да се разполага с база данни за процеса. Базата данни може да се създаде от проведени експерименти и/или от симулации с неструктурния модел (ако неговите коефициенти са определени експериментално). Идентификацията на коефициентите се реализира с програмен пакет, който е разработен в средата на МАТЛАБ и се състои от пет програми. Схематично те са дадени на фигурата по-долу.

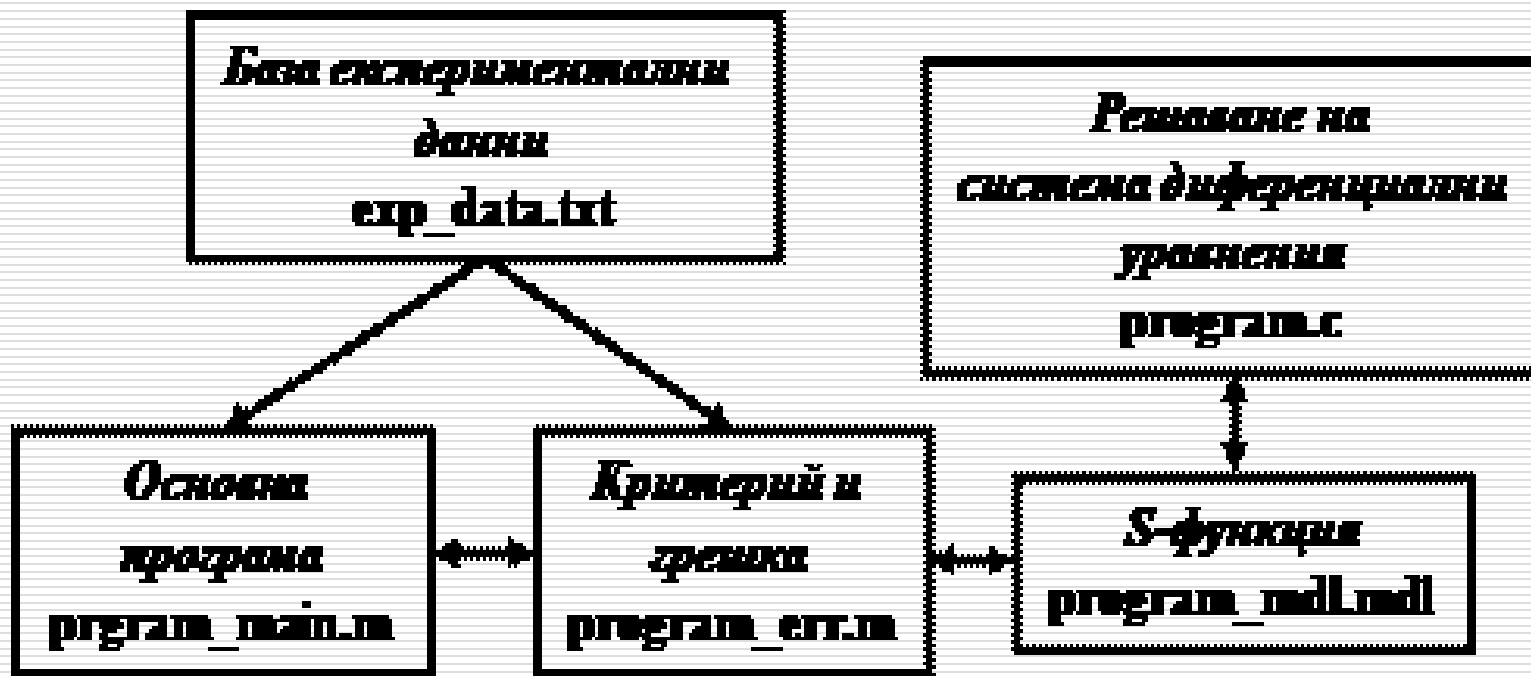


Европейски съюз

Параметрична идентификация на динамични модели на процеса



Европейски социален фонд





Параметрична идентификация на динамични модели на процеса



Пакетът се стартира от „**основната програма**”, разработена като програма с разширение „**m**”. С тази програма се реализират следните функции:

- Четене на базата данни и визуализацията им в графичен вид като функции от времето;
- Задаване на броя на коефициентите за оптимизация, както и началните им стойности;
- Активиране на еволюционен алгоритъм за оптимизация на коефициентите, който се обръща към втората програма „критерий и грешка”.

