

А В Т О Р С К А С П Р А В К А

за научните приноси

на

Нели Стоянова Димитрова

в представените трудове в конкурс за професор по научна специалност
01.01.13 Математическо моделиране и приложения на математиката
(Динамични модели на биопроцеси: анализ, асимптотична устойчивост и
стабилизируемост)

Номерацията на цитираните в настоящия материал статии съответства на тази от списъка с публикации на авторката за участие в конкурс за професор. За удобство списъкът е приложен в края на материала.

Представените научни публикации съдържат изследвания от една интердисциплинарна област, свързана с изучаване на математически модели на биопроцеси (биореактори). Моделите са описани със системи нелинейни обикновени диференциални уравнения, зависещи от параметри. Основните задачи, които се решават, се отнасят до съществуване и единственост на положителни решения на системите, определяне на инвариантни множества, пресмятане на стационарни (равновесни) точки на модела, асимптотична устойчивост и бифуркации на равновесните точки относно параметрите на моделите, стабилизируемост на динамиката, оптимизация на модела по отношение на изхода. При изследването на математическите модели на биопроцеси се използват съвременни техники от теория на динамичните системи.

От гледна точка на практическите приложения важна задача в моделното изследване на биореактора е стабилизиране на процеса към предварително зададена оперативна (работна) точка. Асимптотичната стабилизация на системата (модела) най-често се осъществява с обратна връзка. Стабилизиране на динамиката чрез обратна връзка означава, че поведението на системата (модела) във всеки момент от времето се определя от предходното ѝ състояние. Едно сериозно изискване и ограничение е обратната връзка да зависи само от измерими в реално време (on-line) величини и да е нечувствителна (робастна) относно неточности в параметрите на модела.

Моделният подход при изследване на биопроцесите в последните години намира все по-широко приложение поради факта, че спестява време и средства от продължителни и скъпо струващи експерименти и че дори малки подобрения във функционалността на биореактора могат да доведат до значителен икономически ефект. В същото време математическите модели могат да се използват за проиграване и проверка на различни стратегии за управление и оптимизация на реалния процес, които биха могли да се вградят в автоматизирани системи за управление на биореактори.

1. Математически модели на непрекъснат биореактор с един субстрат и един вид микроорганизми (биомаса)

Един от най-интензивно изследваните в специализираната литература базови модели на непрекъснат биореактор е т. нар. модел с един субстрат и един вид биомаса (англ. single substrate/single biomass model). Той описва процес на анаеробно биологично разлагане на органични отпадъци, свързано с добив на биогаз (метан) и се задава със следната система уравнения

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= u(s_{in} - s) - k_1\mu(s)x \\ \frac{dx}{dt} &= (\mu(s) - \alpha u)x \\ Q &= k_2\mu(s)x.\end{aligned}\tag{1}$$

Фазовите променливи s и x означават съответно концентрация на субстрат и биомаса, s_{in} е концентрация на входния субстрат, Q е скорост на добиване на биогаз и е измерим в реално време изход от процеса, $\mu(s)$ е специфична скорост на растеж на биомасата, k_1 и k_2 са добивни коефициенти, а u е скорост на разреждане в биореактора и е управляем вход. Параметърът α , $\alpha \in (0, 1]$, описва хомогенността на средата в биореактора.

Статиите [1], [2] и [3] изучават модела (1) при $\alpha = 1$ (което съответства на идеално разбъркан или хомогенен биореактор) и при предположение, че специфичната скорост на растеж на биомасата $\mu(s)$ се моделира с функцията $\mu(s) = \frac{\mu_{\max}s}{k_s + s}$ (т. нар. закон на Монó (Monod) или неинхибираща моделна функция). Пресметнати са равновесните (стационарните) точки $(s^*(u), x^*(u))$ като функции на входния параметър u , където u се изменя в допустим (биологически обоснован) интервал U . Функцията $Q(u) = k_2\mu(s^*(u))x^*(u)$ се нарича входно-изходна статична характеристика на модела. Показано е, че съществува точка $u^* \in U$, в която $Q(u)$ достига максимума си, т. е. $Q(u^*) = \max_{u \in U} Q(u) = Q_{\max}$. При предположение, че коефициентите на модела не са известни точно, а се знаят само граници (интервали) в които варират, първо е пресметната оптималната обвивка на множеството от равновесни точки, в които входно-изходната статична характеристика достига своя максимум. Предложена е непрекъсната обратна връзка, която асимптотично стабилизира динамиката към това множество. Както отбелязахме по-горе, обратната връзка трябва да зависи само от измерими в реално време величини и да е нечувствителна (робастна) относно неточности в параметрите на модела. Известно е, че в биореактора измерими в реално време (on-line) са концентрацията на субстрата $s(t)$ и скоростта на изтичане на метан $Q(t)$. В горните статии предложената обратна връзка зависи именно от тези две променливи. Проведени са и компютърни симулации, които демонстрират теоретичните резултати.

В [5] отново е изследвана асимптотична стабилизируемост на модела при $\alpha = 1$, като моделната функция $\mu(s)$ е от вида $\mu(s) = \frac{\mu_{\max}s}{k_s + s + s^2/k_I}$ (т. нар. закон на Халдейн (Haldane) или инхибираща моделна функция). Предложената непрекъсната обратна връзка също зависи от измерими в реално време величини и стабилизира системата (1) към предварително пресметната равновесна точка, в която се достига максимален добив на биогаз Q_{\max} .

