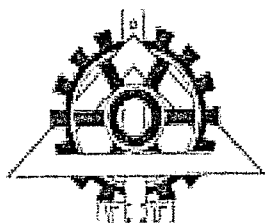


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۹۶۲۶۴



## دانشگاه تهران

پردیس دانشکده‌های فنی  
دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر

عنوان:

### کنترل پیش‌بین فرایند زیستی تولید پنی سیلین

نگارش:

احمد عاشوری

استاد راهنما:

دکتر بهزاد مشیری  
دکتر محمدرضا بختیاری

استاد مشاور:

دکتر علی خاکی صدیق

۱۳۸۷ / ۵ / ۲۲

پایان‌نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد در رشته  
مهندسی برق - گرایش کنترل

تیر ۱۳۸۷



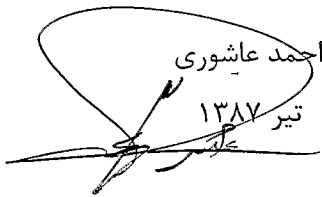
۹۶۶۶۶

طبق پیشنهاد هیأت داوران در تاریخ ۸۷/۴/۳۱ عنوان پایان نامه از «شناسایی و کنترل پیش بین یک فرایند زیستی» به «کنترل پیش بین فرایند زیستی تولید پنی سیلین» تغییر یافت.

## تعهدنامه اصالت اثر

اینجانب احمد عاشوری دانشجوی دوره کارشناسی ارشد مهندسی برق گرایش کنترل دانشگاه تهران گواهی می‌نمایم که تحقیقات ارائه شده در این پایان‌نامه توسط شخص اینجانب انجام شده و صحت و اصالت مطالب نگارش شده مورد تأیید می‌باشد؛ و در موارد استفاده از کار دیگر محققان به مرجع مورد استفاده اشاره شده است. به علاوه گواهی می‌نمایم که مطالب مندرج در این پایان‌نامه تاکنون برای دریافت هیچ نوع مدرکی توسط اینجانب یا فرد دیگری در هیچ‌جا ارائه نشده است و در تدوین متن پایان‌نامه چارچوب مصوب دانشگاه را به‌طور کامل رعایت کرده‌ام.

احمد عاشوری  
تیر ۱۳۸۷



تقدیم به پدر بزرگوارم،  
و مادر مهربانم

که مونس لحظه‌های زندگی من هستند.

## سپاسگزاری

بعد از سپاس از خداوند متعال که همه هستی مرهون لطف و رحمت اوست، لازم می‌دانم از اساتید عزیز و گرانقدر آقایان پروفسور بهزاد مشیری و دکتر محمدرضا بختیاری و پروفسور علی خاکی صدیق که در دوران کارشناسی ارشد و طی انجام این پروژه، از محضرشان نهایت استفاده را برده‌ام، تشکر خود را ابراز دارم.

از دوستان عزیزم آقایان مهندس امیرحسین قدس، مهندس محمدمهدی رضایی یوسفی و مهندس اسماعیل آتش‌پز گرگری که با راهنمایی‌ها و بحث‌های علمی خود به اینجانب کمک شایانی نمودند نیز سپاسگزارم. انجام این تحقیق، بدون زحمات و بردباری پدر و مادر مهربانم ممکن نبود که همواره یار و یاور من بوده و با راهنمایی‌های خود، راهگشای مشکلاتم بودند. همچنین بر خود لازم می‌دانم از مسؤولین دفتری تحصیلات تکمیلی و دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر سرکار خانمها دستمالچی، بیابانی، شریفی و غفاری که همواره با برخورد دلسوزانه خود سعی در پیشبرد امور دانشجویان دارند، قدردانی نمایم.

## چکیده

کنترل فرایندهای زیستی، که برای تولید بسیاری از داروها مانند پنی‌سیلین و سایر انواع آنتی‌بیوتیک‌ها به کار می‌روند، همچنان به عنوان یک چالش در طراحی سیستم‌های کنترلی پیشرفته مطرح می‌باشد. هدف اصلی در این‌گونه فرایندها، تولید بالا می‌باشد که با ایجاد شرایط مناسب از نظر محیط زیست و تغذیه برای سلولها محقق می‌شود. کنترل سه پارامتر دما،  $pH$  و اکسیژن محلول در این راستا بسیار حائز اهمیت است که با توجه به تغییرات هر یک در فرایند مورد بررسی یک یا دو و یا هر سه آنها مورد کنترل قرار می‌گیرد. دما اگر از حدی کمتر باشد، سوخت‌وساز سلولها را کند می‌کند و اگر از حدی بیشتر باشد پروتئین‌ها تقلیب می‌شوند.  $pH$  نیز محیط یونی مناسب ورود غذا به غشاء سلول و خروج مواد زائد از آن فراهم می‌آورد. همچنین سلول برای انجام تمامی فعالیت‌های حیاتی خود نیازمند میزان اکسیژن معینی است. به دلیل وجود نایقینی‌های موجود در این فرایندها، به‌کارگیری کنترل‌کننده‌های سنتی در کاربردهای صنعتی عملکرد قابل قبولی نخواهد داشت. در مقابل، کاربرد روش‌های طراحی کنترلی پیشرفته اعم از کلاسیک و هوشمند در صنعت رو به افزایش است. چرا که مبتنی بر محاسبات برخط بوده و از قابلیت اطمینان کافی نیز برخوردار می‌باشند. در این پایان‌نامه ابتدا به پیاده‌سازی کنترل‌کننده  $On-Off$  و  $PID$  برای کنترل فرایند تولید پنی‌سیلین پرداخته و سپس نسخه‌های خطی و غیرخطی کنترل‌کننده پیش‌بین را به عنوان یک رهیافت کنترلی پیشرفته که در محیط نرم‌افزار  $MATLAB$  پیاده‌سازی شده است، برای کنترل بهینه فرایند مذکور مورد بررسی قرار خواهیم داد. همچنین زمان بهینه‌سازی الگوریتم غیرخطی را با استفاده از مدل‌های تکه‌ای خطی بر پایه شناسایی با استفاده از روش  $LoLiMOT$  بهبود خواهیم بخشید.