С програмата „**критерий и грешка**”, разработена като програма с разширение „**m**”, се реализират следните функции:

- Четене на базата данни;
- Дефиниране като променливи на заявените за оптимизация коефициенти;
- Обръщане към програмата „**S-функция**”, която активира програмата „решаване на системата диференциални уравнения”.
- Създаване база данни от решенията на модела, която се мащабира в съответствие с експерименталните измервания.
- Въвеждане на критерий за оптимизация на коефициентите, като се използват двете бази данни – експерименталната и симулационната (обикновено се използва средно квадратична грешка).
- Изпращане към „основната програма” на базата данни от симулацията на модела, като по този начин се визуализира грешката от оценяването на заявените за оптимизация коефициенти.



Параметрична идентификация на динамични модели на процеса



Програмата „S-функция” е разработена като модел на SIMULINK с разширение „mdl” със следните функции:

- Дефиниране на независимите входове към системата диференциални уравнения;
- Дефиниране на всички начални условия и коефициенти (включени и невключени за оптимизация) на модела на процеса;
- Активиране на програмата за решаване на диференциалните уравнения и приемане резултатите от тази програма.

Програмата „решаване на системата диференциални уравнения” е разработена като „С” файл с средата на МАТЛАБ и дава решенията на модела, описващ динамиката на разглеждания процес – в този случай дава решенията на динамичния модел след промяна на коефициентите, които са обявени за оптимизация.

Неструктурни модели за непрекъснатата ферментация

$$(1) \frac{dG_{im}}{dt} = K_{LS}(G - G_{im}) - \frac{\mu X}{Y_{X/S}} - \frac{q X}{Y_{E/S}}$$

$$(2) \frac{dE_{im}}{dt} = -K_{LP}(E_{im} - E) + \left(\frac{q X}{Y_{E/S}} \right)$$

$$(3) \frac{dX}{dt} = \mu X$$

$$(4) \frac{dG}{dt} = -K_{LS}(G - G_{im}) - D(G_{in} - G)$$

$$(5) \frac{dE}{dt} = K_{LP}(E_{im} - E) - DE$$

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

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



Европейски съюз



data_biomass.txt

1.	0	12	24	36	48	60	72
2.	0.5	0.731	1.858	2.258	4.187	4.214	4.305
3.	0.5	0.654	1.736	3.65	4.195	4.441	4.574
4.	0.5	0.612	1.562	3.165	4.002	4.314	4.621
5.	0.5	0.595	1.568	2.723	3.852	4.47	4.574
6.	0.5	0.623	1.594	2.831	3.911	4.315	4.631
7.	0.5	0.609	1.514	2.264	3.304	3.987	4.002
8.	0.5	0.632	1.401	2.346	3.598	3.712	4.217
9.	0.5	0.811	1.438	3.021	3.854	3.216	4.574
10.	0.5	0.771	1.326	3.214	3.538	3.614	3.816
11.	0.5	0.710	1.199	2.214	3.404	3.954	4.192
12.	0.5	0.740	1.275	3.395	3.395	3.804	3.804
13.	0.5	0.693	1.163	3.268	3.268	3.791	3.791
14.	0.5	0.690	1.176	3.321	3.321	3.865	3.865
15.	0.5	0.702	1.183	3.477	3.477	4.1	