В [14] е използван друг подход за глобална стабилизация на модела. Изследванията са направени при произволно $\alpha \in (0, 1]$ и при най-общи предположения за функцията $\mu(s)$: $\mu(s)$ е дефинирана, непрекъснато диференцируема и ограничена за всяко $s \in [0, +\infty)$, $\mu(0) = 0$ и $\mu(s) > 0$ за $s > 0$; предположено е също, че коефициентите на модела не са известни точно, а се знаят само граници (интервали), в които варират. Целта е системата (1) да се стабилизира глобално към предварително избрана т. нар. оперативна (работна) точка (англ. reference point) \bar{s} . От гледна точка на практическите приложения изборът на \bar{s} съответства на допустимото ниво на замърсяващата органика, което трябва да остане под предварително зададени хигиенни норми. Глобалната стабилизация на модела е осъществена чрез адаптивна обратна връзка. За целта системата (1) е разширена с допълнително уравнение от вида

$$\frac{d\beta}{dt} = -C(\beta - \beta^-)(\beta^+ - \beta)k_2\mu(s)x(s - \bar{s}),$$

където C , β^- и β^+ са подходящо избрани положителни константи. Предложената адаптивна обратна връзка $k(\cdot)$ има вида $k(\cdot) = \beta k_2 \mu(s)x$ или $k = \beta \cdot Q$ и очевидно зависи от измеримия в реално време изход Q . В работата първо е показано, че каквато и (биологически обоснована) работна точка \bar{s} да бъде избрана, разширената система може да се стабилизира асимптотично към съответна равновесна точка $(\bar{s}, \bar{x}, \bar{\beta})$, като \bar{x} и $\bar{\beta}$ са пресметнати в зависимост от \bar{s} . Фактът, че глобалната стабилизируемост на модела е осъществима към произволно избрана (смислена от гледна точка на практиката) работна точка, е използван за решаване на друга практически също важна задача – максимизиране на скоростта на добив на биогаз. За тази цел е разработен оригинален алгоритъм за търсене на екстремум (англ. extremum seeking algorithm), който довежда затворената системата до равновесна точка, в която се достига желанния максимум Q_{\max} . Алгоритъмът е описан по-подробно в т. 6 по-долу. Проведени са компютърни симулации като илюстрация на теоретичните резултати.

Статията [11] е посветена на модификация на модела (1), в която коефициентът k_1 не е константа, а рационална функция на s (концентрацията на субстрата), т. е. разгледан е моделът

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= D(s_{in} - s) - \frac{1}{k_0 + k_1 s} \cdot \mu(s) \cdot x \\ \frac{dx}{dt} &= (\mu(s) - D) \cdot x,\end{aligned}$$

където s и x са съответно концентрации на субстрат и биомаса, s_{in} е концентрацията на входния субстрат, D е скорост на разреждане в биореактора, $\mu(s)$ е специфичната скорост на растеж на биомасата, която се описва със закона на Моно, а k_0 и k_1 са положителни коефициенти. Изследвани са основно бифуркации на Хопф относно бифуркационен параметър D . Показано е, че при известни (смислени от гледна точка на практическите приложения) предположения съществуващите гранични цикли (бифуркации на Хопф) са устойчиви, което на практика означава, че системата, зададена с този модел, е предсказуема в дългосрочен план. Числените симулации са извършени в системата за компютърна алгебра (СКА) *Maple* и потвърждават теоретичните резултати.

В [6] и [9] е изследван двумерен модел на непрекъснат биореактор за пречистване на отпадъчни води с рециклиране; моделът се описва със системата

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= D(s_{in} - s) - k\mu(s)x \\ \frac{dx}{dt} &= \mu(s)x + rDx_r - (1 + r)Dx,\end{aligned}$$

където s и x са съответно концентрации на субстрат (биологично потребление на кислород) и на биомаса (активна утайка или замърсяваща органика), x_r е концентрацията на рециклираната биомаса, D е скорост на разреждане в биореактора, r е коефициент на рециклиране, а $\mu(s)$ е специфичната скорост на растеж на биомасата. В [6] $\mu(s)$ е неинхибираща кинетика. Тук е изследвана чувствителност на входно-изходните статични характеристики в зависимост от неточности в параметрите на модела s_{in} , x_r и r . Анализ от този вид намира широко приложение при проектиране и ефективно управление на биореактора. В [9] моделната функция $\mu(s)$ се задава със закона на Халдейн; тази статия е посветена на изследване на еднопараметрични (относно D) бифуркации на равновесните точки на модела. Доказано е съществуване на бифуркации от тип хистерезис, транскритична бифуркация, вилообразна бифуркация (англ. pitchfork bifurcation); изследванията са направени и в случая на неопределени (интервални) коефициенти.

