

I. Теоретична част

I.1 Графичен потребителски интерфейс (ГПИ)

ГПИ или просто графичен интерфейс (на английски: *graphical user interface, GUI*), е разновидност на потребителски интерфейс, в който елементите, предоставени на потребителя за управление, са изпълнени във вид на графични изображения (менюта, бутони, списъци и др.).

В ГПИ потребителят има достъп по свой избор до всички видими обекти на прозореца на монитора (те се наричат елементи на интерфейса) с помощта на периферно устройство (клавиатура, мишка и т. н.), и осъществява непосредственото им манипулиране.

Най-често елементите на графичния интерфейс се реализират като икони, които подсказват тяхното предназначение и свойства, което помага на потребителите да осъществят желаните функции.

Графичният интерфейс много напомня една интернет страница – всичко се управлява чрез мишка и с някои от бутоните на клавиатурата.

I.2. Идентификационни алгоритми вградени в системата InSEMCoBio

В системата са вградени три вида идентификационни алгоритми Еволюционни (*Evolutuinary*), Генетични (*Genetic*) и Хибридни (*Hibrid*).

Еволюционните алгоритми (*EA*) включват еволюционно програмиране, еволюционни стратегии, генетични алгоритми и генетично програмиране. Те често генерират и приближени решения за всички видове проблеми свързани с оптимизационните задачи. Подробно описание на функциите на програмите реализиращи Еволюционните алгоритми вградени в системата са дадени в учебника за магистърски курс [1].

Генетичните Алгоритми (*GA*) са директни методи, които използват основните елементи на биологичната еволюция като кръстоски и случайни промени между елементите (хромозоми) на популацията за оптимизацията на технически системи. По-детайлно обяснение на основните характеристики на тази еволюционна стратегия за биохимичен модел от висок ред е представено в [2]

Хибридните алгоритми (*EA-GA Hibrid*) са съчетание на двата алгоритъма описани по-горе. При описанието на работата на системата ще бъде показано на практика как работят тези алгоритми и ще се сравнят резултатите от приложението им при еднакви условия.

I.3. Модели описващи процесите използвани за доказване работоспособността на системата

На този етап от разработката на системата са въведени два биотехнологични процеса. Единият е свързан с производството на протеини при култивиране на *E. coli MC 4110*. *E. coli* може да расте в различни културални среди както аеробно, така и анаеробно. Като източник на въглерод най-често се използва глюкозата. При аеробни условия, част от

глюкозата се окислява до въглероден диоксид, като краен приемник на електроните е кислорода. *E. coli* е най-пълно изучения микроорганизъм от всички съществуващи организми. Това е предпочитания микроорганизъм за генното инженерство, тъй като култури от него могат да продуцират неограничени количества продукт в резултат на въведен ген. На този етап няколко важни лекарства (инсулин, например) се получават на базата на ферментации на *E. coli*. Уравненията от (1)-(4) са модел на периодичен с подхранване процес за получаване на протеини от *E. coli* MC 4110.

$$dX/dt = \mu * X - F/V * X \quad (1)$$

$$dS/dt = -1/Y_{XS} * \mu * X + (S_0 - S) * F/V \quad (2)$$

$$dO_2/dt = 1/Y_{OX} * \mu * X + K_{la} * (O_2^* - O_2) - F/V * O_2 \quad (3)$$

$$dV/dt = F \quad (4)$$

Вторият процес е свързан с производството на глюконова киселина, която намира широко приложение в хранително-вкусовата, фармацевтичната и други индустриални области. Процесът, който е обект на изследване е производство на глюконова киселина при ферментация на *Aspergillus niger*. Основният субстрат е глюкоза. Превръщането на глюкозата в глюконова киселина е просто окисляване на алдехидната група на захарта до карбоксилна група. Основният процес е добре известен и е бил обект на редица изследвания, но информацията относно кинетичните аспекти на културата и нейното формално моделиране представлява специален интерес и най-вече за синтез на управление. Уравненията от (5)-(8) са модел на периодичен процес за получаване на глюконова киселина от *Aspergillus niger*.

$$dX/dt = R_X \quad (5)$$

$$dGA/dt = R_{GA} \quad (6)$$

$$dS/dt = -1/Y_{XS} * R_X - 1/Y_{SGA} * R_{GA} \quad (7)$$

$$dO_2/dt = 1/Y_{OX} * R_{GA} + K_{la} * (O_2^* - O_2) \quad (8)$$

Кинетични модели (Kinetic Models) вградени в системата

$$\mu(S) = \frac{\mu_{max} * S(t)}{K_S + S(t)} \quad \text{Моно (Mono)} \quad (9)$$

$$\mu(S, X) = \frac{\mu_{max} * S(t)}{K_C X(t) + S(t)} \quad \text{Контоа (Contois)} \quad (10)$$

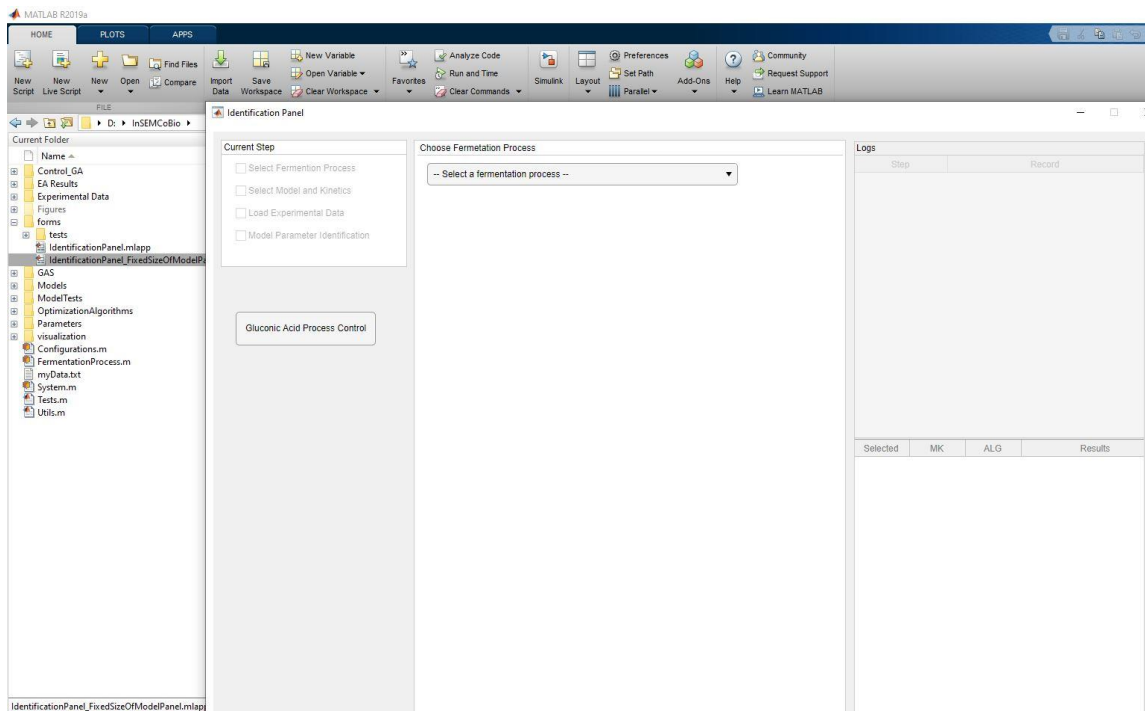
$$\mu = \mu_{max} \frac{S/X}{K_S + S/X} \quad \text{Фуджимото (Fujimoto)} \quad (11)$$

II. Активиране на системата

За работа със системата трябва предварително да се инсталира МАТЛАБ 17 или МАТЛАБ 19. Системата се стартира чрез активиране на файл в най-лявото поле на Фиг. 1. На екрана се появява идентификационния панел (Identification Panel).

II.1 Работа с идентификационния панел за периодичен с подхранване процес на ферментация на *E. coli* MC 4110

Процесът на идентификация включва оптимизационни процедури, целящи да се намерят стойностите на коефициентите на модела така, че той да описва динамиката на биотехнологичния процес с възможно най-голяма точност по отношение на експерименталните данни.

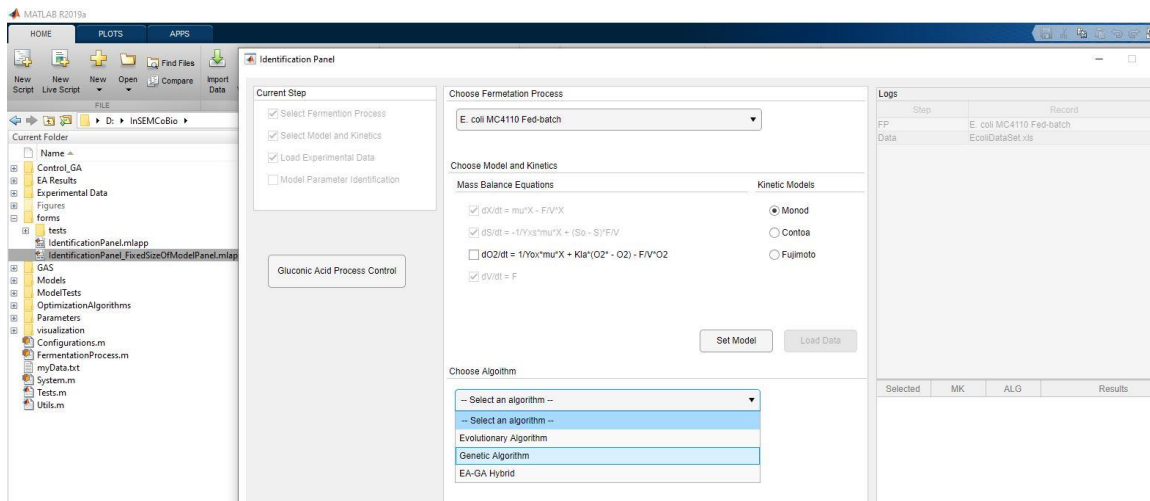


Фиг.1.