Европейски съюз



data_ethanol.txt

1.	0	12	24	36	48	60	72
2.	0.000	3.062	17.997	29.079	48.880	48.076	50.440
3.	0.000	2.046	16.384	33.858	48.987	55.170	57.112
4.	0.000	1.479	14.084	31.677	46.433	52.273	54.632
5.	0.000	1.255	14.158	30.303	44.432	51.347	55.573
6.	0.000	1.628	14.502	30.497	45.223	52.273	54.767
7.	0.000	1.449	13.442	25.972	37.173	45.403	46.433
8.	0.000	1.747	11.939	32.827	41.071	47.807	49.278
9.	0.000	4.130	12.430	33.499	44.458	47.359	56.251
10.	0.000	3.596	10.951	32.812	40.271	45.208	43.961
11.	0.000	2.786	9.273	31.856	38.499	46.090	48.948
12.	0.000	3.178	10.272	27.146	38.379	41.200	43.799
13.	0.000	2.556	8.792	25.135	36.690	41.197	43.632
14.	0.000	2.514	8.960	23.146	37.396	41.265	44.604
15.	0.000	2.676	9.059	24.167	39.471	43.416	48.279



Европейски съюз



data_glucose.txt

1.	0	12	24	36	48	60	72
2.	118.40	111.80	79.61	55.73	13.05	10.10	9.69
3.	118.40	113.99	83.09	45.43	12.82	5.10	3.10
4.	118.40	115.21	88.05	50.13	18.33	3.21	3.21
5.	118.40	115.70	87.89	53.09	22.64	4.75	2.78
6.	118.40	114.89	87.15	52.67	20.94	5.78	3.24
7.	118.40	115.28	89.43	62.43	38.28	26.11	18.33
8.	118.40	114.63	92.67	47.65	29.89	18.51	12.20
9.	118.40	109.50	91.61	46.20	22.59	10.10	3.22
10.	118.40	110.65	94.80	47.68	31.61	25.10	23.66
11.	118.40	112.40	98.41	49.74	35.43	26.10	12.91
12.	118.40	111.55	96.26	54.08	35.69	30.08	24.00
13.	118.40	112.89	99.45	57.85	39.33	35.38	24.37
14.	118.40	112.98	99.09	56.48	37.81	30.85	22.27
15.	118.40	112.63	98.88	53.04	33.33	19.49	14.35



Европейски съюз



model_main.m

1. %Програмен пакет 1 - Извършва идентификация на математически модели, описани с обикновени диференциални уравнения с постоянни коефициенти

2. clear all

3.

4. global t xres xres1 Feed x y T Ti X_2exp X_8exp S_2exp S_8exp E_2exp E_8exp Xfr Sfr Efr Sim mufr qfr mu_i q_i X_i S_i E_i MUMAXF QMAXF YXS YES EM EMP KS KSP KSS KSSP KLS_I YXS_I KLP_I YES_I MUMAX_I QMAX_I KS_I KSS_I KSP_I KSSP_I EM_I EMP_I INIT_C1 INIT_C2 INIT_C3 INIT_C4 INIT_C5 intOptions

5. Plohandle1 Plohandle2 Plohandle3 Plohandle4 Plohandle5

6. t0 =clock;

7. Mon_fig = figure(...

8. 'Name',' Model for Biomass Growth on Single Substrate ', ...

9. 'NumberTitle','off', ...

10. 'Position',[3, 110, 635, 434],...

11. 'Visible','on');



model_main.m

15. %Въвежда информацията от файла с базата данни

16. load data_biomass.txt;

17. load data_glucose.txt;

18. load data_ethanol.txt;

19. %Ti=0:1:72;