## فهرست مطالب

I.....	مقدمه
۱.....	فصل اول: معرفی فرایندهای زیستی و تاریخچه کنترل آنها
۱.....	۱-۱ مقدمه
۳.....	۲-۱ مدل سازی
۴.....	۱-۲-۱ کنترل بدون مدل ریاضی
۵.....	۲-۲-۱ کنترل با استفاده از مدل ریاضی ساختارمند
۵.....	۳-۲-۱ کنترل با استفاده از مدل همگن موجود زنده منفرد
۸.....	۳-۱ کنترل شرایط محیطی
۸.....	۴-۱ کنترل عملکردی (بدون استفاده از مدل ریاضی)
۱۰.....	۵-۱ کنترل با استفاده از مدل ریاضی
۱۱.....	۶-۱ کنترل با استفاده از روشهای هوشمند
۱۸.....	۷-۱ کنترل با استفاده از روشهای کلاسیک
۱۹.....	۱-۷-۱ کنترل فرایندهای زیستی با استفاده از تنظیم کننده تطبیقی
۲۱.....	۲-۷-۱ کنترل پیش بین فرایندهای زیستی
۲۴.....	۳-۷-۱ کنترل پیش بین فرایندهای زیستی
۲۸.....	۸-۱ روشهای تلفیقی کنترل فرایندهای زیستی
۳۱.....	۹-۱ خلاصه فصل
۳۳.....	فصل دوم: معرفی فرایند تولید پنی سیلین و پیاده سازی کنترل کننده $PID$ و $ON-OFF$ بر روی آن
۳۳.....	۱-۲ مقدمه
۳۵.....	۲-۲ مدل ریاضی تخمیر پنی سیلین
۳۶.....	۱-۲-۲ رشد بیوجرم
۳۷.....	۲-۲-۲ اثر $pH$
۳۸.....	۳-۲-۲ کنترل $pH$
۴۲.....	۴-۲-۲ اثر دما
۴۳.....	۵-۲-۲ کنترل دما
۴۳.....	۶-۲-۲ تولید پنی سیلین
۴۴.....	۷-۲-۲ بهره برداری از سوپسترا
۴۴.....	۸-۲-۲ تغییر حجم
۴۵.....	۹-۲-۲ گرمای واکنش
۴۶.....	۱۰-۲-۲ توسعه $CO_2$
۴۷.....	۳-۲ نرم افزار شبیه سازی
۴۹.....	۴-۲ نتایج و بحث
۵۱.....	۵-۲ خلاصه فصل



فصل سوم: معرفی استراتژی کنترل پیش‌بین و پیاده‌سازی نسخه خطی آن بر روی فرایند تولید پنی‌سیلین	۵۳
۱-۳ مقدمه	۵۳
۲-۳ معرفی استراتژی کنترل پیش‌بین	۵۵
۳-۳ روند تاریخی رشد تکنولوژی MPC و نسل‌های مختلف آن [۷۳]	۶۰
۱-۳-۳ نسل اول تکنولوژی MPC (IDCOM و DMC)	۶۰
۲-۳-۳ نسل دوم تکنولوژی MPC (QDMC)	۶۳
۳-۳-۳ نسل سوم تکنولوژی MPC (HIECON و IDCOM-M, PCT)	۶۳
۴-۳ پیاده‌سازی کنترل پیش‌بین تعمیم‌یافته خطی بر روی فرایند تولید پنی‌سیلین	۶۶
۵-۳ بررسی رفتار کنترل‌کننده پیش‌بین تعمیم‌یافته خطی در مقابل اغتشاش	۷۴
۱-۵-۳ رفتار خروجی در برابر اغتشاش در ورودی	۷۴
۲-۵-۳ رفتار خروجی در برابر اغتشاش در خروجی	۷۶
۶-۳ خلاصه فصل	۷۶
فصل چهارم: اعمال کنترل‌کننده پیش‌بین غیرخطی و چندمدلی بر روی فرایند تولید پنی‌سیلین	۷۷
۱-۴ مقدمه	۷۷
۲-۴ توصیف الگوریتم پیش‌بین غیرخطی	۷۸
۱-۲-۴ پیش‌بینی	۷۸
۲-۲-۴ ارزیابی کارایی	۷۹
۳-۲-۴ بهینه‌سازی	۸۰
۴-۲-۴ اعمال کنترل	۸۱
۳-۴ تنظیم پارامترها	۸۲
۴-۴ پیاده‌سازی الگوریتم پیش‌بین غیرخطی بر روی فرایند تولید پنی‌سیلین	۸۴
۱-۴-۴ تدوین مسأله	۸۵
۲-۴-۴ نتایج شبیه‌سازی	۸۶
۵-۴ بررسی رفتار کنترل‌کننده پیش‌بین غیرخطی در مقابل اغتشاش	۹۰
۱-۵-۴ رفتار خروجی در برابر اغتشاش در ورودی	۹۰
۲-۵-۴ رفتار خروجی در برابر اغتشاش در خروجی	۹۱
۶-۴ پیاده‌سازی الگوریتم پیش‌بین بر روی فرایند تولید پنی‌سیلین با استفاده از مدل تکه‌ای خطی بر پایه شناسایی	۹۱
LoLiMOT	۹۱
۷-۴ خلاصه فصل	۹۴
فصل پنجم: نتایج و ارائه پیشنهادات	۹۶
فهرست منابع	۹۹
پیوست : خلاصه مقالات پذیرفته شده	۱۰۵