2. Модел на биореактор за пречистване на отпадъчни води чрез анаеробно биологично разлагане

Нелинейният (базов) модел на непрекъснат биореактор за анаеробно пречистване на отпадъчни води се описва със следната система обикновени диференциални уравнения

$$\begin{aligned}\frac{ds_1}{dt} &= u(s_1^i - s_1) - k_1\mu_1(s_1)x_1 \\ \frac{dx_1}{dt} &= (\mu_1(s_1) - \alpha u)x_1 \\ \frac{ds_2}{dt} &= u(s_2^i - s_2) + k_2\mu_1(s_1)x_1 - k_3\mu_2(s_2)x_2 \\ \frac{dx_2}{dt} &= (\mu_2(s_2) - \alpha u)x_2\end{aligned}\tag{2}$$

с изход

$$Q = k_4\mu_2(s_2)x_2.$$

Фазовите променливи s_1 , s_2 и x_1 , x_2 означават съответно концентрации на два вида субстрат и на два вида микроорганизми, s_1^i и s_2^i са входни концентрации на двата вида субстрат. Изходът Q е скорост на отделяне на биогаз (метан). Скоростта на разреждане u се разглежда като управляващ параметър. Параметърът α , $\alpha \in (0, 1]$, описва хомогенността на средата в биореактора, а k_i , $i = 1, 2, 3, 4$, са положителни коефициенти.

Този модел описва двуфазен процес, като първите две уравнения представят т. нар. ацидогенна фаза и съответстват на уравненията на модела (1), а вторите две – метаногенната фаза. На практика първата фаза (ацидогенезата) е много по-бърза от втората;

нещо повече, метаногенезата може да бъде инхибирана, което е определящо за целия процес.

Статията [4] изучава по същество модела (2), като специфичните скорости на растеж на микроорганизмите $\mu_1(s_1)$ и $\mu_2(s_2)$ се описват съответно със законите на Моно и Халдейн. Пресметнати са равновесните точки на системата. В случая, когато $\alpha = 1$ (което съответства на идеално разбъркан биореактор) е предложена следната непрекъсната обратна връзка

$$u \equiv k(s_1, x_1) = \frac{k_1 \mu_1(s_1) x_1}{s_1^i - s_1} - \delta(s_1 - s_1^*), \quad \delta = \text{const} > 0,$$

която стабилизира модела към равновесна точка $(s_1^*, x_1^*, s_2^*, x_2^*)$, съответстваща на предварително избрано $u^* \in U$ (U е допустим интервал за входния параметър u). Обратната връзка зависи от s_1 и x_1 . На практика концентрацията на биомасата x_1 не е измерима в реално време, но е наблюдаема величина.

В [7] е конструирана непрекъсната обратна връзка, зависеща само от s_1 : $u \equiv k(s_1) = \frac{1}{\alpha} \mu_1(s_1) - \delta(s_1 - s_1^*)$, $\delta = \text{const} > 0$. В [8] моделът е изследван при наличие на неопределености в коефициентите и в специфичните скорости на растеж μ_i , $i = 1, 2$. Обратната връзка също зависи само от s_1 и стабилизира модела към равновесната точка $(s_1^*, x_1^*, s_2^*, x_2^*)$.

В [10] моделът (2) е изследван при наличие на неопределености в коефициентите и неточно зададени μ_1 и μ_2 . След разширяване на системата с допълнително диференциално уравнение

$$\frac{d\beta}{dt} = -C \beta(1 - \beta) \mu_1^+(s_1) x_1, \quad C = \text{const} > 0, \quad \beta(0) \in (0, 1),$$

е предложена адаптивна обратна връзка от вида $u \equiv k(s_1, \beta) = \frac{1}{\alpha_-} \beta \mu_1^+(s_1)$ за асимптотична стабилизация на модела към равновесната точка $(s_1^*, x_1^*, s_2^*, x_2^*)$. Обратната връзка отново зависи от s_1 и от x_1 (чрез β).

В [12] е изследвана локалната устойчивост и бифуркациите на равновесните (стационарните) точки на модела (2) в зависимост от параметъра u . Показано е, че съществуват шест равновесия, които при изменение на u водят до появата на осем транскритични бифуркации. При предположение, че първата (ацидогенна) фаза на процеса вече е стабилизирана, е предложена адаптивна обратна връзка, зависеща само от измеримата величина s_2 , която стабилизира втората фаза към предварително избрана (биологически обоснована) работна точка \bar{s}_2 . Доказателството се базира на построяване на явна функция на Ляпунов за двумерната система. Използвайки факта, че работната точка може да се избира произволно, е приложен алгоритъмът за търсене на екстремум, който стабилизира системата в точката на максимален добив на биогаз. Числовите симулации са направени за случая, когато параметрите на модела не са известни точно, а се знаят само граници (интервали) за тях.

В статиите [16], [17] и [19] се прави по-задълбочен математически анализ на модела (2). Моделът се изследва при най-общи предположения за функциите на специфична

скорост на растеж на микроорганизмите $\mu_1(s_1)$ и $\mu_2(s_2)$, а именно: $\mu_j(s_j)$ е дефинирана за всяко $s_j \in [0, +\infty)$, $\mu_j(0) = 0$, $\mu_j(s_j) > 0$ за $s_j > 0$; $\mu_j(s_j)$ е непрекъснато диференцируема и ограничена за всяко $s_j \in [0, +\infty)$, $j = 1, 2$. С помощта на адаптивна обратна връзка е стабилизирана цялата четиримерна система. За целта основният модел (2) е разширен с още едно диференциално уравнение от вида

$$\frac{d\beta}{dt} = -C(\beta - \beta^-)(\beta^+ - \beta)k_4\mu_2(s_2)x_2(s - \bar{s}), \quad (3)$$