20. %Организиране на базата данни за целите на симулационните изследвания

21. T=data_biomass(1,:);%време на пробовземане

22. X_1exp=data_biomass(2,:);%биомаса свободни клетки

23. X_2exp=data_biomass(3,:); %биомаса имобилизирани клетки

24. X_3exp=data_biomass(4,:); %биомаса имобилизирани клетки

25. X_4exp=data_biomass(5,:); %биомаса имобилизирани клетки

26. X_5exp=data_biomass(6,:); %биомаса имобилизирани клетки

27. X_6exp=data_biomass(7,:); %биомаса имобилизирани клетки

28. X_7exp=data_biomass(8,:); %биомаса имобилизирани клетки

29. X_8exp=data_biomass(9,:); %биомаса имобилизирани клетки

30. X_9exp=data_biomass(10,:); %биомаса имобилизирани клетки

31. X_10exp=data_biomass(11,:); %биомаса имобилизирани клетки

32. X_11exp=data_biomass(12,:); %биомаса имобилизирани клетки

33. X_12exp=data_biomass(13,:); %биомаса имобилизирани клетки

34. X_13exp=data_biomass(14,:); %биомаса имобилизирани клетки

35. X_14exp=data_biomass(15,:); %биомаса имобилизирани клетки



Европейски съюз



model_main.m

```
36. S_1exp=data_glucose(2,:); %глюкоза свободни клетки
37. S_2exp=data_glucose(3,:); %глюкоза имобилизирани клетки
38. S_3exp=data_glucose(4,:); %глюкоза имобилизирани клетки
39. S_4exp=data_glucose(5,:); %глюкоза имобилизирани клетки
40. S_5exp=data_glucose(6,:); %глюкоза имобилизирани клетки
41. S_6exp=data_glucose(7,:); %глюкоза имобилизирани клетки
42. S_7exp=data_glucose(8,:); %глюкоза имобилизирани клетки
43. S_8exp=data_glucose(9,:); %глюкоза имобилизирани клетки
44. S_9exp=data_glucose(10,:); %глюкоза имобилизирани клетки
45. S_10exp=data_glucose(11,:); %глюкоза имобилизирани клетки
46. S_11exp=data_glucose(12,:); %глюкоза имобилизирани клетки
47. S_12exp=data_glucose(13,:); %глюкоза имобилизирани клетки
48. S_13exp=data_glucose(14,:); %глюкоза имобилизирани клетки
49. S_14exp=data_glucose(15,:); %глюкоза имобилизирани клетки
```

□



model_main.m

```
50. E_1exp=data_ethanol(2,:); %етанол свободни клетки
51. E_2exp=data_ethanol(3,:); %етанол имобилизирани клетки
52. E_3exp=data_ethanol(4,:); %етанол имобилизирани клетки
53. E_4exp=data_ethanol(5,:); %етанол имобилизирани клетки
54. E_5exp=data_ethanol(6,:); %етанол имобилизирани клетки
55. E_6exp=data_ethanol(7,:); %етанол имобилизирани клетки
56. E_7exp=data_ethanol(8,:); %етанол имобилизирани клетки
57. E_8exp=data_ethanol(9,:); %етанол имобилизирани клетки
58. E_9exp=data_ethanol(10,:); %етанол имобилизирани клетки
59. E_10exp=data_ethanol(11,:); %етанол имобилизирани клетки
60. E_11exp=data_ethanol(12,:); %етанол имобилизирани клетки
61. E_12exp=data_ethanol(13,:); %етанол имобилизирани клетки
62. E_13exp=data_ethanol(14,:); %етанол имобилизирани клетки
63. E_14exp=data_ethanol(15,:); %етанол имобилизирани клетки
```

```
64. Feed=[T X_1exp S_1exp E_1exp];
```



Европейски съюз



model_main.m

```
□ %Визуализация на информацията
65. cla reset;
66. %компоненти в културалната среда
67. figure(1)
68. subplot(3,1,1)
69. plot(T, X_1exp,'b*')
70. hold on
71. title('Biomass')
72. Plothandle1 = plot(T,X_1exp,'EraseMode','xor');
73. axis([0 72 0 8])
74.
75. subplot(3,1,2)
76. plot(T,S_1exp,'b*','EraseMode','none')
77. hold on
78. title('Substrate')
79. Plothandle2 = plot(T,S_1exp,'EraseMode','xor');
80. axis([0 72 0 150])
81.
82. subplot(3,1,3)
83. plot(T,E_1exp,'b*','EraseMode','none')
84. hold on
85. title('Ethanol')
86. Plothandle3 = plot(T,E_1exp,'EraseMode','xor');
87. axis([0 72 0 60])
```




model_main.m

88. %Коефициенти на модел със свободни клетки - начални стойности

89. MUMAXF=0.269;

90. QMAXF = 1.13;

91. YXS=0.037;

92. YES=0.98;

93. EM=39.35;

94. EMP=151.8;

95. KS=206.9;

96. KSP=16.54;

97. KSS=138;

98. KSSP=67.35;

99.

100.