Тъй като системата за обучение се разработва за потребители не запознати с програмирането, голяма част от функциите на програмите дадени по-долу на фигурите, остават скрити за потребителя. Само част от тях са изведени за активиране чрез осъществяване на следните стъпки. Резултатът след активирането им е показан в скобите:

- избор на процес – Choose Fermentation Process (*E. coli* MC4110 Fed-batch);
- избор на модел на процеса (Set model)
- избор на кинетика - Kinetic Models (Mono);
- избор на идентификационен алгоритъм Choose Algorithm (Evolutionary Algorithm);

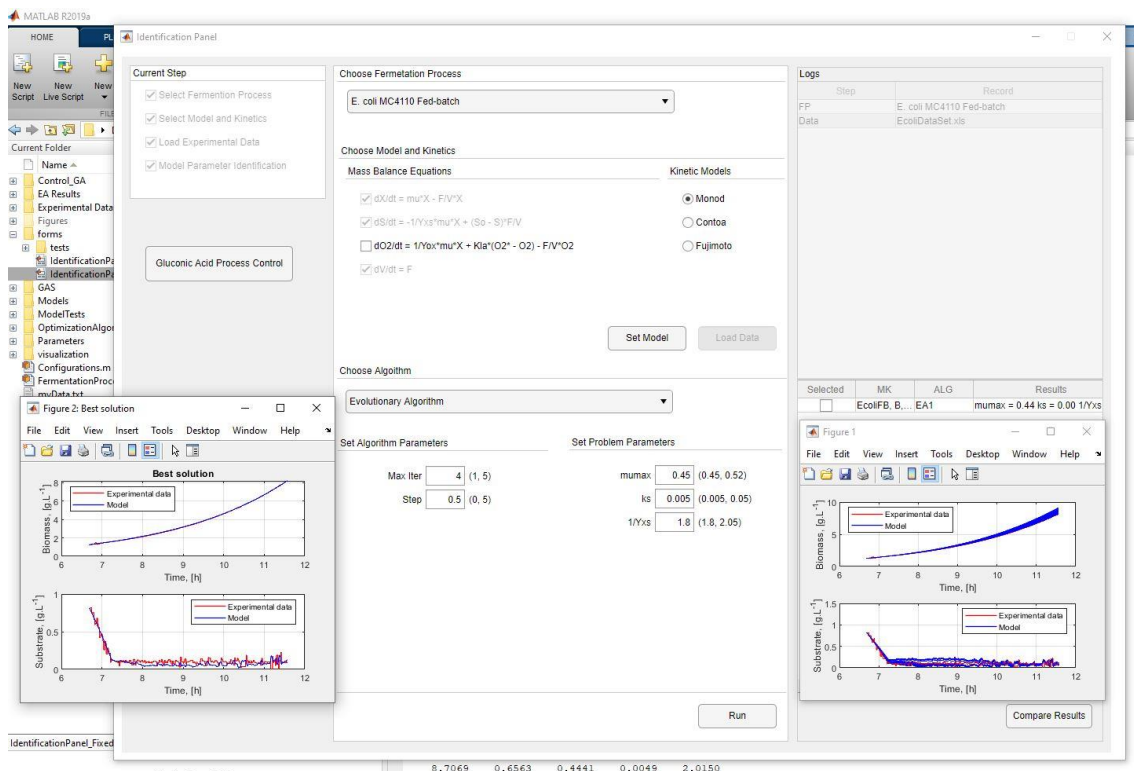
Панелът добива вида показан на Фиг.2. Извършените стъпки са отбелязани в левия горен ъгъл на панела (Current Step).



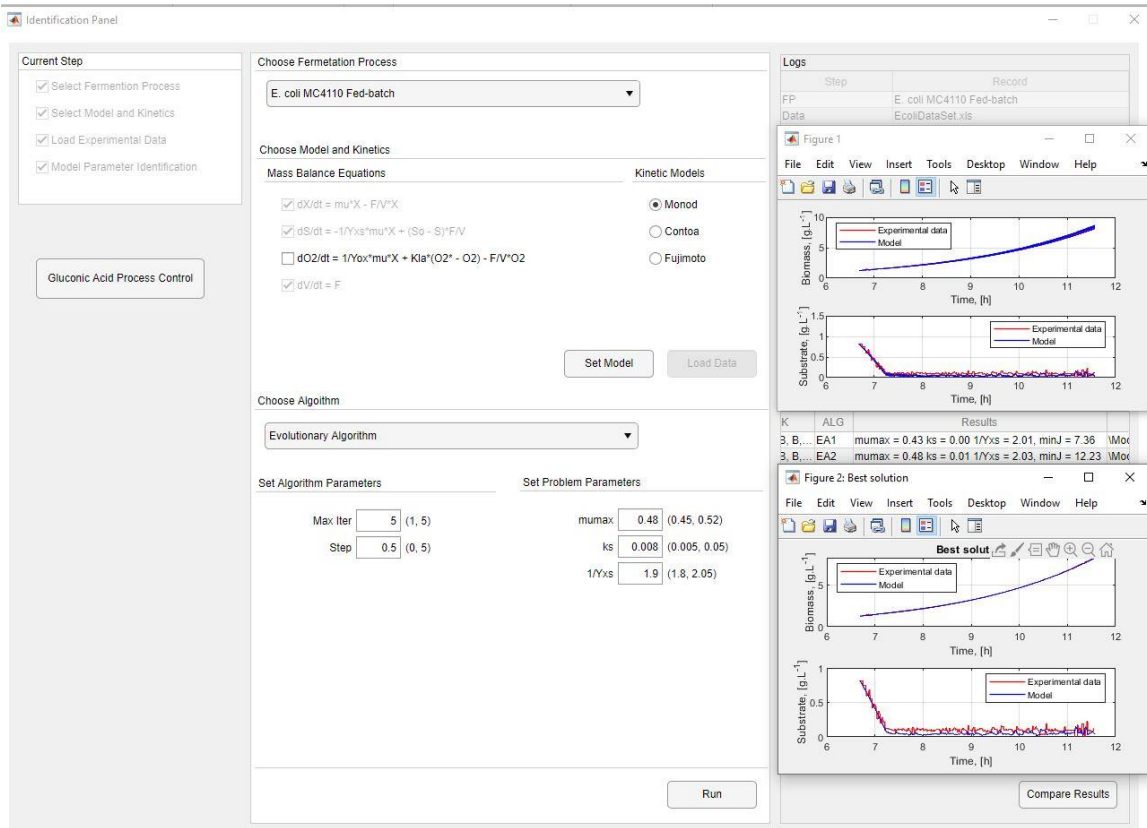
Фиг.2.

Включените в модела на процеса уравнения –от (1, 2 и 4) са отбелязани в сиво. Невключеното уравнение (3) е оставено в черно. За кинетичен модел е избран Моно (9).

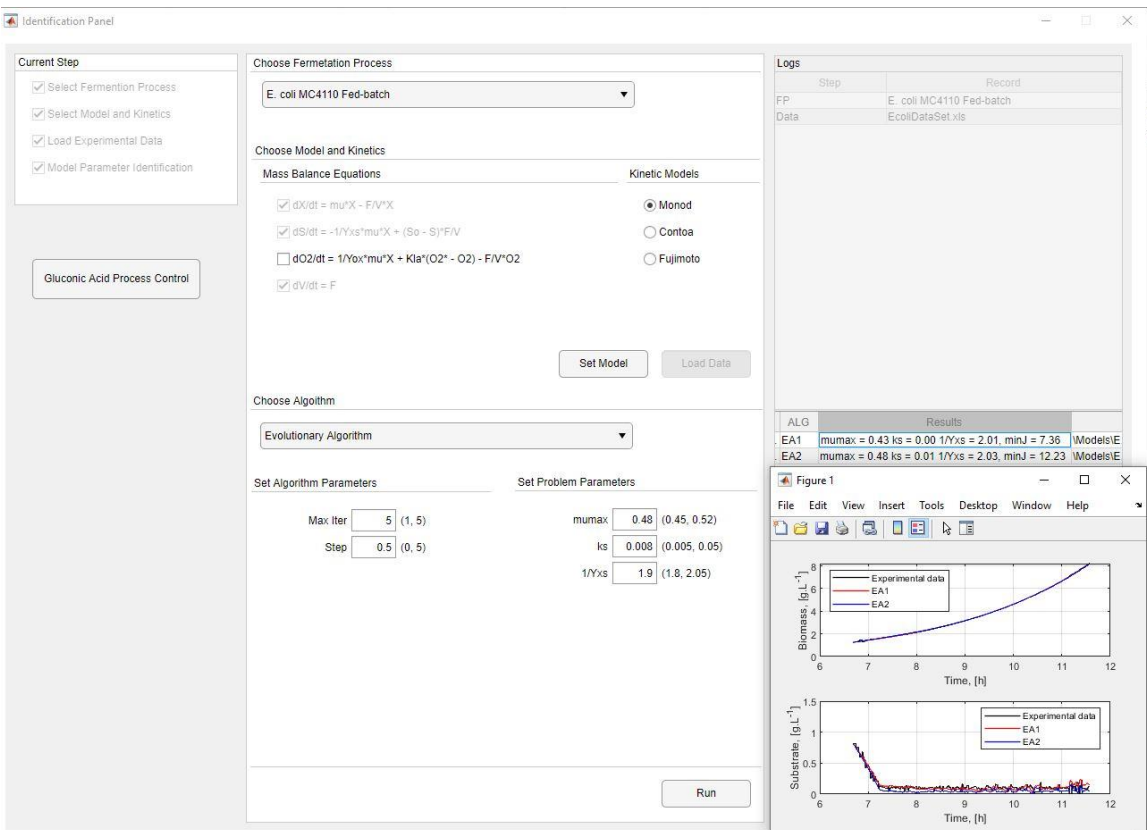
Процедурата за идентификация се стартира като предварително се въвеждат експерименталните данни с натискане на бутона Load data и след това с командата RUN в долния десен край на средното поле на панела. На фигурите с № 3 и 4 са показани приключилите идентификационни процедури на модела – Best Solution при избрани различни стойности на идентификационния алгоритъм (Set Algorithm Parameters) и стойности на параметрите на модела на процеса (Set Problem Parameters).



Фиг.3.



Фиг.4.



Фиг.5.