където $\bar{s} = \frac{k_2}{k_1}s_1 + s_2$ е предварително зададена оперативна точка (т. нар. биологично потребление на кислород (англ. biological oxygen demand, BOD), а C , β^- и β^+ са положителни подходящо избрани константи. Разгледана е системата (2), (3) в разширеното фазово пространство $(\zeta, \beta) = (s_1, x_1, s_2, x_2, \beta)$ и е дефинирана следната адаптивна обратна връзка:

$$u \equiv \kappa_1(\zeta, \beta) := \beta k_4 \mu_2(s_2) x_2.$$

Ясно е, че обратната връзка зависи само от измерими променливи, тъй като е в сила представянето $\kappa_1(\cdot) = \beta \cdot Q$. Доказано е, че затворената система е глобално асимптотично стабилизируема към равновесна точка $(\bar{\zeta}, \bar{\beta})$ на разширения модел, съответстваща на \bar{s} . Ще отбележим, че BOD е измерима в реално време величина, което на практика е осъществимо със съвременни сензори и наблюдатели. Доказателството за глобална стабилизируемост се основава на построяване на две явни функции от тип Ляпунов. Алгоритъмът за търсене на екстремум отново стабилизира системата в точка, в която добивът на биогаз е максимален. Демонстрирана е и робастността на обратната връзка при неточно зададени специфични скорости на растеж [16] и на останалите параметри в модела [17].

Добавянето на допълнителното уравнение (3) усложнява динамичната система. Нещо повече, това уравнение трудно може да се интерпретира в термините на реалния процес. Този недостатък е преодолян в по-нататъшни изследвания, изложени в статиите [21], [22] и [25]. Предложена е следната статична (неадаптивна) обратна връзка, зависеща от параметър (скалар) $\beta > 0$

$$u \equiv \kappa_2(\zeta, \beta) := \beta k_4 \mu_2(s_2) x_2, \quad \text{където } \beta \in \left(\frac{k_3^+}{s^{i-} \cdot k_4^-}, +\infty \right).$$

Основното предположение тук е, че са известни граници за коефициентите k_j на модела във вид на интервали, т. е. $k_j \in [k_j] = [k_j^-, k_j^+]$, $j = 1, 2, 3, 4$. Отпада предположението за измеримост в реално време на BOD. За произволни $k_j \in [k_j]$, $j = 3, 4$, се избира работна точка от вида $\bar{s} := s^i - \frac{k_3}{\beta k_4}$; очевидно \bar{s} зависи от избора на параметъра β и обратно – изборът на β определя еднозначно \bar{s} . Доказана е глобална асимптотична стабилизируемост на основния модел (2) към равновесната точка, съответстваща на избраното \bar{s} (или β). Доказателствата на основните резултати се основават на явното конструиране на две функции от тип на Ляпунов за цялата система (2); при това е използвано едно обобщение на принципа за инвариантност на LaSalle, получено от A. Arsie, Ch. Ebenbauer, 2010 г.

Статията [22] прави сравнителен анализ на двата типа (адаптивно и статично) управление. Оказва се, че статичното управление има редица предимства: то е по-добро от

гледна точка на време за стабилизиране на динамиката, избягват се и осцилации на фазовите променливи около равновесната оперативна точка.

Всички споменати по-горе работи съдържат резултати от компютърни симулации в СКА *Maple*.

3. Модел на биореактор за пречистване на индустриални води от токсични отпадъци

През последните години токсичното влияние на 1,2-дихлороетан (1,2-dichloroethane, DCA) върху водни и атмосферни биотични системи се признава като сериозен екологичен проблем. Поради изключително ниската си концентрация във водната среда DCA не може да бъде разграден чрез физико-химически методи. Затова като единствена алтернатива за отстраняването му остава неговото биологично разграждане. Един микробиален щам, открит през последните години, който е в състояние да разложи напълно DCA, е *Klebsiella oxytoca* VA 8391. Този щам е изолиран в активна утайка от водопречиствателна станция в рафинерията на Лукойл Нефтохим, Бургас. Математическият модел, описващ биологичното разграждане на DCA чрез щам *Klebsiella oxytoca* VA 8391 е предложен в една статия на Милева и др. (2008). Моделът е изведен и проверен (валидиран) чрез реални експерименти в лабораторията на Института по инженерна химия на БАН. Предложеният модел съществено се различава от известни от литературата и добре изучени модели на непрекъснати биореактори. Моделът е усложнен поради факта, че клетките на щам *Klebsiella oxytoca* VA 8391 са имобилизирани (прикрепени) върху гранули от активен въглен. По време на реалния процес тези неподвижни клетки могат да се отделят от твърдата повърхност на активния въглен и да започнат да се развиват във водната среда на биореактора като свободни клетки. При това процесът е необратим, т. е. свободните клетки не могат да полепнат обратно върху твърдите гранули. В работата на Милева и др. (2008) са дадени множество числови симулации, но не е направен математически анализ на модела. Такъв анализ е предложен в статиите [15] и [20].