101. % Задава на коефициентите за оптимизация

102. p =[MUMAXF QMAXF YXS YES EM EMP KS KSP KSS KSSP]';

103.

104. npar = 10; % Брой на коефициентите за оптимизация

$$(1) \frac{dX}{dt} = \mu X$$

$$(2) \frac{dG}{dt} = -\frac{\mu X}{Y_{X/S}} - \frac{q X}{Y_{E/S}}$$

$$(3) \frac{dE}{dt} = \frac{q X}{Y_{E/S}}$$

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

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



Европейски съюз



model_main.m

```
105. %%Еволюционен алгоритъм за оптимизация
106. max_iter = 2000;
107. smallest_error = 10e20;
108. best_p = p;
109. plot_p = zeros(max_iter,npar);
110. plot_error = smallest_error * ones(1,max_iter);
111. sigma =0.5;
112. i = 0;
113. I = 0;
114. while ((i-I) <200)
115.     i = i+1
116.     %Calls the Error Criterion Minimization Function (err_Func)
117.     error = model_err(p);
118.     %StarTm the Interations
119.     plot_error(i) = error;
120.     plot_p(i,:) = p';
121.     if error <= smallest_error
122.         best_p = p;
123.         smallest_error = error;
124.     end
125.     randomvec = ones(npar,1) + (sigma/100) * randn(npar,1);
126.     p = best_p .* randomvec;
127.     [min_err,I] = min(plot_error)
128. end
```



Европейски съюз



model_err.m

```
function errorCrit = err_Ret(p)
```

Тук се включват редовете от 4 до 64 от model_main.m

```
65.     %Обявяване на коефициентите, които подлежат на оптимизация
66.     MUMAXF = p(1);
67.     QMAXF  = p(2);
68.     YXS    = p(3);
69.     YES    = p(4);
70.     EM     = p(5);
71.     EMP    = p(6);
72.     KS     = p(7);
73.     KSP    = p(8);
74.     KSS    = p(9);
75.     KSSP   = p(10);
76.
77.     %Начални стройности за решаване на системата диференциални уравнения на модела
78.     INIT_C1=0.5;
79.     INIT_C2=118.4;
80.     INIT_C3 =0;
```



Европейски съюз



model_err.m

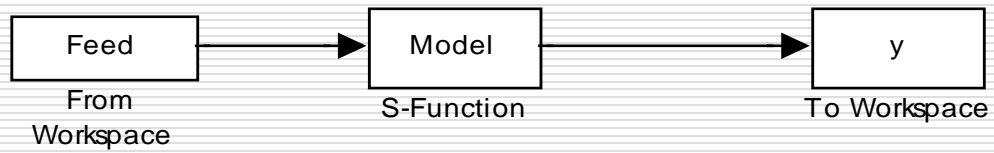
```
81. %Обръщане към подпрограмата Model_mdl.mdl за решаванена диференциални уравнения
82. [t,x] = sim('Model_mdl');
83. % Интерполация, с цел да се вземат само стойности, които са получени в часовете Tm
84. xres = interp1(t,x,T);
85. %Исходни величини
86. X_i = xres(:,1);
87. S_i = xres(:,2);
88. E_i = xres(:,3);
89. %Грешка от оценяването и критерий
90. pr1=((X_1exp - X_i)/max(X_1exp)).^2;
91. pr2=((S_1exp - S_i)/max(S_1exp)).^2;
92. pr3=((E_1exp - E_i)/max(E_1exp)).^2;
93. pr1(isnan(pr1))=[];
94. pr2(isnan(pr2))=[];
95. pr3(isnan(pr3))=[];
96. err= sum(pr1) + sum(pr2)+ sum(pr3);
97. errorCrit = err;
98. %Визуализация на резултатите
99. set(Plohandle1,'ydata',X_i)
100. set(Plohandle2,'ydata',S_i)
101. set(Plohandle3,'ydata',E_i)
102. drawnow
```



