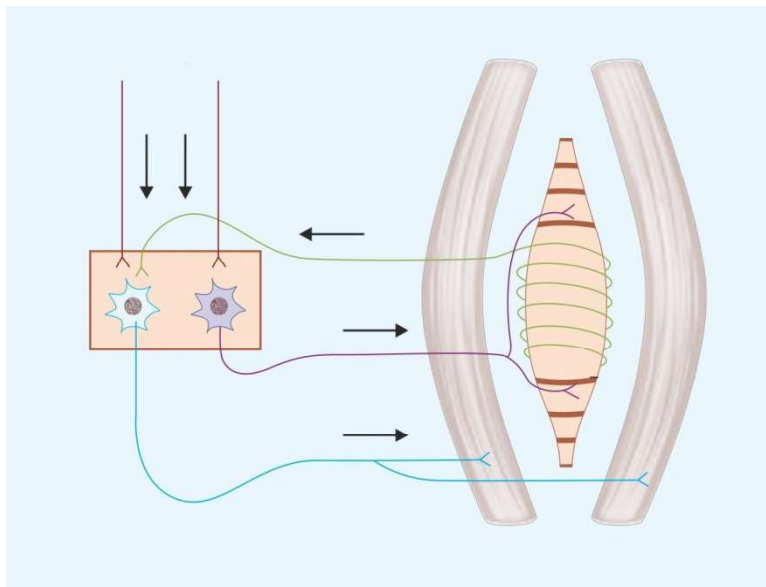


# БИОАУТОМАТИКА

Срђан Рибар



Универзитет у Београду  
Машински факултет

др Срђан Рибар, ванр. проф.

**Биоаутоматика**  
**-I издање-**

Рецензенти:

др Зоран Миљковић, ред. проф.  
др Радиша Јовановић, ред. проф.

Издавач:

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

Ул. Краљице Марије бр. 16, Београд  
тел. (011) 3370-266  
факс (011) 3370-364  
[www.mas.bg.ac.rs](http://www.mas.bg.ac.rs)

За издавача:

Декан, др Владимир Поповић, ред. проф.

Уредник:

др Милан Лечић, ред. проф.

Председник комисије за издавачку делатност  
Машинског факултета у Београду

Тираж: 100 примерака

Штампање I издања одобрила:  
Комисија за издавачку делатност  
Машинског факултета у Београду

и

Декан Машинског факултета  
одлуком бр. 15/2022  
од 23.06.2022. године

Штампа: „Planeta-print“, 11000 Београд  
[www.planeta-print.rs](http://www.planeta-print.rs)  
Београд, 2022. године

ISBN 978-86-6060-126-3

Материја која се излаже у овом уџбенику је, са једне стране врло сложена, а са друге стране већ дужи низ година изузетно актуелна и широко применљива у пракси, како у свету тако и код нас, и врло често декларисана као неконвенционална и као део области вештачке интелигенције и интелигентних система аутоматског управљања. Аутор је независно од поменуте сложености, материју изложио свеобухватно, правилним редоследом, врло јасно, математички ригорозно, али са друге стране врло приступачно за лако разумевање и прихватање од стране студената и других корисника. Теоријске поставке и многобројне методе су обрађене детаљно и исцрпно, тако да се рукопис у педагошком и методичком смислу може оценити високо позитивно. Педагошком квалитету уџбеника умногоме доприноси и чињеница да је теоријски део материје прожет илустративним нумеричким и практичним примерима, који доприносе лакшем разумевању претходно приказаних поставки, поступака и метода пројектовања и њихове примене у аутоматском управљању.

Уџбеник на оригиналан начин разматра проблематику савремених система аутоматског управљања заснованих на мултидисциплинарној области биоаутоматике. Рукопис је писан јасним стилем. Материја која се обрађује је изложена врло систематично и илустрована брижљиво одабраним примерима. Треба нагласити да је аутор уградио у уџбеник своја вишедеценијска искуства остварена кроз реализацију научних пројеката у области биоаутоматике.

## Предговор

Материја која је изложена у овој књизи представља основу из предмета Биоаутоматика на Машинском факултету у Београду. У овом предмету користе се сазнања из разних грана природних наука као што су биологија и физиологија са циљем сагледавања поступака обраде сигнала код живих организама.