Моделът се описва със следната система от обикновени диференциални уравнения

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= (\mu_1(s) - D)x_1 + k_{im}x_{im} \\ \dot{x}_{im} &= (\mu_{im}(s) - k_{im})x_{im} \\ \dot{s} &= -\left(\frac{1}{\gamma}\mu_1(s) + \beta_1\right)x_1 - \left(\frac{1}{\gamma}\mu_{im}(s) + \beta_{im}\right)x_{im} \\ &\quad + D(s^{in} - s) - k_L a(1 - \mu_2(s))s \\ \dot{p} &= \left(\frac{1}{\gamma}\mu_1(s) + \beta_1\right)x_1 + \left(\frac{1}{\gamma}\mu_{im}(s) + \beta_{im}\right)x_{im} - Dp,\end{aligned}\tag{4}$$

където x_1 е концентрация на свободните клетки в течната среда на биореактора, x_{im} е концентрация на имобилизираните клетки, s е концентрация на субстрата (замърсяващата органика), p е концентрация на продукта (хлорид); $\mu_1(s)$ и $\mu_{im}(s)$ са специфичните скорости на растеж на микроорганизмите, D е скорост на разреждане в биореактора, β_1 и β_{im} са скоростни константи.

В статията [15] са пресметнати равновесните точки на системата (4) и е изследвана локалната им устойчивост. В зависимост от двата параметъра D и k_{im} са намерени локалните бифуркации на равновесните точки от тип седло-възел и транскритична; тук съществено е използван пакетът BifTools (виж т. 7 по-долу).

Статията [20] е посветена на глобален математически анализ на модела. Чрез явно конструирана функция на Ляпунов е показана глобална устойчивост на равновесна точка, която е смислена от гледна точка на процеса и практическите приложения. В резултат от математическите изследвания са получени редица свойства на модела, неизвестни до момента на колегите-инженери: съществуване на инвариантно множество във фазовото пространство (x_1, x_{im}, s) и връзка между скоростните константи β_1 и β_{im} . Статията съдържа и резултати от компютърни симулации, които демонстрират теоретичните изследвания и които са в съответствие с експериментално получените данни.

4. Модел на хемостат с генно-модифицирани организми

Хемостатът е апарат, който се използва широко за моделни изследвания и лабораторни експерименти в микробиологията и напоследък намира приложение за производство на продукти чрез генно-модифицирани организми (например във фармацевтичната индустрия за производство на инсулин). Генетичната модификация най-често се извършва чрез въвеждане на ДНК-молекула в клетката във формата на плазмид, което води до появата на друг, генетично-изменен (англ. plasmid-bearing) организъм. Експериментално е доказано, че по време на репродуктивния процес в хемостата се появява нов тип, генетично-необременен (англ. plasmid-free) организъм. Експерименталните резултати показват още, че в хемостата могат да се развиват или и двата вида организми едновременно, или само генетично-необременените организми, но никога – само генно-изменените организми. Конкурентната борба между двата вида организми в хемостата се описва със следния известен от литературата динамичен модел (модел на Левин-Стюарт, 1980)

$$\begin{aligned}\dot{s} &= D(s^0 - s) - x_1\mu_1(s) - x_2\mu_2(s) \\ \dot{x}_1 &= x_1((1 - q)\mu_1(s) - D) \\ \dot{x}_2 &= x_2(\mu_2(s) - D) + qx_1\mu_1(s),\end{aligned}$$

където $s(t)$, $x_1(t)$ и $x_2(t)$ са съответно концентрации на субстрата, на генно-модифицираните организми и на генно-необременените организми, s^0 е концентрация на входния субстрат, D е скорост на разреждане в хемостата; $\mu_i(s)$, $i = 1, 2$, са специфичните скорости на растеж на организмите, q е константа, описваща вероятността за изчезване на генетично-модифицираните организми, $0 < q < 1$.

Както споменахме по-горе, генетично-модифицираните организми не могат да се развиват в хемостата без наличие на генно-необременени организми, докато обратното е възможно. Затова и една от основните задачи е да се стабилизира глобално системата в точка, в която и двете популации "оцеляват".

Моделът е изследван в зависимост от вида на специфичните скорости на растеж на

двата вида организми – неинхибиращи (от тип Моно) и инхибиращи (от тип Халдейн), както и в зависимост от взаимното положение на графиките на тези функции (напр. броя на пресечните точки на графиките на двете функции). Показано е как неопределености в специфичните скорости на растеж влияят на устойчивостта на системата при предположение, че скоростта на разреждане D , която е управляем вход на хемостата, е постоянна (т. е. не е функция на времето t). Чрез стабилизираща обратна връзка и прилагане на алгоритъма за търсене на екстремум е показано, че системата може да се стабилизира в точка, в която се достига максимална концентрация на генно-изменените организми в хемостата – една задача, която е поставена преди около 20 години (Hsu, Waltman, Wolkowicz, 1994) и която е решена тук. Проведени са компютърни симулации в СКА Maple 13, които потвърждават теоретичните изследвания. Резултатите са публикувани в [18], [24] и [27].