Европейски съюз



Model mdl.mdl





Европейски съюз



Model.c

```
1.  *Дефиниране на функцията */
2.  #define S_FUNCTION_NAME Model
3.  #define S_FUNCTION_LEVEL 2
4.  #include "simstruc.h"
5.  #include "math.h"
6.  #include "stdio.h"
7.  #define U(element) (*uPtrs[element]) /* Pointer to Input Port0 */
8.  /* U(0) = X */
9.  /* U(1) = S */
10. /* U(2) =E */
11. *Дефиниране на параметрите*/
12.
13. #define MUMAXF(S)  ssGetSFcnParam(S,0)
14. #define QMAXF(S)   ssGetSFcnParam(S,1)
15. #define YXS(S)     ssGetSFcnParam(S,2)
16. #define YES(S)     ssGetSFcnParam(S,3)
17. #define EM(S)      ssGetSFcnParam(S,4)
18. #define EMP(S)     ssGetSFcnParam(S,5)
19. #define KS(S)      ssGetSFcnParam(S,6)
20. #define KSP(S)     ssGetSFcnParam(S,7)
21. #define KSS(S)     ssGetSFcnParam(S,8)
22. #define KSSP(S)    ssGetSFcnParam(S,9)
```



Европейски съюз



Европейски социален фонд

Model.c

```
23.  /*Initial Conditions Начални условия*/
24.
25.  #define INIT_C1(S) ssGetSFcnParam(S,10)
26.  #define INIT_C2(S) ssGetSFcnParam(S,11)
27.  #define INIT_C3(S) ssGetSFcnParam(S,12)
28.
29.  static void mdlInitializeSizes(SimStruct *S)
30.  {
31.      ssSetNumSFcnParams(S, 13); /* Number of expected parameters */
32.      ssSetNumContStates(S, 3); /* Number of variables */
33.      ssSetNumDiscStates(S, 0);
34.
35.      if (!ssSetNumInputPorts(S, 1)) return;
36.      ssSetInputPortWidth(S, 0, 3);
37.      ssSetInputPortDirectFeedThrough(S, 0, 1);
38.
39.      if (!ssSetNumOutputPorts(S, 1)) return;
40.      ssSetOutputPortWidth(S, 0, 5); /* Number of outputs */
```



Европейски съюз



Model.c

```
41.     ssSetNumSampleTimes(S, 1);
42.     ssSetNumRWork(S, 5);           /* Number of work vectors to store results */
43.     ssSetNumIWork(S, 0);
44.     ssSetNumPWork(S, 0);
45.     ssSetNumModes(S, 0);
46.     ssSetNumNonsampledZCs(S, 0);
47.     ssSetOptions(S, 0);
48. }
49. static void mdlInitializeSampleTimes(SimStruct *S)
50. {
51.     ssSetSampleTime(S, 0, CONTINUOUS_SAMPLE_TIME);
52.     ssSetOffsetTime(S, 0, 0.0);
53. }
54. #define MDL_INITIALIZE_CONDITIONS /* Change to #undef to remove function */
55. #if defined(MDL_INITIALIZE_CONDITIONS)
56. static void mdlInitializeConditions(SimStruct *S)
57. {
58.     real_T *x0 = ssGetContStates(S);
59.     real_T init_c1,init_c2,init_c3; /* condicoes iniciais */
60.     init_c1   = *mxGetPr(INIT_C1(S));
61.     init_c2   = *mxGetPr(INIT_C2(S));
62.     init_c3   = *mxGetPr(INIT_C3(S));
63.
```




Европейски съюз



Model.c

```
64.     x0[0] = init_c1;           /* Начални условия*/
65.     x0[1] = init_c2;
66.     x0[2] = init_c3;
67.
68.     }
69.
70. #endif /* MDL_INITIALIZE_CONDITIONS */

71. /* Function: mdlOutputs =====
72.  * Abstract:
73.  *   In this function, you compute the outputs of your S-function
74.  *   block. Generally outputs are placed in the output vector, ssGetY(S).
75.  */
76. #define MDL_DERIVATIVES /* Change to #undef to remove function */
77. #if defined(MDL_DERIVATIVES)
78.
79. static void mdlDerivatives(SimStruct *S)
80. {
81. InputRealPtrsType uPtrs = ssGetInputPortRealSignalPtrs(S,0);
82. real_T *dx              = ssGetdX(S);
83. real_T *x               = ssGetContStates(S);
84. real_T *R               = ssGetRWork(S);
```