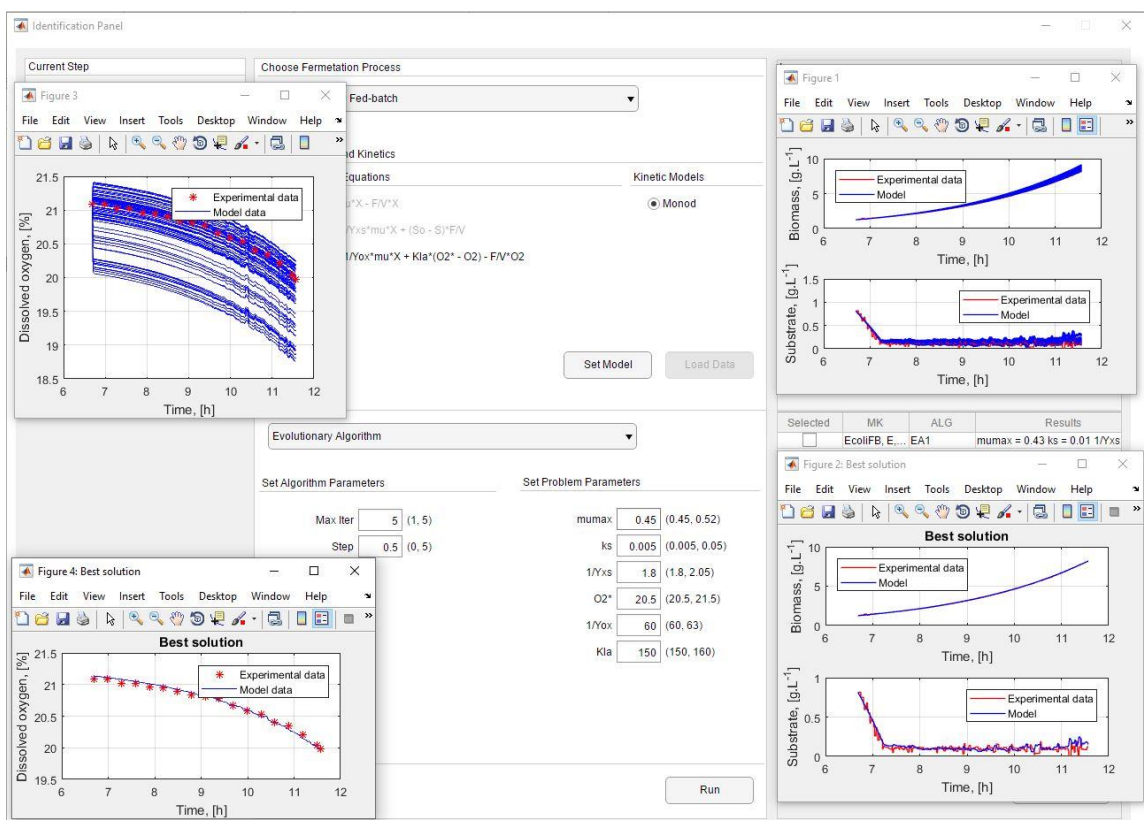
На Фиг. 5 е показано сравнението на резултатите от двете горни идентификации. Това се инициализира като в крайното долно дясно поле на панела се избера (Selected) симулациите (MK), които искаме да сравним. EA1 значи еволюционен алгоритъм 1, а EA2 е еволюционен алгоритъм 2. На Фиг. 5 с различни цветове са показани експерименталните данни и резултатите от различните идентификационни процедури

На Фиг.6. е показан процесът на идентификация на същия процес, но е добавено и уравнението за динамиката на кислорода (8). Към Set Problem Parameters са показани и параметрите, свързани с това уравнение. Процесът на идентификацията е демонстриран със симулациите на малките Figure 1 и 3. След приключване на процедурата крайните резултати Best Solution са дадени както следва: за биомаса и субстрат на малката Figure 2, за кислорода Figure 4.

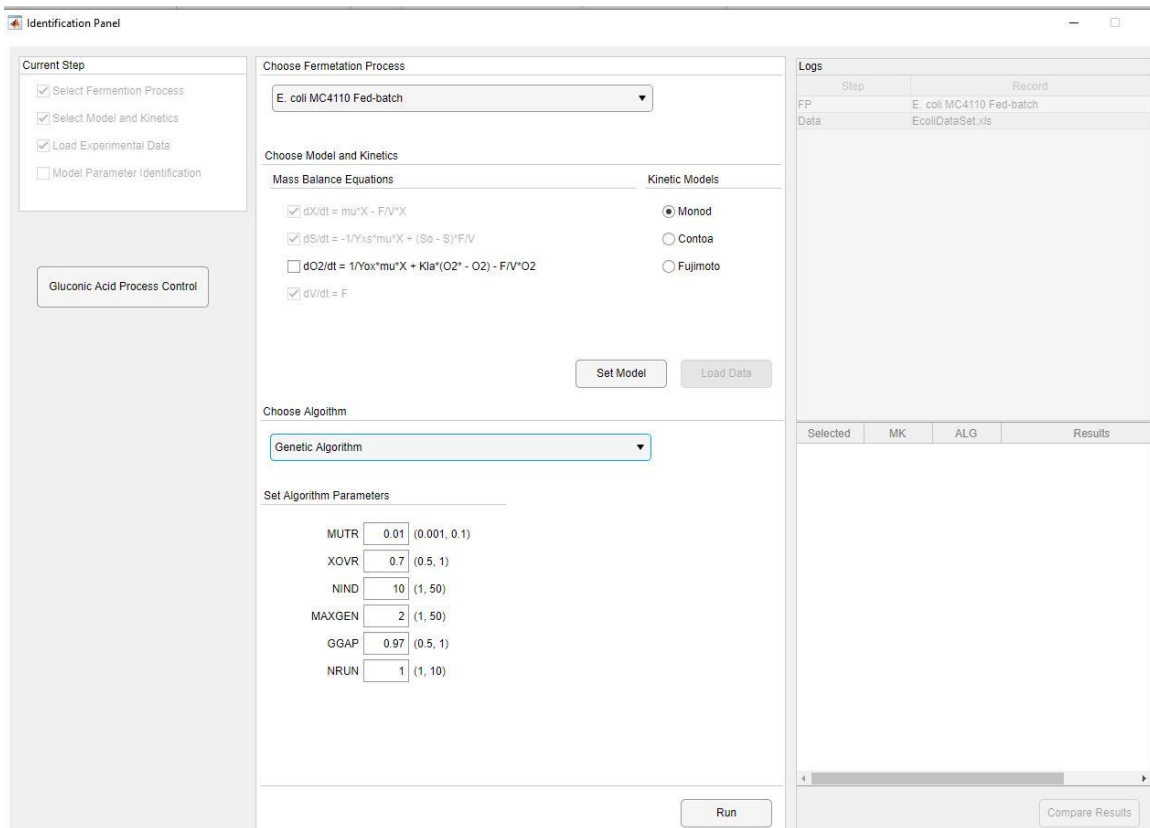
На Фиг.7 е избран същия процес с параметри и кинетичния модел дадени на Фиг. 4, но е активиран друг алгоритъм – Genetic Algorithm с неговите специфични параметри изброени в Set Algorithm Parameters.

На фигурите с № 8 и 9 са показани идентификационните процедури на модела при избрани различни стойности на идентификационния алгоритъм (Set Algorithm Parameters) – малките Figure 1 и Best Solution малките Figure 2 след приключването на идентификационните процедури.

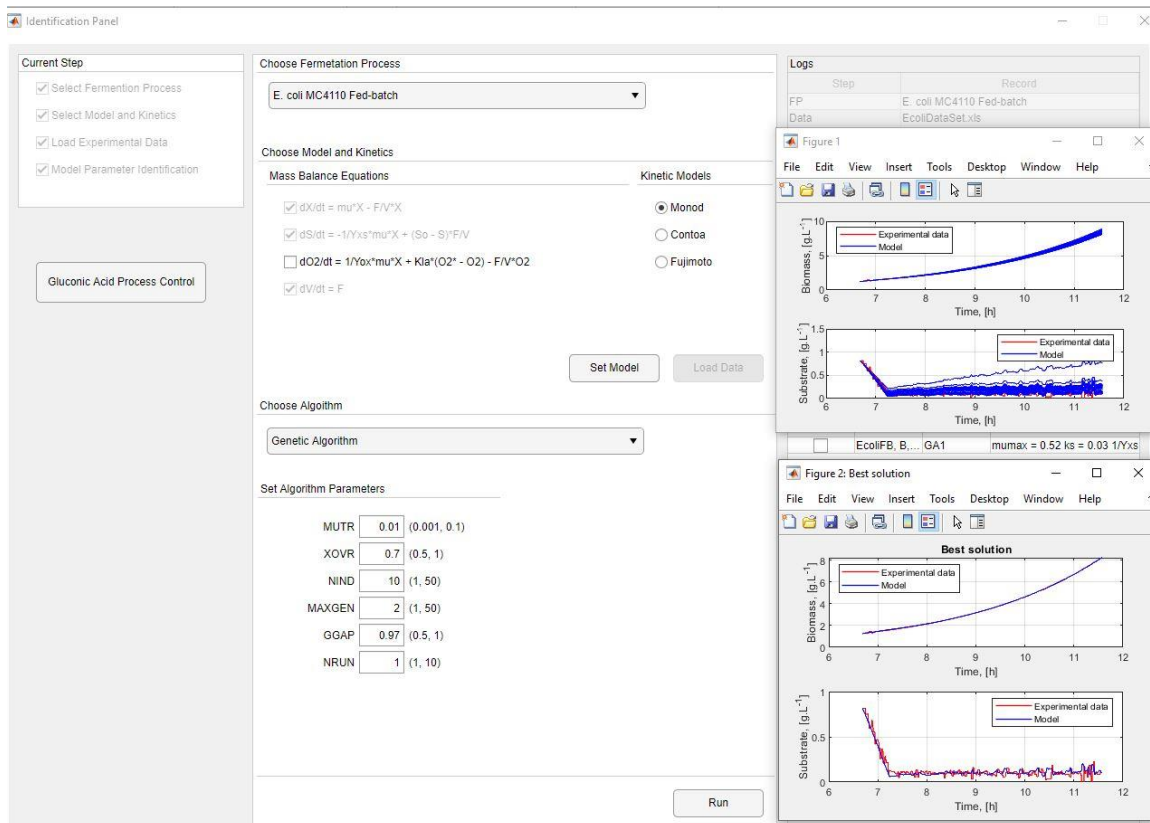
На Фиг. 10 е дадено сравнението на резултатите от двете горни идентификации. Това се инициализира като в крайното долно дясно поле на панела се избера (Selected) симулациите (MK), които искаме да сравним. GA1 значи генетичен алгоритъм 1, а GA2 е генетичен алгоритъм 2. На Фиг. 10 с различни цветове са показани експерименталните данни и резултатите от различните идентификационни процедури.