## فهرست شکل‌ها

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱: نمونه‌ای از یک فرمان‌تور.....	۲
شکل ۲-۱: بالا- توابع عضویت اکسیژن محلول، گلوکز، اتانول و خروجی. پایین- مشخصه‌های ساده شده $B$ برای بزرگ، $M$ برای متوسط، $S$ برای کوچک، $N$ برای منفی، $P$ برای مثبت، $ZE$ برای صفر.....	۱۴
شکل ۳-۱: توابع عضویت برای هر متغیر حالت و روش کنترل در هر فاز در تخمیر $ML-236B$ .....	۱۵
شکل ۴-۱: نقطه تنظیم ( $y_{sp}$ )، سیگنال کنترل ( $U$ )، و خروجی ( $Y$ ) در $DMC$ .....	۲۳
شکل ۵-۱: فلو دیاگرام کنترل کننده پیش‌بین $DMC$ که برای بهینه‌سازی تولید نیمه-بسته‌ای پنی‌سیلین با قیود عملی به کار رفته است.....	۲۴
شکل ۶-۱: فلو دیاگرام بلوکی ساده شده کنترل حلقه آزاد پیش‌بین.....	۲۶
شکل ۷-۱: شماتیک استراتژی $MMPC$ .....	۲۷
شکل ۱-۲: ساختار ورودی / خروجی فرایند تولید پنی‌سیلین.....	۳۶
شکل ۲-۲: نمودار $PH$ در شرایط نامی عملکرد با استفاده از کنترل کننده $PID$ .....	۳۹
شکل ۳-۲: نمودار دما در شرایط نامی عملکرد با استفاده از کنترل کننده $PID$ .....	۳۹
شکل ۴-۲: نمودار فلو اسید و باز در شرایط نامی عملکرد با استفاده از کنترل کننده $PID$ .....	۳۹
شکل ۵-۲: نمودار نرخ تهویه، قدرت همزن، نرخ خوراک‌دهی و گرمای تولیدشده در شرایط نامی عملکرد با تنظیمات مختلف کنترل کننده $PID$ .....	۴۰
شکل ۶-۲: نمودار نمودار غلظت سوپسترا، غلظت اکسیژن محلول (به درصد)، غلظت بیوجرم، غلظت پنی‌سیلین، حجم کشتگاه و غلظت دی‌اکسیدکربن در شرایط نامی عملکرد با تنظیمات مختلف کنترل کننده $PID$ .....	۴۰
شکل ۷-۲: نمودار $PH$ و نیز دما در شرایط نامی عملکرد با استفاده از کنترل کننده $ON-OFF$ .....	۴۱
شکل ۸-۲: نمودار نرخ تهویه، قدرت همزن، نرخ خوراک‌دهی و گرمای تولیدشده در شرایط نامی عملکرد با استفاده از کنترل کننده $ON-OFF$ .....	۴۱
شکل ۹-۲: نمودار غلظت سوپسترا، غلظت اکسیژن محلول (به درصد)، غلظت بیوجرم، غلظت پنی‌سیلین، حجم کشتگاه و غلظت دی‌اکسیدکربن در شرایط نامی عملکرد با استفاده از کنترل کننده $ON-OFF$ .....	۴۲
شکل ۱۰-۲: نمودار دما در شرایط نامی عملکرد با تنظیمات مختلف کنترل کننده $PID$ .....	۴۳
شکل ۱۱-۲: شمای کلی فرایند تولید پنی‌سیلین.....	۴۷
شکل ۱۲-۲: غلظت سوپسترا و بیوجرم در شرایط نامی و با تغذیه ثابت گلوکز در شرایط کنترل $PID$ برای $PH$ و دما.....	۴۹
شکل ۱۳-۲: غلظت دی‌اکسیدکربن و نیز اکسیژن محلول در شرایط نامی و با تغذیه ثابت گلوکز در شرایط کنترل $PID$ برای $PH$ و دما.....	۵۰
شکل ۱۴-۲: غلظت دی‌اکسیدکربن و نیز اکسیژن محلول در شرایط نامی و با تغذیه ثابت گلوکز در شرایط کنترل $PID$ برای $PH$ و دما.....	۵۰
شکل ۱۵-۲: وابستگی غلظت پنی‌سیلین به ضریب انتقال جرم $K_{1g}$ در شرایط محدودیت اکسیژن (اشباع اکسیژن $\geq 50\%$ ).....	۵۱
شکل ۱-۳: استراتژی $MPC$ .....	۵۷
شکل ۲-۳: ساختار اساسی $MPC$ .....	۵۸