5. Биологично управление на хемостат

Следващият, добре известен от литературата модел, е свързан с едно ново и модерно понятие в микробиологията – биологично управление на хемостата. За първи път това понятие се появява в една работа на A. Rapaport, J. Harmand, 2008 г. Разгледан е добре познат модел, описващ конкурентна борба между две популации в хемостат:

$$\begin{aligned}\dot{s} &= (s_0 - s)D - \sum_{i=1}^n \mu_i(s)x_i \\ \dot{x}_i &= (\mu_i(s) - D_i)x_i \\ s(0) &\geq 0, \quad x_i(0) > 0, \quad i = 1, 2,\end{aligned}\tag{5}$$

където s_0 е концентрация на входния субстрат, D е скорост на разреждане, x_i са концентрациите на микроорганизмите с инхибиращи специфични скорости на растеж $\mu_i(s)$ и скорости на отмиване D_i , $i = 1, 2$, като $D_1 \neq D_2$. Известно е, че за такъв вид конкуренция в хемостата е в сила т. нар. “принцип на конкурентното изключване”: от двете популации оцелява само едната, и то тази, която има по-добър афинитет към субстрата. Използвайки този принцип, Rapaport и Harmand предлагат глобална стабилизация на модела, като вторият вид микроорганизми x_2 се избира със специфични характеристики, така че популацията x_1 винаги да “оцелява”. Това означава, че в модела (5) равновесната точка от вида $(\bar{s}, \bar{x}_1, 0)$ трябва да е глобално устойчива. В статията си Rapaport и Harmand предлагат достатъчни условия за глобална устойчивост, които са доста ограничителни. Статиите [23], [26] разширяват горните резултати и предлагат по-слаби достатъчни условия, осигуряващи глобална устойчивост на желаната равновесна точка.

6. Алгоритъм за търсене на екстремум, реализиран програмно в СКА Maple

Търсене на екстремум (англ. extremum seeking) е един подход за управление на биореактора, който се развива изключително интензивно през последното десетилетие с цел оптимизиране на продуктивността на процеса. В специализираната литература този подход не е свързан с конкретен математически модел. Алгоритъмът най-често

се представя във формата на блок-схема (диаграма), в която скоростта на разреждане в биореактора итеративно се изменя, за да се доведе изходът от процеса до желаното състояние. Основното ограничение при този метод е, че отворената система трябва да е поне локално устойчива; в противен случай е необходим локален контролер, който да стабилизира процеса в околност на оптималната работна точка.

Предложеният алгоритъм за търсене на екстремум е числов и е свързан с математическия модел на процеса. Моделът (динамичната система) първо се стабилизира глобално към предварително избрана работна точка \bar{s} (смислена от гледна точка на практическите приложения). Свободата в избора на точката е използвана по-нататък за решаване на оптимизационната задача за максимизиране на изхода от процеса (напр. скорост на добиване на метан Q , концентрация на генно-модифицирани микроорганизми и др.). В разработения числен итерационен алгоритъм за търсене на екстремум по подходящ начин се построява редица от равновесни (работни) точки на модела (за които предварително е доказано, че са глобално устойчиви) и чрез пресмятане и сравняване на стойностите на изхода (който винаги е измерима величина) се достига до точка, съответстваща на желаното състояние на биореактора. Алгоритъмът се осъществява на два етапа. В първия етап се намира интервал, който съдържа точката на максимума. На втория етап този интервал се оптимизира, като ширината му може да бъде направена достатъчно малка в зависимост от предварително зададен от потребителя толеранс. Алгоритъмът е приложен за оптимизиране на динамичния модел в реално време. Алгоритъмът е разработен и вграден в СКА *Maple 13* в различни варианти в зависимост от вида на стабилизиращата обратна връзка (адаптивна, статична) и е използван при компютърни симулации с различни модели на биопроцеси. Основните стъпки на алгоритъма за търсене на екстремум (в различните му версии) са публикувани в [14], [17], [18]. Резултатите от проведените компютърни симулации са представени в съответните статии.

7. Програмният пакет BifTools в СКА Maple

Разгледаните по-горе математическите модели на биопроцеси се описват с нелинейни динамични системи, зависещи от параметри. Тези системи имат сложно поведение и по правило са силно чувствителни. В много случаи с изменението на параметрите се изменя и динамиката на системата, което води до качествени промени във фазовия портрет. Тези промени са предмет на изследване в математическата теория на бифуркациите, която се основава на две основни методики: редуциране на оригиналната система върху т. нар. централно многообразие и привеждане на редуцираната система в нормална форма. Параметричните и координатни трансформации, необходими за привеждане на системата в нормална форма, изискват значителни междинни пресмятания като намиране на якобиани, пресмятане на коефициенти на редове на Тейлър, собствени стойности и собствени вектори, решаване на системи линейни параметрични уравнения и други. Естествена среда за такива пресмятания са системите за компютърна алгебра като *Maple* и *Mathematica*.

Програмният пакет BifTools е разработен и вграден в СКА *Maple 13* от докторант Милен Борисов. В него са включени програми (procedures) за символно намиране на еднопараметрични бифуркации на равновесни точки на динамични системи – тран-

скритична, вилообразна (англ. pitchfork), седло-възел и бифуркация на Хопф, както и двупараметрични бифуркации от тип Богданов-Такенс. Като входни данни програмите в пакета изискват въвеждането на предварително точно (символно или в рационална аритметика) пресметната бифуркационна точка. Пакетът обработва въведените данни и на базата на споменатите по-горе техники връща на потребителя нормалната форма на системата и информация за типа на бифуркацията. Приносът на авторката (като научен ръководител на докторанта) се изразява в консултантска помощ при създаване на алгоритмите, реализирани в пакета, при уточняване на входно-изходните данни, при тестването на програмите. Алгоритмите за еднопараметрични бифуркации на равновесни точки са публикувани в [13]. Целият пакет, заедно с указания и примери за използването му, е със свободен достъп и може да бъде намерен на сайта <http://www.maplesoft.com/applications/view.aspx?SID=128951>