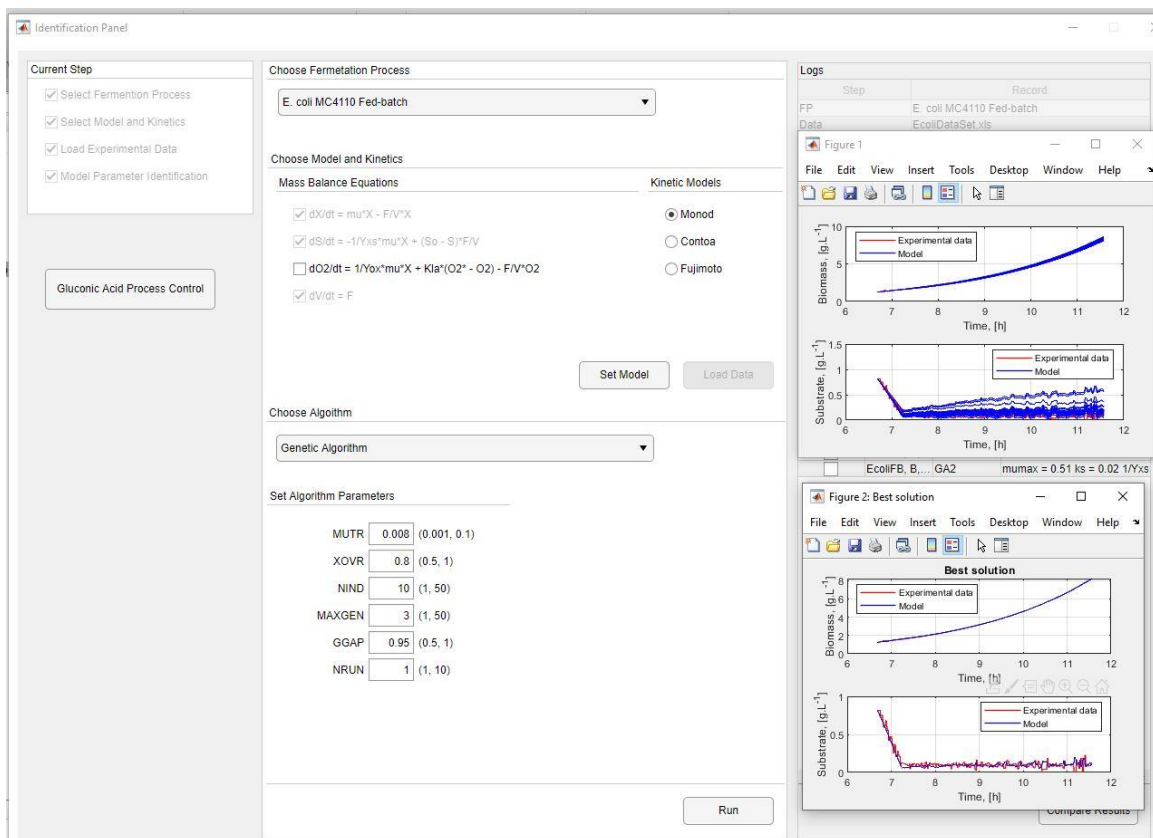
Фиг.6.



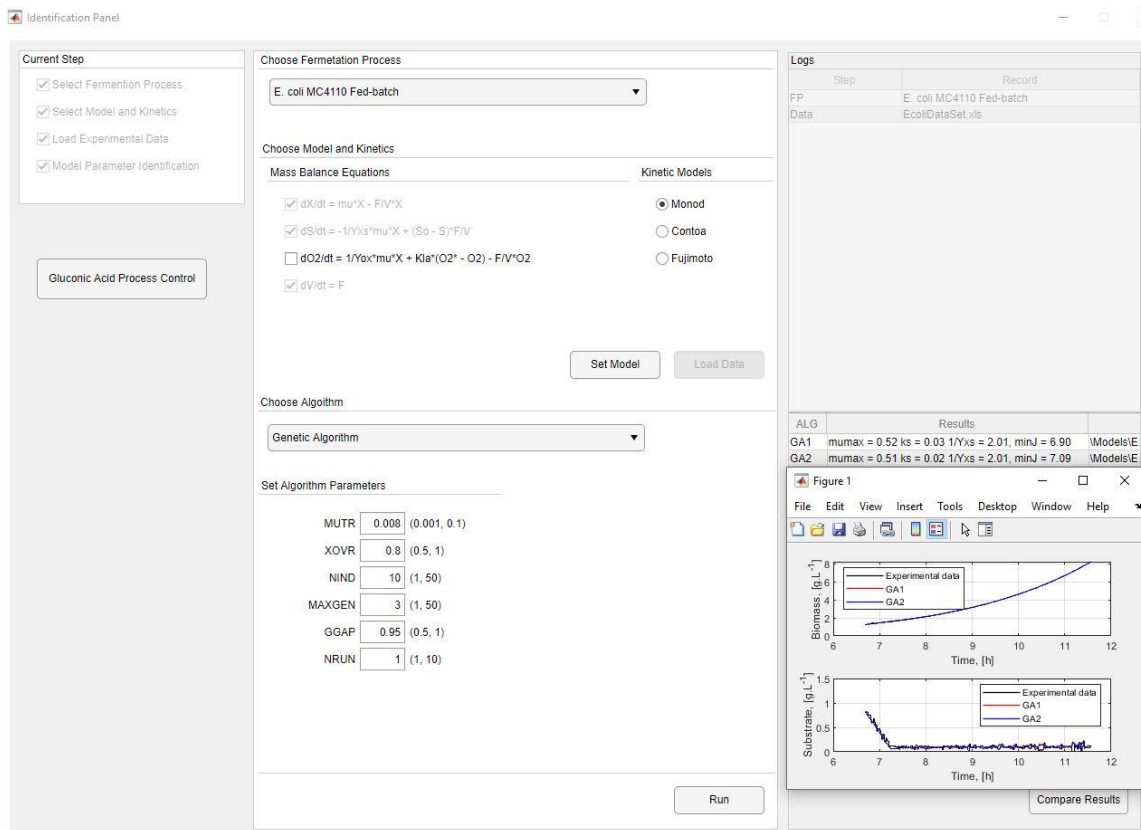
Фиг.7.



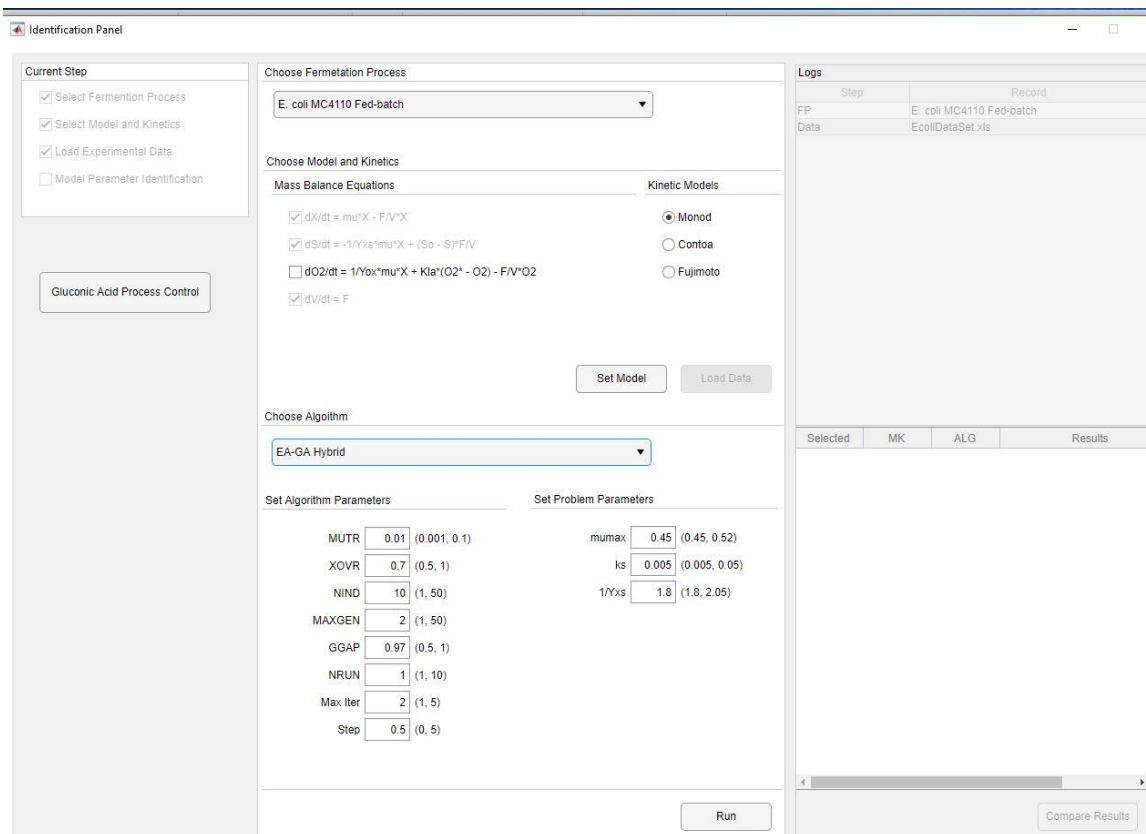
Фиг 8.



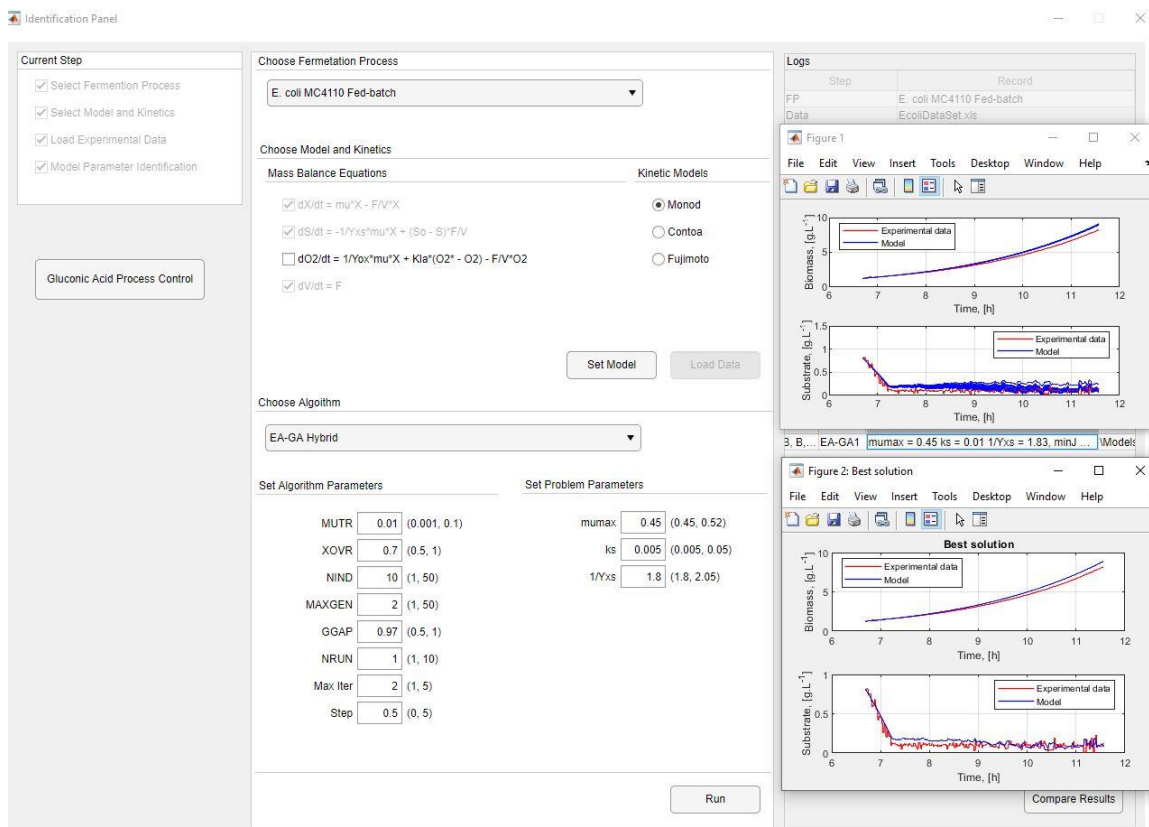
Фиг 9.