- شکل ۳-۳: نتیجه شناسایی پارامترها در برازش مدل خطی مرتبه دو به فرایند تولید پنی‌سیلین ..... ۶۸
- شکل ۴-۳: نتیجه شناسایی پارامترها در برازش مدل خطی مرتبه سه به فرایند تولید پنی‌سیلین ..... ۶۸
- شکل ۵-۳: خروجی مدل خطی با کنترل‌کننده پیش‌بین  $GPC$  خطی ..... ۷۰
- شکل ۶-۳: سیگنال کنترلی مدل خطی با کنترل‌کننده پیش‌بین  $GPC$  خطی ..... ۷۰
- شکل ۷-۳: دمای مدل غیرخطی با کنترل‌کننده پیش‌بین  $GPC$  خطی ..... ۷۱
- شکل ۸-۳:  $PH$  مدل غیرخطی با کنترل‌کننده پیش‌بین  $GPC$  خطی ..... ۷۲
- شکل ۹-۳: غلظت پنی‌سیلین مدل غیرخطی با کنترل‌کننده پیش‌بین  $GPC$  خطی ..... ۷۲
- شکل ۱۰-۳: فلو آب سرد با کنترل‌کننده پیش‌بین  $GPC$  خطی ..... ۷۳
- شکل ۱۱-۳: فلو اسید با کنترل‌کننده پیش‌بین  $GPC$  خطی ..... ۷۳
- شکل ۱۲-۳: فلو باز با کنترل‌کننده پیش‌بین  $GPC$  خطی ..... ۷۳
- شکل ۱۳-۳: نمودار غلظت سوبسترا، غلظت اکسیژن محلول (به درصد)، غلظت بیوجرم، غلظت پنی‌سیلین، حجم کشتگاه و غلظت دی‌اکسید کربن با کنترل‌کننده پیش‌بین  $GPC$  خطی ..... ۷۴
- شکل ۱۴-۳: تغییرات دما با ۱۰٪ اغتشاش ورودی در لحظه  $T=150$  در سیستم با کنترل‌کننده  $PID$  ..... ۷۵
- شکل ۱۵-۳: تغییرات دما با ۱۰٪ اغتشاش ورودی در لحظه  $T=150$  در سیستم با کنترل‌کننده پیش‌بین ..... ۷۵
- شکل ۱-۴: پیش‌بینی بر مبنای مدل و ارزیابی تابع هدف ..... ۷۹
- شکل ۲-۴: بهینه‌سازی سیگنال کنترلی  $u(k_p)$  ..... ۸۰
- شکل ۳-۴: ساختار کنترل‌کننده  $MPC$  ..... ۸۲
- شکل ۴-۴: ساختار کنترل‌کننده  $MPC$  برای یک فرایند زیستی ..... ۸۵
- شکل ۵-۴: غلظت پنی‌سیلین مدل غیرخطی با کنترل‌کننده پیش‌بین غیرخطی با غلظت سوبسترا و بیوجرم اولیه به ترتیب ۱۵ و ۰/۱ گرم بر لیتر ..... ۸۷
- شکل ۶-۴: فلو اسید کنترل‌کننده پیش‌بین غیرخطی با غلظت سوبسترا و بیوجرم اولیه به ترتیب ۱۵ و ۰/۱ گرم بر لیتر ..... ۸۷
- شکل ۷-۴: فلو باز کنترل‌کننده پیش‌بین غیرخطی با غلظت سوبسترا و بیوجرم اولیه به ترتیب ۱۵ و ۰/۱ گرم بر لیتر ..... ۸۸
- شکل ۸-۴: فلو آب سرد کنترل‌کننده پیش‌بین غیرخطی با غلظت سوبسترا و بیوجرم اولیه به ترتیب ۱۵ و ۰/۱ گرم بر لیتر ..... ۸۸
- شکل ۹-۴: دمای مدل غیرخطی با کنترل‌کننده پیش‌بین غیرخطی با غلظت سوبسترا و بیوجرم اولیه به ترتیب ۱۵ و ۰/۱ گرم بر لیتر ..... ۸۹
- شکل ۱۰-۴:  $PH$  مدل غیرخطی با کنترل‌کننده پیش‌بین غیرخطی با غلظت سوبسترا و بیوجرم اولیه به ترتیب ۱۵ و ۰/۱ گرم بر لیتر ..... ۸۹
- شکل ۱۱-۴: سایر متغیرهای فرایند با کنترل‌کننده پیش‌بین غیرخطی ..... ۹۰
- شکل ۱۲-۴: ساختار کنترل‌کننده پیش‌بین چندمدلی ..... ۹۱
- شکل ۱۳-۴: خطای یادگیری و تست بر حسب تعداد نوروهای لایه میانی برای خروجی غلظت پنی‌سیلین ..... ۹۳
- شکل ۱۴-۴: غلظت پنی‌سیلین مدل غیرخطی با کنترل‌کننده پیش‌بین بر پایه مدل تک‌ای خطی با غلظت سوبسترا و بیوجرم اولیه به ترتیب ۱۵ و ۰/۱ گرم بر لیتر ..... ۹۴

## فهرست جدول‌ها

عنوان..... صفحه

جدول ۱-۲: روابط عملکردی بین متغیرهای فرایند..... ۳۵

جدول ۲-۲: شرایط اولیه و پارامترهای کنترل‌کننده برای شرایط عملکرد نامی..... ۳۷

جدول ۱-۳: تحلیل کمی تغییر درصد خطای ردیابی در اثر اغتشاش در ورودی و خروجی..... ۷۶