3 декември 2013 г.
София

Подпис:


(*Хана Димитрова*)

Литература

- [1] N. S. Dimitrova, M. I. Krastanov: Stabilizing Feedback Design of a Class of Fermentation Processes Involving Uncertainties. In: Proc. Automatics and Informatics Conf., Sofia, 2002, 253–256. ISBN 954-9641-30-9.
- [2] M. I. Krastanov, N. S. Dimitrova: A Stabilizing Feedback of an Uncertain Control System. In: Numerical Methods and Applications (NMA'2002), I. Dimov, I. Lirkov, S. Margenov, Z. Zlatev (eds.), Lecture Notes in Computer Science 2542, Springer, 2003, 230–237. ISBN: 978-3-540-00608-4 (Print) 978-3-540-36487-0 (Online)
- [3] M. I. Krastanov, N. S. Dimitrova: Stabilizing Feedback of a Nonlinear Process Involving Uncertain Data. Int. Journ. Bioprocess and Biosystems Engineering 25, 4, 2003, 217–220. ISSN 1615-7591 (print version) ISSN 1615-7605 (electronic version)
IF 0.986 (2003)
- [4] N. S. Dimitrova, M. I. Krastanov: Stabilizing Feedback of a Nonlinear Biological Wastewater Treatment Plants Model. In: Large-Scale Scientific Computing (LSSC'2003), I. Dimov, I. Lirkov, S. Margenov, J. Waśniewski, P. Yalamov (eds.), Lecture Notes in Computer Science 2907, Springer, 2004, 222–230. ISBN: 978-3-540-21090-0 (Print) 978-3-540-24588-9 (Online)
IF 0.513 (2004)
- [5] N. S. Dimitrova, M. I. Krastanov: Asymptotic Stabilization of a Biotechnological Process with Substrate Inhibition. Mathematics and Education in Mathematics, Proc. 33rd Spring Conf. of UBM, 2004, 407–412. ISBN 954-8880-17-2
- [6] P. Zlateva, N. Dimitrova: Stability Analysis of a Nonlinear Model of Wastewater Treatment Processes. In: Numerical Analysis and Its Applications (NAA'2004), Zh. Li, L. Vulkov, J. Waśniewski (eds.), Lecture Notes in Computer Science 3401, Springer, 2005, 606–612. ISBN: 978-3-540-24937-5 (Print) 978-3-540-31852-1 (Online)
IF 0.402 (2005)
- [7] N. S. Dimitrova, M. I. Krastanov: Stabilization of a Nonlinear Anaerobic Wastewater Treatment Model. In: Large-Scale Scientific Computing (LSSC'2005), I. Lirkov, S. Margenov, J. Waśniewski (eds.), Lecture Notes in Computer Science 3743, Springer, 2006, 208–215. ISBN: 978-3-540-31994-8 (Print) 978-3-540-31995-5 (Online) ISSN 0302-9743
- [8] N. S. Dimitrova, M. I. Krastanov: Stabilizing Feedback for a Nonlinear Wastewater Treatment Model Involving Uncertainties. Proc. Second International Workshop on Computational Intelligence in Bioinformatics (BioInfo'2006), Sofia, October 3-6, 2006, Union of Automation and Informatics, 2006, 115–118. ISBN-10: 954-9641-48-1, ISBN-13: 978-954-9641-48-6.
- [9] N. Dimitrova, P. Zlateva: Stability and Bifurcation Analysis of a Nonlinear Model of Bioreactor. In: Numerical Methods and Applications (NMA'2006), T. Boyanov, S. Dimova, K. Georgiev, G. Nikolov (eds.), Lecture Notes in Computer Science 4310, Springer, 2007, 296–303. ISBN: 978-3-540-70940-4 (Print) 978-3-540-70942-8 (Online)