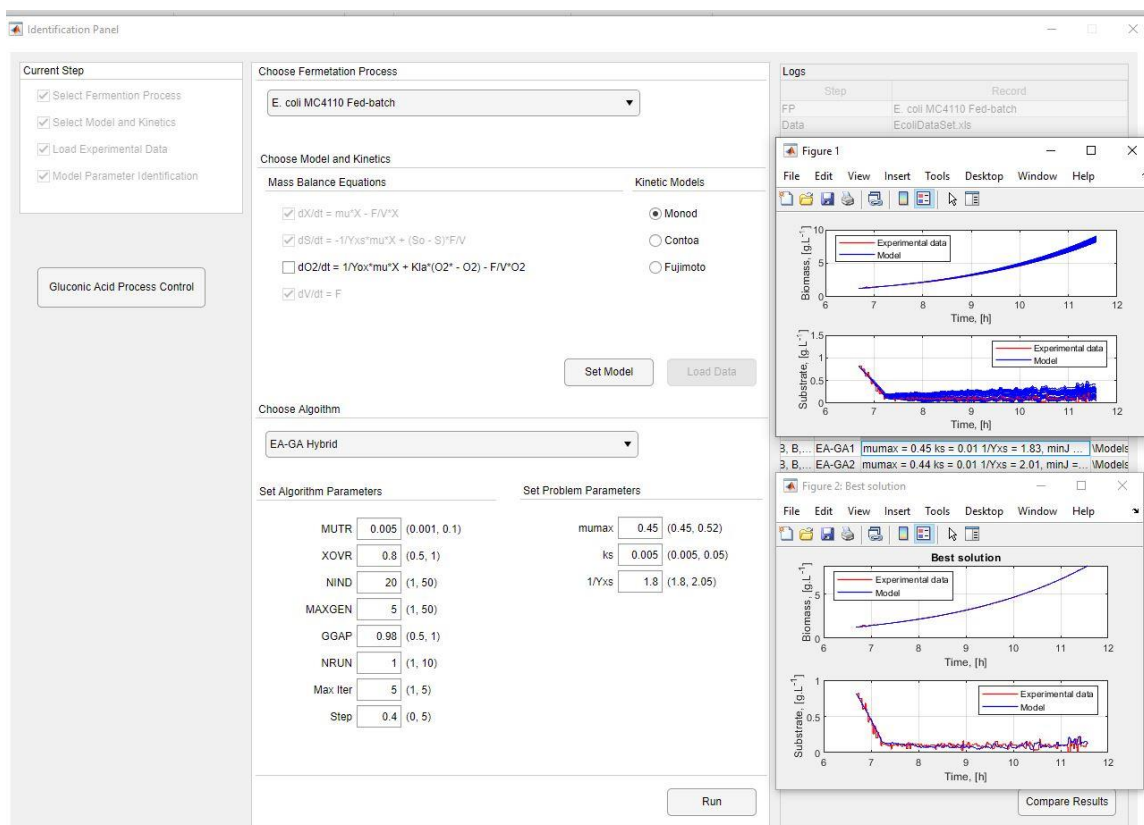
Фиг 10.



Фиг.11



Фиг.12.



Фиг. 13.

На Фиг.11 е избран същия процес с параметри и кинетичния модел дадени на Фиг. 4, но е активиран друг алгоритъм – EA-GA Hibrid с неговите специфични параметри изброени в Set Algorithm Parameters.

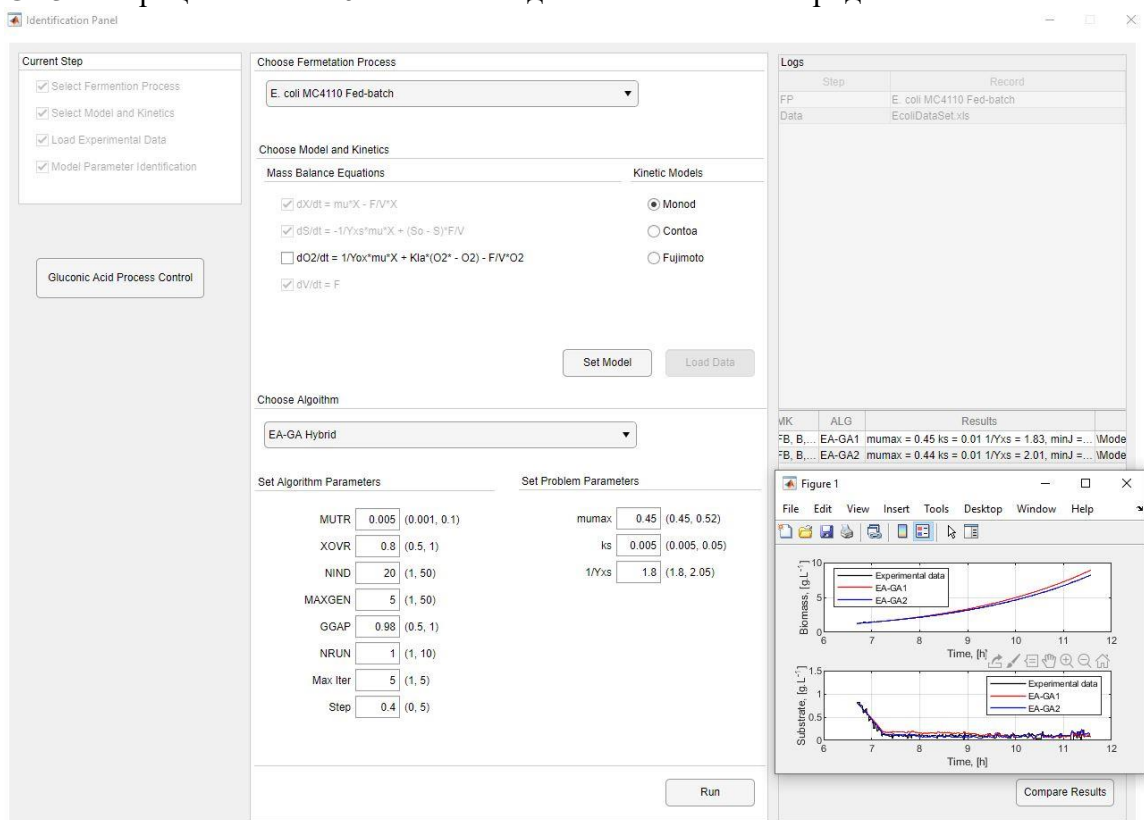
На фигурите с № 12 и 13 са показани идентификационните процедури на модела при избрани различни стойности на идентификационния алгоритъм (Set Algorithm Parameters) – малките Figure 1 и Best Solution малките Figure 2 след приключването на идентификационните процедури.

На Фиг. 14 е дадено сравнението на резултатите от двете горни идентификации. Това се инициализира като в крайното долно дясно поле на панела се избера (Selected) симулациите (MK), които искаме да сравним. EA-GA1 занчи хибриден алгоритъм 1, а EA-GA2 е хибриден алгоритъм 2. На Фиг. 14 с различни цветове са показани експерименталните данни и резултатите от различните идентификационни процедури.

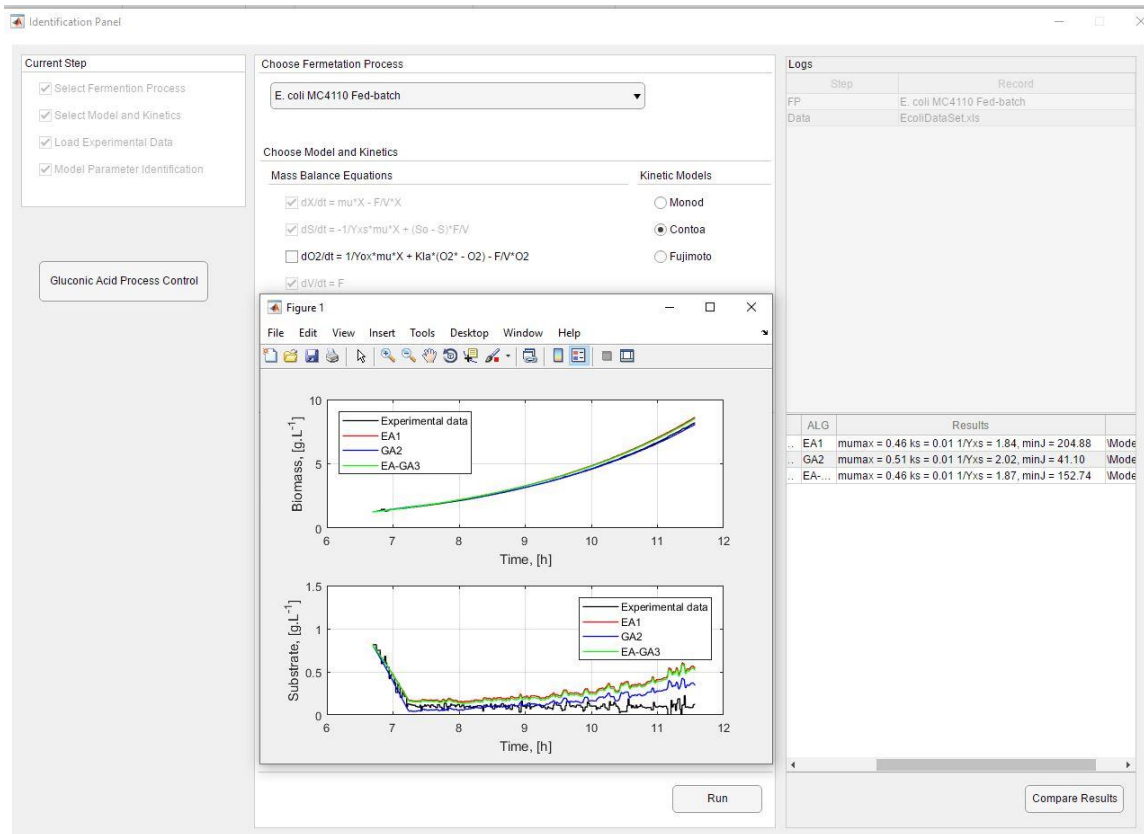
На Фиг 15. е показано сравнение на трите идентификационни алгоритъма EA1, GA2 и EA-GA3 на процеса от Фиг 4, но с променен кинетичен модел – вместо Mono е използван Contois.