## مقدمه

کنترل فرایندهای زیستی، که برای تولید بسیاری از داروها مانند پنی‌سیلین و سایر انواع آنتی‌بیوتیک‌ها به کار می‌روند، حداقل به دو دلیل (الف) دینامیک کند، پیچیدگی، غیرخطی بودن و ایستا نبودن فرایند که مدل‌سازی و تخمین پارامترها را دشوار می‌نماید، (ب) دشواری اندازه‌گیری‌های برخط به خصوص در مورد غلظت‌ها، همچنان به عنوان یک چالش در طراحی سیستم‌های کنترلی پیشرفته مطرح می‌باشد. هدف اصلی در این‌گونه فرایندها، تولید بالا می‌باشد که با ایجاد شرایط مناسب از نظر محیط زیست و تغذیه برای سلولها محقق می‌شود. کنترل سه پارامتر دما،  $pH$  و اکسیژن محلول در این راستا بسیار حائز اهمیت است که با توجه به تغییرات هر یک در فرایند مورد بررسی یک یا دو و یا هر سه آنها مورد کنترل قرار می‌گیرد. دما اگر از حدی کمتر باشد سوخت‌وساز سلولها را کند می‌کند و اگر از حدی بیشتر باشد پروتئین‌ها تقلیب<sup>1</sup> می‌شوند.  $pH$  نیز محیط یونی مناسب ورود غذا به غشاء سلول و خروج مواد زائد از آن فراهم می‌آورد. همچنین سلول برای انجام تمامی فعالیت‌های حیاتی خود نیازمند میزان اکسیژن معینی است. به دلیل وجود نایقینی‌های موجود در این فرایندها، به‌کارگیری کنترل‌کننده‌های سنتی در کاربردهای صنعتی عملکرد قابل قبولی نخواهد داشت. در مقابل، روش‌های طراحی کنترلی پیشرفته نسبتاً کلی‌تر هستند و لذا کاربرد آنها در صنعت رو به افزایش است. همچنین از آنجا که اغلب این روش‌ها مبتنی بر محاسبات برخط هستند، از قابلیت اطمینان کافی نیز برخوردار می‌باشند. با وجود مزایای مطرح شده، روش‌هایی که تا کنون بر اساس این رهیافت کنترلی مطرح شده‌اند، دارای مشکلاتی نیز هستند که باعث عدم به‌کارگیری آسان آنها در کاربردهای عملی می‌شود. شاید بارزترین این مشکلات غیرخطی بودن بیش از حد برخی از این فرایندها باشد که ارائه رهیافت طراحی کنترل‌کننده پیشرفته، به آسانی امکان‌پذیر نبوده و پاسخ به فرم بسته و قابل تحقیقی دست‌یافتنی نباشد.

تحقیقات در مورد ارائه روش‌های کنترل پیشرفته فرایندهای زیستی تقریباً از اوایل دهه ۹۰ آغاز شده است. روش‌های ابتدائی پیشنهادی از کنترل‌کننده‌های سنتی نظیر *on-off* و *PID* استفاده می‌کرده‌اند. روش‌های کنترلی پیشرفته با رویکرد هوشمند نیز در برخی موارد استفاده شده است. این روش‌ها که

<sup>1</sup> Denature

عمدتاً بر اساس نظریه فازی و شبکه‌های عصبی می‌باشد، بر پایه مدل نبوده و لذا دشواری‌های موجود برای اندازه‌گیری‌های برخط برای ارائه مدل ریاضی را ندارد. در مقابل، روش‌های بر پایه مدل هستند که در آنها برازش یک مدل خطی به اینگونه فرایندها ممکن است منجر به لحاظ نشدن جزئیات مربوط به فرایند گردد. در سالهای اخیر، عمدتاً از کنترل‌کننده پیش‌بین<sup>2</sup> برای کنترل این‌گونه فرایندها استفاده شده است که رویکردهای غیرخطی و چندمدلی آن در راستای بهبود عملکرد این فرایندها بیشتر مورد تحقیق و مطالعه است. برای دستیابی به کنترل‌کننده‌های محلی و ساده به جای کنترل‌کننده‌های غیرخطی و پیچیده امروزه این رویکرد بسیار مورد علاقه محققین قرار گرفته است. البته این تحقیقات بسیار جدید هستند و همچنان برای کاربردی شدن نیاز به تحقیق بیشتر دارند. رویکرد دیگر رویکرد تطبیقی است که تلفیق این رویکرد با رویکردهای دیگر مانند مقاوم و یا بهینه نیز در برخی منابع مورد توجه واقع شده است. همچنین ترکیب رویکردهای هوشمند و کلاسیک نیز در ادبیات کنترل این فرایندها مشاهده می‌شود.

در این پایان‌نامه، در فصل اول ضمن معرفی اجمالی فرایندهای زیستی به عنوان دسته‌ای از فرایندهای شیمیایی، تاریخچه‌ای از رویکردهای کنترلی مختلف اعم از کلاسیک و هوشمند برای کنترل فرایندهای زیستی ارائه شده است. فصل دوم به معرفی فرایند تولید پنی‌سیلین پرداخته و به همراه آن پیاده‌سازی یک کنترل‌کننده *PID* و *On-Off* بیان شده است. فصل سوم ضمن معرفی رویکرد کنترل پیش‌بین، پیاده‌سازی نسخه خطی آن بر روی فرایند مذکور را مورد مطالعه قرار داده است. نسخه غیرخطی و چندمدلی کنترل پیش‌بین فصل چهارم این پایان‌نامه را تشکیل می‌دهد و در نهایت نتیجه‌گیری به همراه پیشنهادات در فصل پنجم ارائه خواهد شد.