- [10] N. Dimitrova, M. I. Krastanov: Nonlinear Adaptive Control of an Uncertain Wastewater Treatment Model. In: IEEE Proc. 12th GAMM-IMACS International Symposium on Scientific Computing, Computer Arithmetic and Validated Numerics (SCAN'2006), Bob Werner (ed.), IEEE Computer Society, accessible through IEEE data base Xplore. ISBN-13:978-0-7695-2821-2, ISBN-10:0-7695-2821-X
- [11] N. Dimitrova: Local Bifurcations in a Nonlinear Model of a Bioreactor. *Serdica Journal of Computing*, vol. 3, No. 2, 2009, 107–132. ISSN 1312-6555
- [12] N. Dimitrova, M. Krastanov: Nonlinear Stabilizing Control of an Uncertain Bioprocess Model. *Int. Journ. of Appl. Math. Comput. Sci.*, 2009, vol. 19, No. 3, 441–454. DOI: 10.2478/v10006-009-0036-0; ISSN 1641-876X
IF 0.684 (2009)
- [13] M. Borisov, N. Dimitrova: One-Parameter Bifurcation Analysis of Dynamical Systems Using Maple. *Serdica Journal of Computing*, vol. 4, No. 1, 2010, 43–56. ISSN 1312-6555
- [14] N. Dimitrova, M. Krastanov: Nonlinear Adaptive Control of a Model of an Uncertain Fermentation Process. *Int. Journ. Robust Nonlinear Control*, 20, 2010, 1001–1009. DOI: 10.1002/rnc.1503 ISSN 1049-8923.
IF 1.495 (2010)
- [15] M. Borisov, N. Dimitrova: Stability Analysis in a Model of 1,2-dichloroethane Biodegradation by *Klebsiella oxytoca* va 8391 Immobilized on Granulated Activated Carbon. In: Proc. AMiTaNS'2011, M. D. Todorov, C. I. Christov (eds.), American Inst. of Physics (AIP) 1404, 2011, 284–298; DOI: 10.1063/1.3659931; ISBN 978-0-7354-0976-7
SJR Index 0.142 (2011)
- [16] N. Dimitrova, M. Krastanov: Nonlinear Adaptive Control of a Bioprocess Model with Unknown Kinetics. Chapter 13 in *Modeling, Design, and Simulation of Systems with Uncertainties (Mathematical Engineering)*, A. Rauh, E. Auer (eds.), Springer, 2011, 275–292. ISBN 978-3-642-15955-8, e-ISBN 978-3-642-15956-5
- [17] N. Dimitrova, M. Krastanov: Adaptive Asymptotic Stabilization of a Bioprocess Model with Unknown Kinetics. *Int. Journ. of Numerical Analysis and Modeling, Series B, Computing and Information*, vol. 2, No. 2–3, 2011, 200–214. ISSN 1923-2942 (print), ISSN 1923-2950 (online)
SJR Index 0.417 (2011)
- [18] N. Dimitrova: Modeling the Production of Genetically Modified Organisms in the Chemostat. *Mathematica Balkanica, New Series*, Vol. 25, Fasc. 3, 2011, 277–291. ISSN 0205-3217
- [19] N. Dimitrova, M. Krastanov: Nonlinear Adaptive Stabilizing Control of an Anaerobic Digestion Model with Unknown Kinetics. *International Journal of Robust and Nonlinear Control*, vol. 22, Issue 15, 2012, 1743–1752. published on-line 2011, DOI 10.1002/rnc.1782 print ISSN: 1049-8923, online ISSN: 1099-1239
IF 1.900 (2012)

- [20] M. Borisov, N. Dimitrova, V. Beschkov: Stability Analysis of a Bioreactor Model for Biodegradation of Xenobiotics. *Int. Journ. Computers and Mathematics with Applications*, vol. 64, No. 3, 2012, 361–373. DOI: 10.1016/j.camwa.2012.0.067 ISSN 0898-1221
IF 2.069 (2012)
- [21] N. Dimitrova, M. I. Krastanov: On the Asymptotic Stabilization of an Uncertain Bioprocess Model. In: *Large-Scale Scientific Computing (LSSC'2011)*, I. Lirkov, S. Margenov, J. Waśniewski (eds.): *Lecture Notes in Computer Sciences* 7116, Springer, 2012, 115–122. DOI: 10.1007/978-3-642-29843-1_12; ISBN 978-3-642-29842-4 (Print), 978-3-642-29843-1 (Online)
SJR Index 0.33 (2012)
- [22] N. S. Dimitrova, M. I. Krastanov: On the Asymptotic Stabilization of an Anaerobic Digestion Model with Unknown Kinetics. *WSEAS Transactions on Systems*, Special Issue on Modelling and Control of Integrated Bio-Systems, S. Vassileva and F. Neri (eds.), Vol. 11, Issue 7, 244–255, July 2012. e-ISSN 2224-2678.
SJR Index 0.27 (2012)
- [23] N. S. Dimitrova, M. I. Krastanov: Generalization of the Concept for Biological Control in the Chemostat. *WSEAS Transactions on Biology and Biomedicine*, Issue 4, Vol. 9, October 2012, 93–102. e-ISSN 2224-2902
SJR Index 0.11 (2012)
- [24] N. Dimitrova: On the Asymptotic Stabilization of a Chemostat Model of Plasmid-bearing, Plasmid-free Competition. In: *Chaos and Complex Systems, Proc. 14th Intern. Chaos Symposium 2012*, S. G. Stavrinos, S. Banerjee, H. Caglar, M. Ozer (eds.), Springer Complexity Series, 2013, 357–362. ISBN 978-3-642-33913-4
- [25] N. Dimitrova, M. Krastanov: Output Feedback Stabilization of an Anaerobic Digestion Model. *Compt. Rend. Acad. bulg. Sci.*, Tome 66, No 4, 2013, 493–502. ISSN 1310-1331
IF 0.211 (2012)
- [26] N. Dimitrova, M. Krastanov: Model-Based Biological Control of the Chemostat. In: *Numerical Analysis and Its Applications (NAA'2012)*, I. Dimov, I. Faragó, L. Vulkov (eds.), *Lecture Notes in Computer Science* 8236, Springer, 2013, 239–246. ISBN 978-3-642-41514-2, e-ISSN 978-3-642-41515-9.
SJR Index 0.33 (2012)
- [27] N. S. Dimitrova: Optimizing the Productivity in a Chemostat Model of Plasmid-bearing Plasmid-free Competition: the Case of General Uptake Functions. *WSEAS Transactions on Biology and Biomedicine*, Issue 1, Vol. 10, 2013, 12–21. e-ISSN: 2224-2902.
SJR Index 0.11 (2012)