На Фиг 16. е показано сравнение на трите идентификационни алгоритъма EA1, GA2 и EA-GA3 на процеса от Фиг 4, но с променен кинетичен модел – вместо Mono е използван Fujimoto.

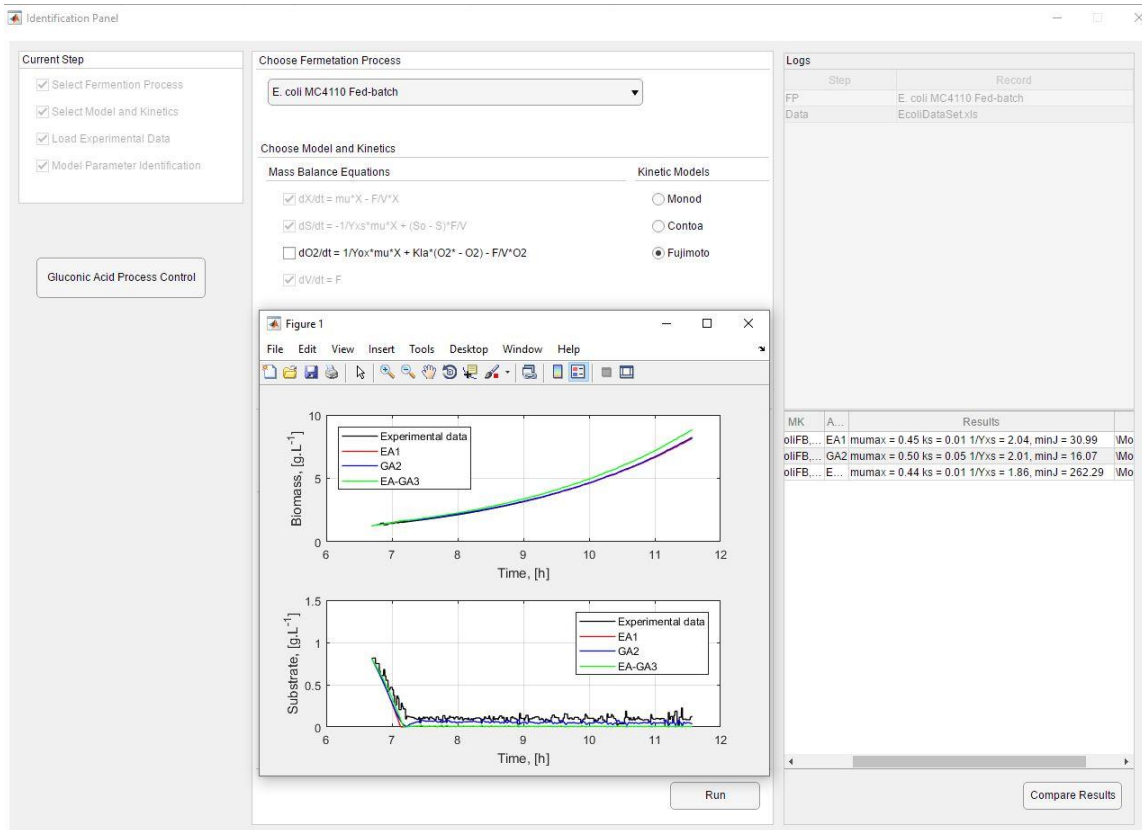
На Фиг 17. е показано сравнение на два от идентификационните алгоритъма GA2 и EA-GA3 на процеса от Фиг 6 с включена динамиката на кислорода.



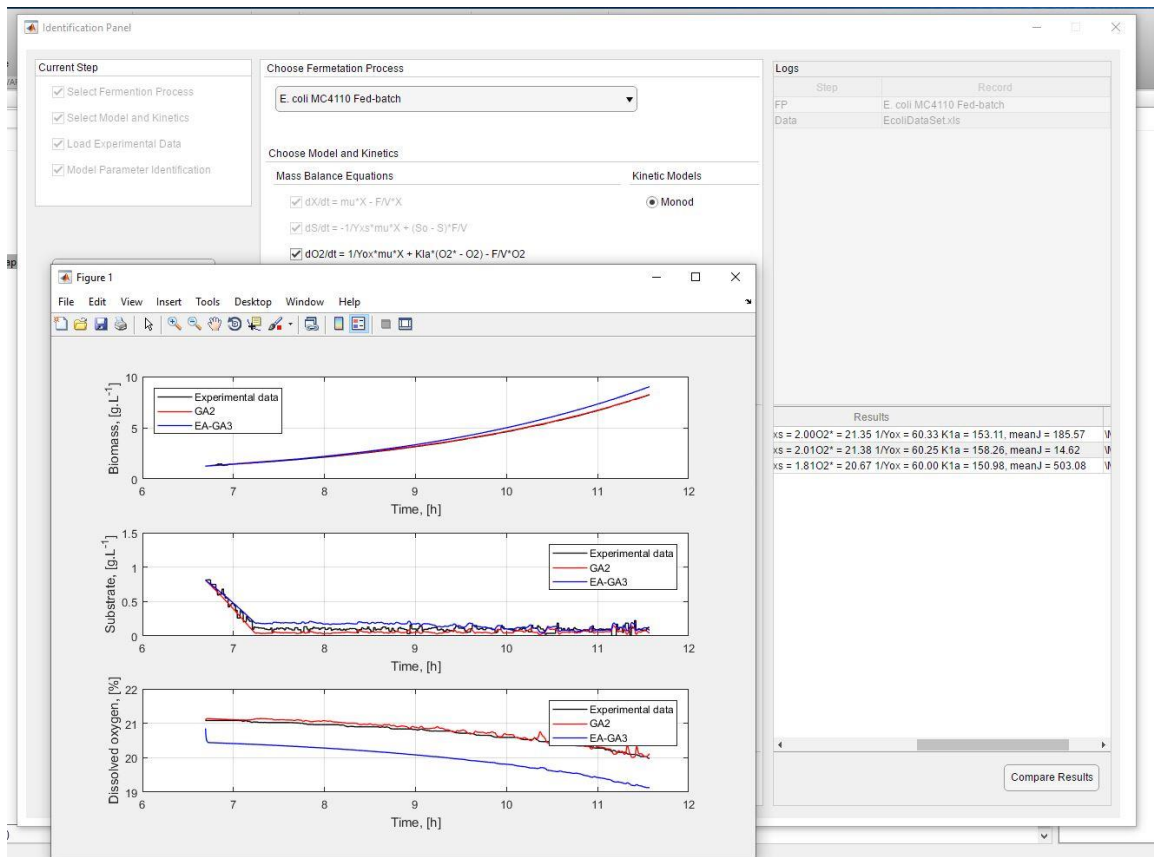
Фиг. 14.



Фиг. 15.



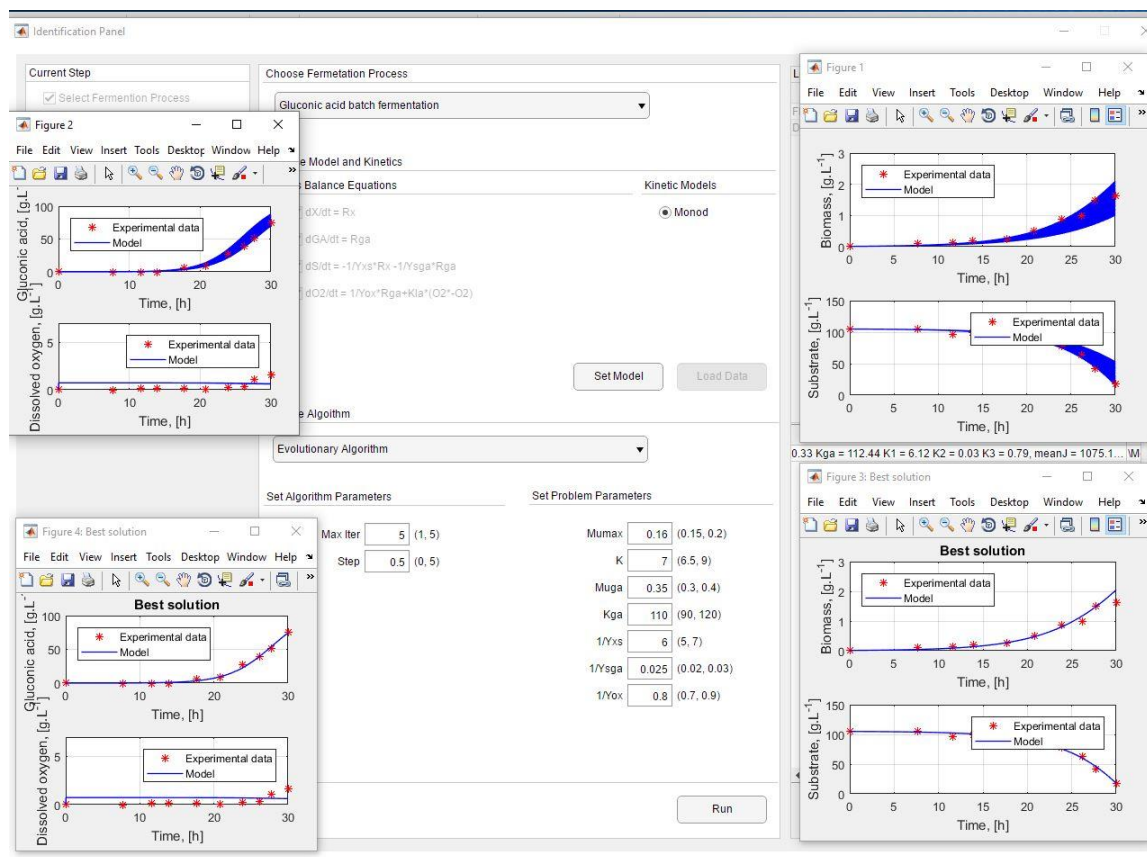
Фиг.16.



Фиг.17.