---

<sup>2</sup> Model Predictive Control

فصل اول:

# معرفی فرایندهای زیستی و تاریخچه کنترل آنها

۱-۱ مقدمه

بیشتر فرایندهای بیوتکنولوژیکی شامل تخمیر<sup>۱</sup>، اکسیداسیون و یا احیای مواد خوراکی (که سوبسترا<sup>۲</sup> نامیده می‌شوند) توسط ریزموجودات زنده<sup>۳</sup> مانند مخمر<sup>۴</sup>ها یا باکتریها می‌باشند. این فرایندها با توجه به مود عملکرد به سه دسته پیوسته، بسته‌ای<sup>۵</sup> و نیمه-بسته‌ای<sup>۶</sup> طبقه‌بندی می‌شوند. در طول یک فرایند بسته‌ای، تا پایان فرایند هیچ سوبسترای به میزان سوبسترا اولیه فرایند افزوده نشده و نیز هیچ محصولی از آن برداشت نمی‌شود. برخی محصولات دارویی به این طریق ساخته می‌شوند اما در کل فرایندهای بسته‌ای از دیدگاه تجاری مورد علاقه نیستند. حالت اقتصادی‌تر، حالت پیوسته است که در آن سوبسترا به طور مداوم اضافه شده و محصول نیز به طور مداوم برداشت می‌شود. به عنوان مثال، تخمیر شیر در تولید مارگارین و نیز پالایش زیستی فاضلاب از این دست فرایندها می‌باشند. از دیدگاه یک مهندس کنترل، فرایندهای نیمه-بسته‌ای هستند که چالش بسیاری را به نمایش می‌گذارند. در این‌گونه فرایندها، نرخ خوراک دادن در طول فرایند ممکن است متغیر باشد و این در حالی است که هیچ محصولی تا پایان فرایند برداشت نمی‌شود. مخمر نانوایی و آنتی‌بیوتیک‌ها مانند پنی‌سیلین به طور تجاری به صورت نیمه-بسته‌ای تولید می‌شوند و انگیزه‌های اقتصادی بسیار زیادی برای بهینه‌سازی اینگونه فرایندها وجود دارد. البته چنین فعالیت‌هایی در گذشته به دلیل مطالعات جهت بهبود طراحی تجهیزات و نیز تحقیقات میکروبی‌شناسی، بسیار محدودتر بوده است.

<sup>1</sup> Fermentation

<sup>2</sup> Substrate

<sup>3</sup> Microorganisms

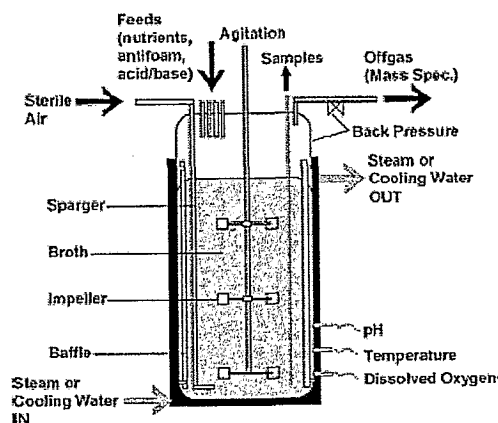
<sup>4</sup> Yeast

<sup>5</sup> Batch

<sup>6</sup> Fed-Batch

به عنوان مثال، بازده تولید پنی سیلین در *Gist Brocade* در هلند در طول ۱۵ سال (۱۹۷۰ تا ۱۹۸۵) سه تا چهار برابر شد. پس از آن تاکنون عمدتاً توجه محققین به سوی بهینه‌سازی نرخ خوراک دادن و کنترل بهتر در طول فرایندهای نیمه-بسته‌ای معطوف شده است.

کنترل فرایندهای نیمه-بسته‌ای مسأله‌ای بسیار چالش‌برانگیز است: اندازه‌گیری‌های برخط متغیرهای فرایند به خصوص غلظت‌ها مشکل است، تعیین «کیفیت» محصول مسأله‌ای قابل‌بحث است، مدل فرایند نیز علاوه بر پیچیدگی و غیرخطی بودن دارای پارامترهای متغیر با زمان است. اما فراتر از این مشکلات مسأله دینامیکی است. هدف اصلی در این‌گونه فرایندها، تولید بالا می‌باشد که با ایجاد شرایط مناسب از نظر محیط زیست و تغذیه برای سلولها محقق می‌شود. نمونه‌ای از یک فرماتور در شکل (۱-۱) فراهم آمده است.



شکل ۱-۱: نمونه‌ای از یک فرماتور [۱]

در اینجا، جا دارد که مسأله را با کنترل فرایندهای شیمیایی معمول مقایسه نماییم. سه دلیل برای کنترل آن فرایندها وجود دارد: حصول اطمینان یا بهبود پایداری؛ از بین بردن اثر اغتشاش، و بهینه‌سازی کارایی<sup>۷</sup> فرایند. از بین این سه، رفع اغتشاش بیش از سایرین در کنترل فرایند مورد رویارویی است. لذا شرایط محیطی تخمیر هم بایستی کنترل شوند. اما با این وجود در اینگونه فرایندها بیشتر نگران بهینه‌سازی کارایی و سودبخشی هستیم. به خاطر داشته باشید که بهینه‌سازی کارایی فرایندهای شیمیایی معمولاً مربوط به فرایندهایی است که عملکرد پیوسته دارند. لذا مسأله در آنجا تعیین نقطه‌تنظیم<sup>۸</sup> برای کنترل‌کننده است که مسأله‌ای استاتیکی است.

<sup>۷</sup> Performance

<sup>۸</sup> Set-point



دو رویکرد کلی برای مسأله بهینه‌سازی دینامیکی تخمیرهای نیمه-بسته‌ای عنوان شده است. مسیر<sup>۹</sup>های بهینه متغیرهای فرایند متغیر با زمان هستند. در رویکرد اول که از آن در [۲] به کنترل عملکردی<sup>۱۰</sup> یاد شده است، کنترل به گونه‌ای صورت می‌گیرد که یک کنترل‌کننده نقطه‌تنظیم (تنظیم‌کننده<sup>۱۱</sup>) عمل کنترل را انجام می‌دهد. در این حالت طراحی تنظیم‌کننده (که در مورد آن در ادبیات مهندسی کنترل بسیار نوشته‌اند)، مورد علاقه اصلی نیست؛ بلکه اینکه چگونه نقطه‌تنظیم را برگزینیم در درجه اول اهمیت قرار دارد.