Европейски съюз



Model.c

```
85.  real_T  mumaxf,qmaxf,Yxs,Yes,Em,Emp,Ks,Ksp,Kss,Kssp;
86.      mumaxf  = *mxGetPr(MUMAXF(S));
87.      qmaxf   = *mxGetPr(QMAXF(S));
88.      Yxs     = *mxGetPr(YXS(S));
89.      Yes     = *mxGetPr(YES(S));
90.      Em      = *mxGetPr(EM(S));
91.      Emp     = *mxGetPr(EMP(S));
92.      Ks      = *mxGetPr(KS(S));
93.      Ksp     = *mxGetPr(KSP(S));
94.      Kss     = *mxGetPr(KSS(S));
95.      Kssp    = *mxGetPr(KSSP(S));
96.
97.  /*Дефиниране на скоростите на реакции*/
98.  #define mu_i ((mumaxf * x[1]/ (x[1] + Ks+x[1]*x[1]/Kss)) *(1-x[2]/Em))
99.  #define q_i ((qmaxf * x[1]/ (x[1] + Ksp+x[1]*x[1]/Kssp)) *(1-x[2]/Emp))
100. /* Диференциални уравнения */
101. dx[0] = mu_i*x[0];
102. dx[1] = -mu_i*x[0]/Yxs - q_i*x[0]/Yes;
103. dx[2] = q_i*x[0];;
104. R[0] = x[0];
105. R[1] = x[1];
106. R[2] = U(1);
107. R[3] = U(2);
108. R[4] = U(3);
```



Европейски съюз



Model.c

```
109. }
110. #endif /* MDL_DERIVATIVES */
111. /* Function: mdlOutputs =====
112.  * Abstract:
113.  * In this function, you compute the outputs of your S-function
114.  * block. Generally outputs are placed in the output vector, ssGetY(S). */
115. #define MDL_OUTPUT /* Change to #undef to remove function */
116. #if defined(MDL_OUTPUT )
117. static void mdlOutputs(SimStruct *S, int_T tid)
118. {
119.     real_T *y = ssGetOutputPortRealSignal(S,0);
120.     real_T *R = ssGetRWork(S);
121.     y[0] = R[0];
122.     y[1] = R[1];
123.     y[2] = R[2];
124.     y[3] = R[3];
125.     y[4] = R[4];
126. }
127. #endif /* MDL_OUTPUT*/
128. static void mdlTerminate(SimStruct *S)
129. {
130. }
131. #ifndef MATLAB_MEX_FILE /* Is this file being compiled as a MEX-file? */
132. #include "simulink.c" /* MEX-file interface mechanism */
133. #else
134. #include "cg_sfun.h" /* Code generation registration function */
135. #endif
```



Европейски съюз



Задание за курсова работа

Дадени са:

1. Експериментални данни от 14 проведени периодични ферментации с дрожди *Saccharomyces Cerevisiae* ВО 213. Експериментите са номерирани от 1 до 14, като първият експеримент е със свободни клетки, а останалите 13 са с имобилизирани клетки. Данните са организирани в 3 файла: data_biomass.txt, data_etahnol.txt и data_glucose.txt.
2. Предоставен е програмен пакет, който извършва идентификация на експеримент 14.

Задачи:

1. Да се разучи предоставения програмния пакет като се обърне внимание на еволюционния алгоритъм, осъществяващ оптимизационната процедура.
2. Да се тества програмният пакет като се задават различни стойности на параметрите за настройка на оптимизационната процедура (отбелязани в редове 111 и 114 на програмата model_main.m виж слайд номер 82)
3. Да се извърши параметрична идентификация на модела, описващ динамиката на една от ферментациите с имобилизирани клетки (един от експериментите с номера от 2 до 13)
4. Да се покажат резултатите в графичен вид, стойността на достигнатата минимална грешка (min_err), както и оптималните стойности на параметрите на модела (чрез команда best_p изписана в Command windows на МАТЛАБ).