II.2 Работа с идентификационния панел за производство на глюконова киселина при периодична ферментация на *Aspergillus niger*

При избора на другия процес на панела се появява моделът на периодичната ферментация - уравненията (5-7). След въвеждане на данните и след избор на алгоритъм и кинетичен модел се стартира процедурата на идентификация.



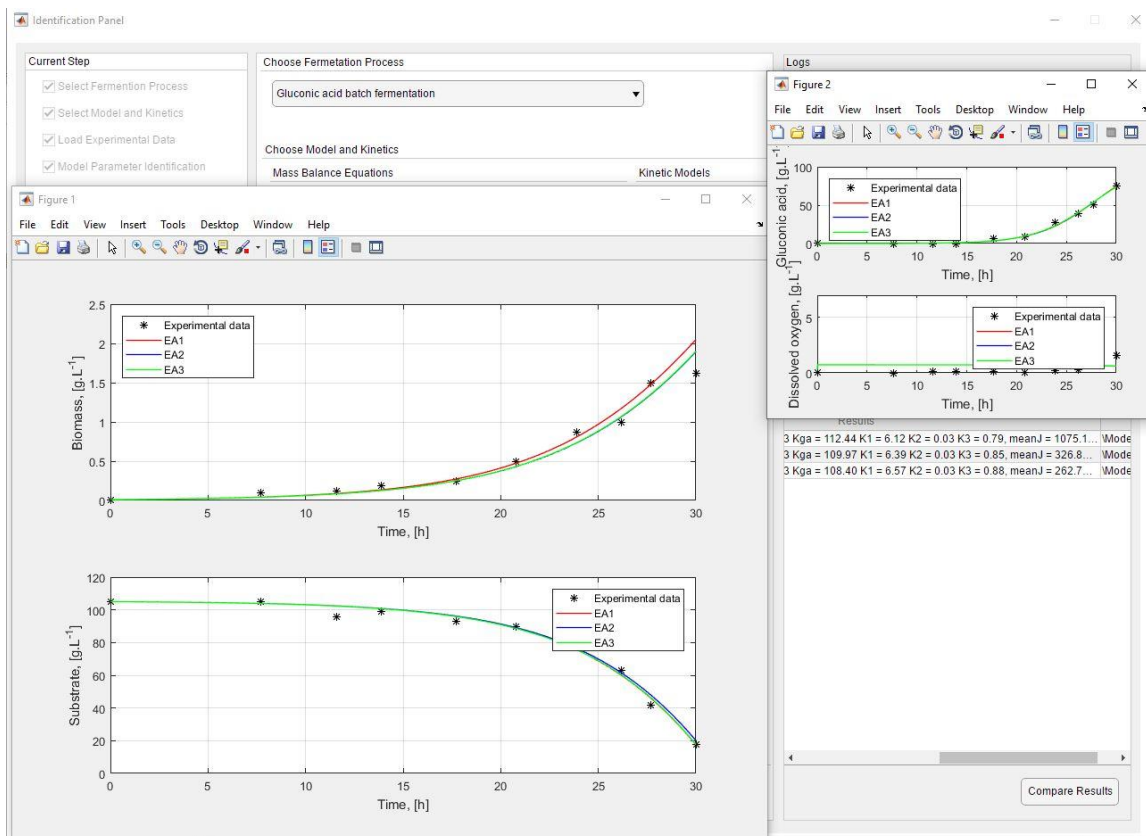
Фиг. 18.

На фиг. 18 е показана процедурата за идентификация на модела (5-8) с кинетичен модел Моно (9) - (малки Figure 1 и 2) и крайните резултати (малки Figure 3 и 4).

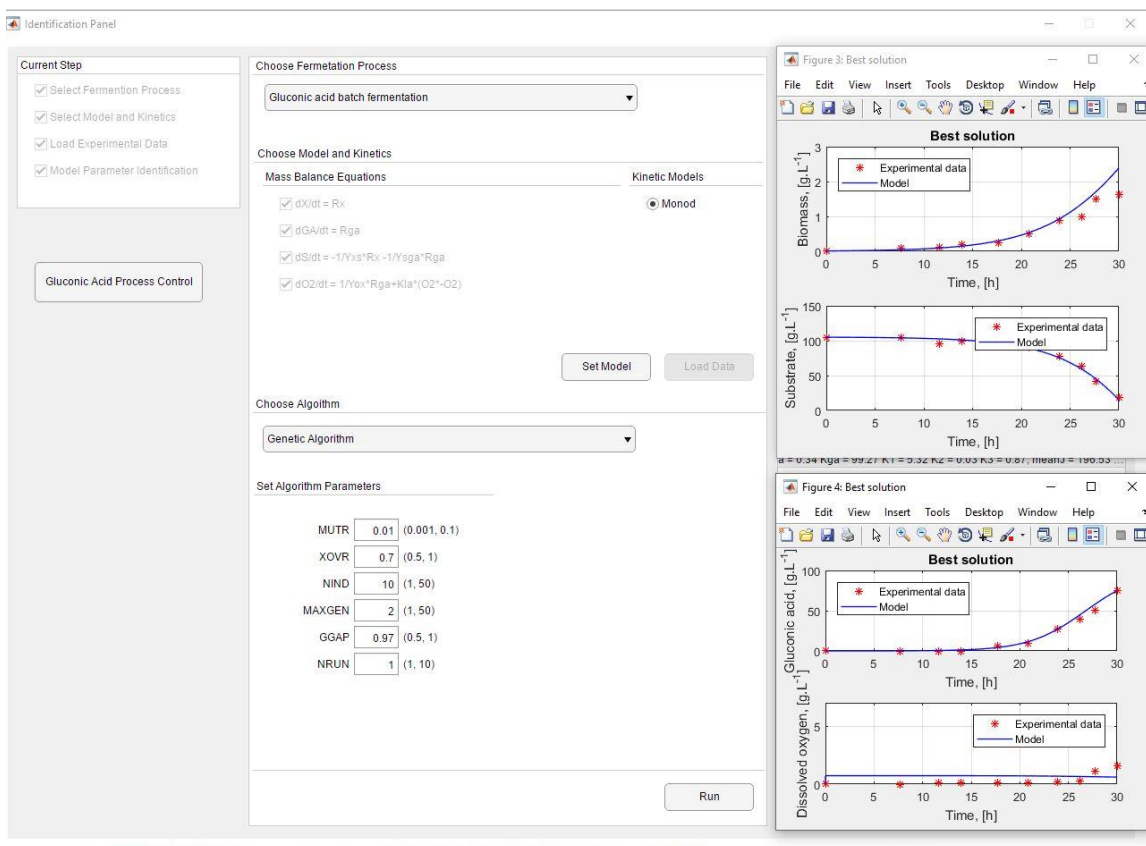
На фиг. 19 са сравнени крайните резултати на три идентификационни процедури при избор на еволюционен алгоритъм, кинетичен модел Моно (9) и при различни комбинации на стойности на коефициентите на алгоритъма и на модела на процеса. При сравнението са използвани различни цветове за всяка процедура. Комбинацията от стойности на коефициентите на алгоритъма и на модела на процеса може да се проследи в таблицата в долния десен край на средното поле на панела.

На фиг. 20 са сравнени крайните резултати при избор на друг идентификационен алгоритъм – гинетичен.

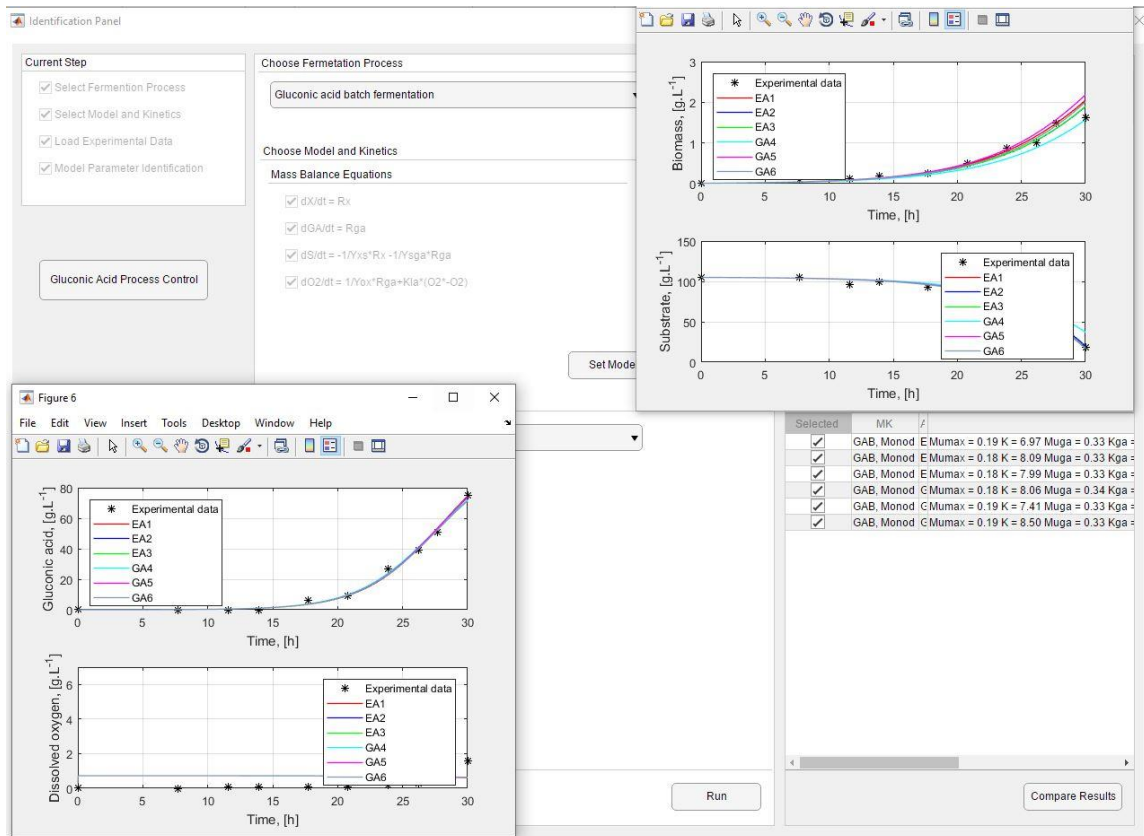
След известно количество идентификационни процедури на Фиг 21 е показано сравнение на резултатите на три еволюционни и три гинетични алгоритъма за същия процес при същия кинетичен модел.



Фиг. 19.