رویکرد دیگر کمینه کردن (یا بیشینه کردن) یک تابع هزینه (یا یک تابع سود) است به گونه‌ای که رفتار دینامیکی مدل ریاضی توصیف‌کننده سیستم نقض نشود. این رویکرد، که از آن به بهینه‌سازی دینامیکی یاد می‌شود، به تعدادی متغیر برای دنبال‌روی مسیر بهینه می‌انجامد. این ردیابی به توسط سروومکانیزم یا کنترل‌کننده ردیاب محقق می‌شود. در این رویکرد، طراحی کنترل‌کننده ردیاب، که در مورد آن نیز در ادبیات مهندسی کنترل بسیار نوشته‌اند، مورد علاقه اصلی نیست؛ بلکه انتخاب مدل ریاضی، تابع هزینه و تکنیک بهینه‌سازی اهمیت دارد.

## ۲-۱ مدل‌سازی

تاکنون، در ادبیات سه نوع مختلف مدل برای مدل‌سازی این فرایندها به قصد کنترل معرفی گردیده است [۲]. نوع اول مدل عملکردی است که دانش ساختمان‌ی فرایند رشد زیستی در ادامه آن نمایش داده می‌شود ولی معمولاً به صورت غیر ریاضی و در قالب جملاتی است. نوع دوم مدل ساختارمند<sup>۱۲</sup> است که در آن مجموعه‌ای از معادلات دیفرانسیل با مشتقات جزئی (و گاهی قابل ساده‌سازی به معادلات دیفرانسیل معمول) برای مشخص کردن توزیع رشد به کار می‌روند؛ مانند رشد سلول‌ها در کشتگاه میکروب<sup>۱۳</sup>. نوع سوم مدل بدون ساختار<sup>۱۴</sup> است که در آن فرض می‌شود فرایند تخمیر به توسط یک موجود زنده<sup>۱۵</sup> رشدکننده همگن اداره می‌شود. از بین سه مدل یادشده، نوع اول و سوم

<sup>9</sup> Trajectory

<sup>10</sup> Physiological

<sup>11</sup> Regulator

<sup>12</sup> Structured

<sup>13</sup> Culture

<sup>14</sup> Unstructured

<sup>15</sup> Organism

بیشتر در ساخت کنترل کننده مورد رویارویی قرار می گیرند. از آنجا که کنترل شرایط محیطی (مانند دما،  $pH$  و اکسیژن محلول) در یک حالت ثابت بسیار معمول است، لذا مدل های داده شده نیز در چنین شرایطی معتبر خواهند بود.

### ۱-۲-۱ کنترل بدون مدل ریاضی

تلاش های اولیه برای کنترل فرایندهای تخمیر بسته ای و نیمه-بسته ای از هیچ مدلی استفاده نمی کرده است. مسیرهای حالت موفق از بسته های قبلی که در کامپیوتر مربوط به فرایند ذخیره شده اند با استفاده از کنترل حلقه باز ردیابی می شده اند [۳]. بسیاری از تخمیرهای صنعتی هنوز به این روش کنترل می شوند.

ساختن یک مدل ریاضی دقیق از فرایند تخمیر امری بسیار دشوار است؛ بیشتر اینکه مقادیر مناسب برای پارامترهای مدل باید در نظر گرفته شوند. لذا تعجیبی ندارد که توجه زیادی به کنترل کننده های بدون نیاز به مدل ریاضی نیز در این راستا گردیده است. مدل های ساختمانی که پاستور<sup>۱۶</sup> و کرابتری<sup>۱۷</sup> به آنها رسیدند برای کنترل بسیار مفید بودند. به عنوان مثال کشت هوازی مخمر نانوائی با استفاده از ملاس، که یک فرایند تخمیر نیمه-بسته ای مهم تجاری است، را در نظر بگیرید. بر پایه مدل های ساختمانی (حداقل) چهار استراتژی کنترل در مورد آن وجود دارد:

(الف) نرخ رشد سلولی بیشینه و بدون تولید محصول جانبی (اتانول) است، اگر غلظت سوبسترا در مقدار بحرانی آن ثابت نگاه داشته شود.

(ب) رشد سلول بهینه است وقتی که نرخ رشد ویژه یک مسیر از قبل تعیین شده را بپیماید.

(ج) رشد سلول بهینه است وقتی که غلظت اتانول ثابت باشد.

(د) بیشینه رشد سلول زمانی رخ می دهد که رشد تنفسی خالص بدون تولید اتانول وجود داشته باشد و به طور همزمان بیشترین ملاس خوراک داده شود.

واضح است که پالایش و ترکیب روش های فوق نیز ممکن است. تمامی اندازه گیری های مستقیم و یا تخمین های مربوط مانند فیلتر کالمن نیز در ادبیات وجود دارد که از حوصله بحث خارج است و لذا در این پایان نامه به آنها نمی پردازیم.

<sup>16</sup> Pasteur

<sup>17</sup> Crabtree

رویکرد امیدبخش دیگر در این راستا استفاده از تئوری کنترل فازی است که ناکامورا<sup>۱۸</sup> در سال ۱۹۸۵ مطرح نمود که در آن بدون استفاده از مدل ریاضی و با بهره‌وری از تجربه اپراتور به طراحی کنترل کننده فازی می‌پردازد [۴].

### ۲-۲-۱ کنترل با استفاده از مدل ریاضی ساختارمند

پیچیده‌ترین مدل‌های ریاضی تخمیر، آنهایی هستند که اثرات حالت‌های داخلی موجودات زنده بر عملکرد فرایند را توصیف می‌کنند. متغیرهای مدل با توجه به سن، حجم، نوع موجود زنده، و یا ترکیبات مختلف کربن در ظرف رشد [۵] طبقه‌بندی و یا ساختاریابی می‌شوند. مهمترین حالت خاص این نوع مدل توزیع عمر سلول است؛ چرا که رشد، مرگ، و تولید نسل بعدی و نیز مصرف اکسیژن موجودات زنده به شدت تابع عمر آنهاست.

با در نظر گرفتن فرض‌های مختلف برای گوارش سلول، این امکان به وجود می‌آید که مدل پارامترگسترده<sup>۱۹</sup> توزیع عمر سلول را به یک مدل پارامترفشرده<sup>۲۰</sup> (یا با بعد کم) یا مهار آسان برای طراحی کنترل کننده کاهش دهیم. این مطالعات در سال‌های ۱۹۸۲-۱۹۸۳ صورت می‌پذیرفت [۶ و ۷].

### ۳-۲-۱ کنترل با استفاده از مدل همگن موجود زنده منفرد<sup>۲۱</sup>

این رویکرد به کنترل کننده عبارت از استفاده از یک مدل بدون ساختار تخمیر است که در آن فرض می‌شود کشتگاه میکروبی دارای یک موجود زنده منفرد و با رشد همگن است. بیشتر اینکه اغلب فرض می‌شود که یک سوپسترا با رشد محدود هم وجود دارد. یک نحوه نمایش برای نرخ رشد ریزموجود زنده و نرخ مصرف سوپسترا توسط معادلات (۱-۱) و (۲-۱) قابل بیان است:

$$r_x(t) = \mu(t)x(t) - k_d(t)x(t) \quad (1-1)$$

$$r_s(t) = -\frac{\mu(t)}{Y(t)}x(t) \quad (2-1)$$

که در آن  $x(t)$  غلظت بیوجرم<sup>۲۲</sup> بر حسب کیلوگرم بر مترمکعب،  $\mu(t)$  نرخ رشد ویژه بر حسب یک بر ساعت،  $k_d(t)$  نرخ مرگ بیوجرم بر حسب یک بر ساعت و  $Y(t)$  هم عامل تولید است (که معمولاً ثابت

<sup>18</sup> Nakamura  
<sup>19</sup> Distributed Parameter  
<sup>20</sup> Lumped Parameter  
<sup>21</sup> Single Organism  
<sup>22</sup> Biomass

در نظر گرفته می‌شود). برای یک فرمانتور<sup>23</sup> کاملاً مخلوط که به آن سوبسترا با غلظت  $s_i(kgm^{-3})$  خوراک داده می‌شود، و کشتگاه با نرخ  $D(h^{-1})$  رقیق می‌شود، تعادل جرم با استفاده از معادلات بالا نتیجه می‌دهد:

$$\dot{x}(t) = \mu(t)x(t) - D(t)x(t) - k_d(t)x(t) \quad (3-1)$$

$$\dot{s}(t) = -\frac{\mu(t)}{Y(t)}x(t) + D(t)[s_i(t) - s(t)] \quad (4-1)$$

$$x(t_0) = x_0 \quad (5-1)$$

$$s(t_0) = s_0 \quad (6-1)$$

که در آن  $s(t)$  غلظت سوبسترا بر حسب کیلوگرم بر مترمکعب است و نرخ رقیق کردن  $D(t) = \frac{F(t)}{V(t)} (kg/m^3)$  که در آن  $F(t)$  نرخ فلو خوراک‌دهی حجمی  $(m^3h^{-1})$  و  $V(t)$  حجم کشتگاه  $(m^3)$  است. در برخی موارد مانند تولید آنتی‌بیوتیک لازم است که معادلات بالا با یک معادله توصیف غلظت محصول (مثلاً آنتی‌بیوتیک) افزوده شوند. یک معادله برای غلظت اکسیژن محلول نیز ممکن است مورد نیاز باشد.

حال به برخی خواص مدل بدون ساختار تخمیر می‌پردازیم. برای مقاصد کنترلی تمیز دادن شرایط زیر از هم حائز اهمیت است. ابتدا اینکه اگر انحرافات کوچکی در ورودی مرجع و یا مسیرهای  $x(t)$  و  $s(t)$  رخ دهد، به عنوان مثال، چه زمانی طول می‌کشد تا نایقینی‌های یادشده از بین بروند. اینگونه سؤال‌ها برای ردیابی مرجع حیاتی هستند. دوم اینکه رفتار دینامیکی مدل باید در مقیاس بزرگ که انحرافات دیگر نمی‌توانند کوچک در نظر گرفته شوند، مورد بررسی قرار گیرد. این فهم مقیاس بزرگ از سیستم برای بهینه‌سازی دینامیکی بسیار مهم است. تحلیل حساسیت (نایقینی) می‌تواند با خطی‌سازی معادلات (3-1) و (4-1) پیگیری شود. با این وجود، در اینجا معادلات را با یک تبدیل به فرمی که بر حسب  $M(t)$ ، جرم بیوجرم و  $W(t)$ ، جرم سوبسترا باشد در می‌آوریم:

$$\dot{M}(t) = \mu(t)M(t) \quad (7-1)$$

$$\dot{W}(t) = -\frac{\mu(t)}{Y(t)}M(t) + s_i(t)F(t) \quad (8-1)$$

$$\dot{V}(t) = F(t) \quad (9-1)$$

<sup>23</sup> Fermentor