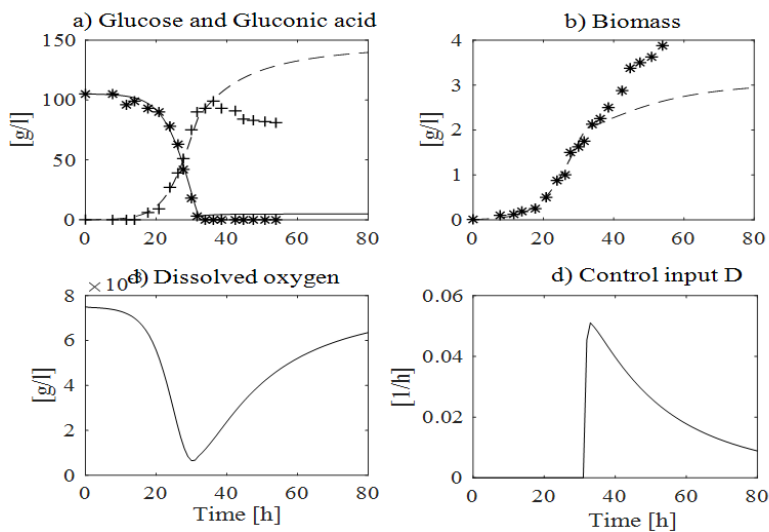
Фиг. 20



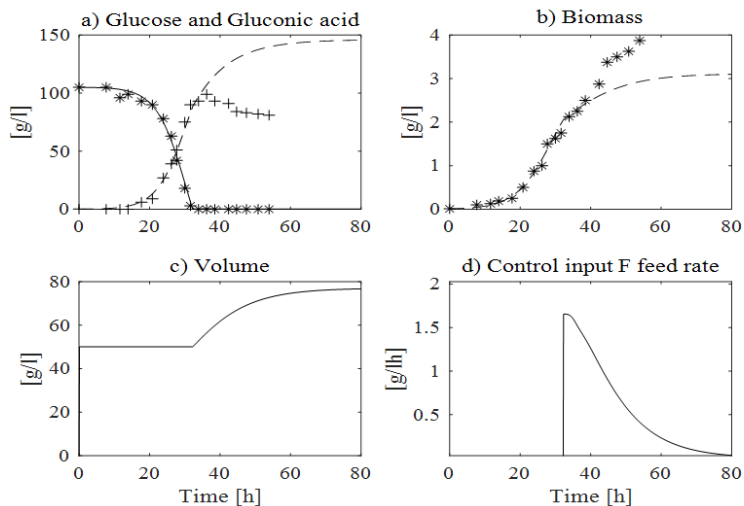
Фиг. 21

П.3. Демонстрация на закони за управление на процес за производство на глюконова киселина при ферментация на *Aspergillus niger*

Съществуват четири възможности за управление на този процес. Два при периодично с подхранване и два при непрекъснато подхранване. Разглеждат се два подхода. При първия подход целта е да се поддържа предварителни зададена ниска стойност на субстрата (глюкоза) в хранителната среда (0 или 3 g/l) – Фиг 22 и Фиг. 23

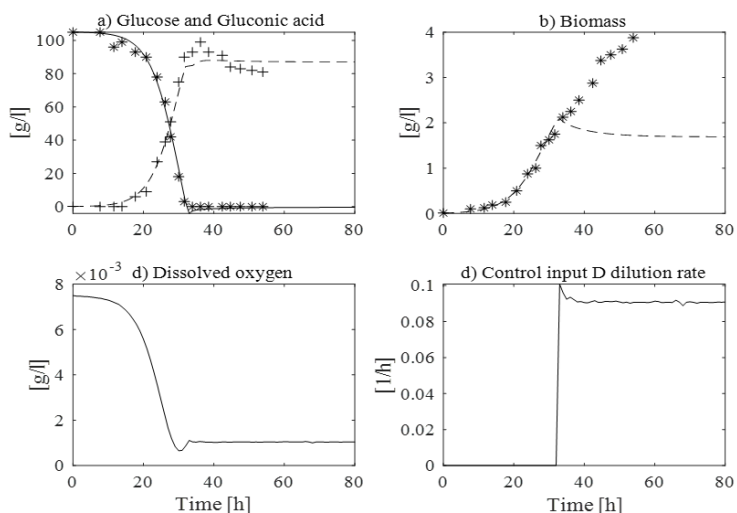


Фиг 22

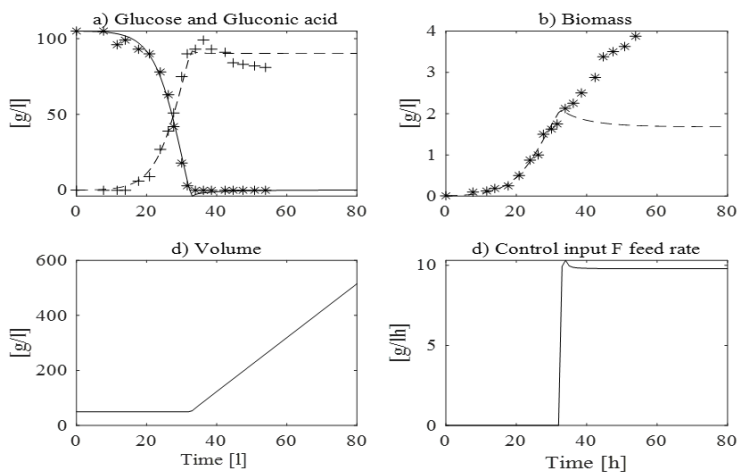


Фиг 23

При втория поход се поддържа постоянна концентрация на целевия продукт (глюконова киселина), която съответства на максималната производителност на процеса. Фиг 24 и Фиг. 25



Фиг. 24.



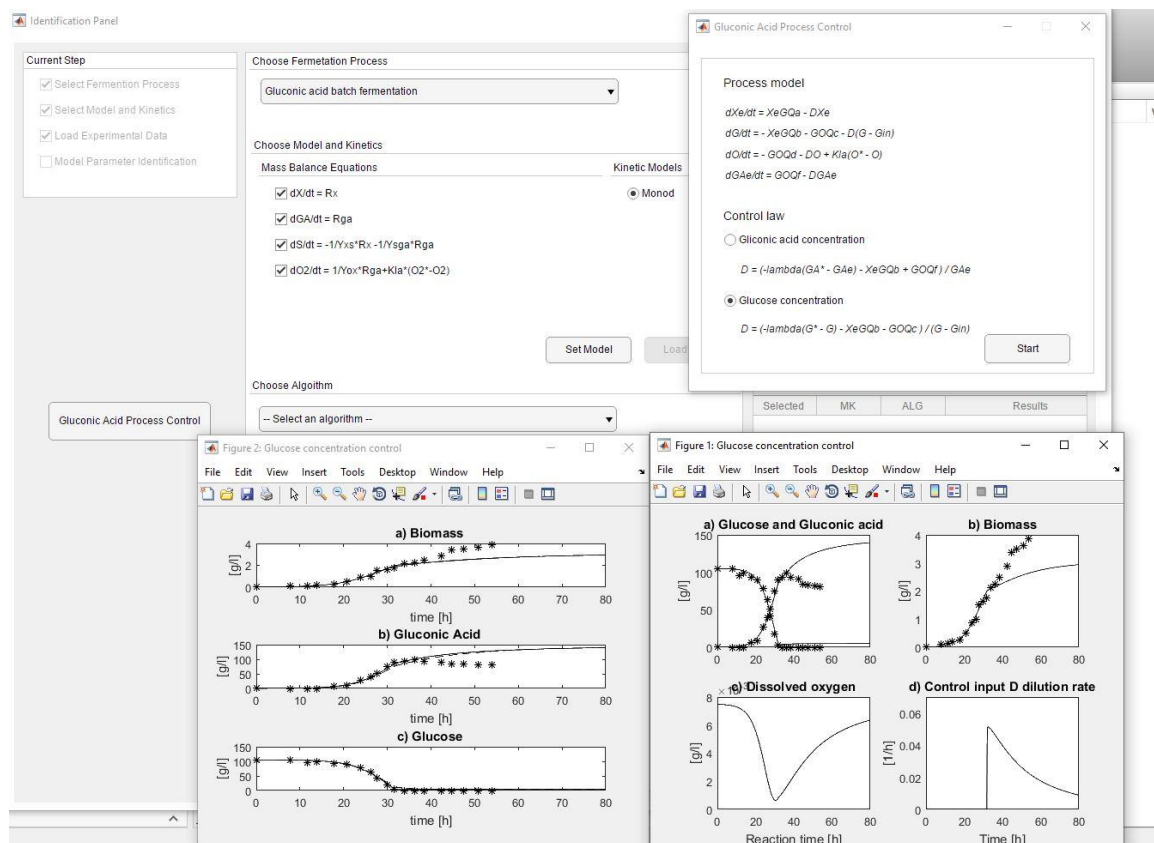
Фиг 25

При Фиг. 22-25 със символи са показани експерименталните данни при периодична ферментация, а с пунктирани линии стойностите на основните променливи биомасата и гл (подфигури в) и глюконовата киселина (подфигури а) са показани спунктирани линии

Сравнявайки резултатите, получени до осемдесетия час на ферментация в подфигури а, се установява, че при периодичното с подхранване управление (Фиг.23 и Фиг.25) се постига по-висока концентрация на целевия продукт глюконова киселина в сравнение с непрекъснатото управление (Фиг.22 и Фиг.24)

Трябва да се отбележи обаче, че периодичният процес с подхранване трябва да бъде спрял, когато обемът достигне максималния работен обем (80 l), докато при непрекъснат режим на култивиране процесът може да продължи повече време. Това не дава основание за категоричен извод при кой режим на култивиране ще се натрупа по-голямо количество целеви продукт

При активиране на бутон Gluconic Acid Process Control в лявото поле на панела могат да се демонстрират показаните по-горе резултати. В дясно се появява екран, който позволява да се избере една от описаните по-горе възможности за управление и да се стартира процедурата с бутон Start.



Фиг 26

НА Фиг 26 е показана такава демонстрация на закон за управление от Фиг. 22

Литература

1. Ангелов М., Г. Костов, М. Игнатова, П. Копринкова-Христова, С. Попова, В. Любенова (2011) Кинетика и управление на биопроцесите, рецензент Проф. А. Ламбрев, Издателство 7Д, Пловдив, 2011, 284 стр.
2. Royce P. N. and N. Thornhill (1991) Estimation of dissolved carbon dioxide concentrations in aerobic fermentations. *AIChE Journal*, 37, 1680-1686.
3. Fujimoto, Y (1963) Kinetics of Microbial Growth and Substrate Consumption, *J. Theoret. Biol.* 5, pp 171-191

РЪКОВОДСТВО

за работа със системата InSEMCoBio.

РЪКОВОДСТВО

за работа със системата InSEMCoBio.