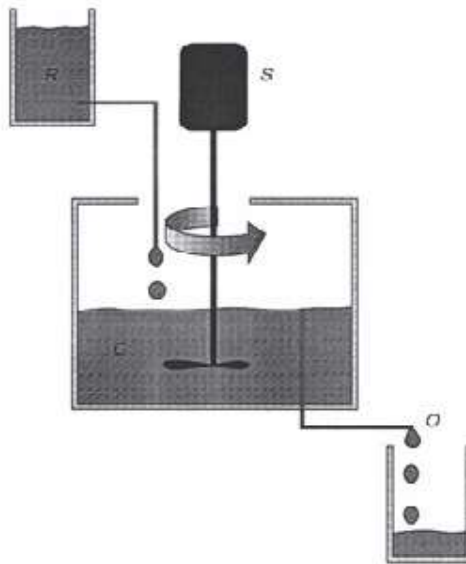
После првог уводног дела детаљно су у другом поглављу анализирани неки од основних појмова из ове области. На даље је у трећем поглављу дат пример математичког моделовања процеса узгоја живих ћелија који се користи у различитим гранама привреде. Четврто поглавље је посвећено детаљној анализи фундаменталног истраживања у овој области - математичког модела тока струје кроз мембрану нервне ћелије које и данас представља основу истраживања овог комплексног процеса. На крају, у петом поглављу дато је неколико примера примене сазнања из биоаутоматике у аутоматском управљању што би могло да буде од велике користи студентима овог усмерења којима је уџбеник превасходно намењен.

## Садржај

1. Увод.....	1
2. Објашњење неких основних појмова из биоаутоматике.....	2
2.1. Хомеостаза.....	2
2.2. Апоптоза.....	5
3. Пример уређаја заснованог на узгоју живих ћелија.....	9
3.1. Биореактор.....	9
3.2. Математички модел биореактора.....	17
4. Математички модел тока струје кроз мембрану нервне ћелије..	27
4.1. Хоџкин Хакслијев модел модел.....	27
4.2. Модел помоћу брзе фазне равни.....	37
4.3. Модел помоћу брзо споре фазне равни.....	46
4.4. Понашање у фазној равни.....	53
5. Примена сазнања из биоаутоматике у аутоматском управљању.	57
5.1. Вештачке неуронске мреже.....	57
5.2. Биоимпеданса.....	67
5.3. Претпоставка о серво управљачком систему покрета...	70
6. Литература.....	91

### 3.2 Математички модел биореактора

На сл.5 је представљен основни модел хемостата – реактор са **константним нивоом** и хомогеним раствором који се обезбеђује мешалицом [15]. Густина микроорганизама у посуди запремине  $v$  је означена са  $x$  (број организама или грама биомасе по јединици запремине). Претпоставља се да постојање бактерија зависи од константног дотока једне врсте хранљивих материја које се називају **супстрат** (подлога). Пумпа која није представљена на слици доставља хемостату медијум који садржи **супстрат** концентрације  $s_R$  при константном запреминском дотоку  $f$ . Истовремено се из хемостата уклања садржај, укључујући бактерије, неискоришћени супстрат, укључујући могуће успутне продукте метаболизма истим протоком истицања  $f$ .



Сл.5 Шема хемостата. R је резервоар; S мешалица; C хемостат или реактор, O проток истицања. Доток и истицање су константни

$v$  —запремина посуде

$x$  —густина микроорганизама у посуду

$s_R = const$  —концентрација супстрата (хранљивих материја, подлоге)

$f$  —запремински проток дотока и истицања (ниво течности у суду  $const$ )

$D = \frac{f}{v}$  – степен разблажења: представља број, количину новостворене материје у јединици времена.

Пошто се претпоставља да мешалица обезбедљује хомоген раствор, честица културе која се узгаја (хранљиве материје или бактерије) има вероватноћу  $D$  да напусти хемостат у јединици времена. Обрнуто, вероватноћа да честица остане у реактору је  $\frac{1}{D}$ , где је  $D$  управљачка величина.

Стога је **степен испирања** организама:

$$\left. \frac{dx}{dt} \right|_w = -Dx \quad (5)$$

(у јед. (5) је знак „–“ пошто је  $D$  вероватноћа да честица културе која се узгаја напусти хемостат)

**Прираст** бактерија добијених ћелијском деобом се мења по експоненцијалном закону или еквивалентно диф. јед.:

$$\left. \frac{dx}{dt} \right|_g = \mu x \quad (6)$$

где је  $\mu$  специфични степен прираста (изражен реципрочном вредности времена; обично се изражава у сатима, у опсегу  $0,1 - 1 h^{-1}$ ). Односи се на време удвостучавања популације  $t_d = \ln(2)/\mu$ . На даље може да се напише комплетна једначина густине организама у хемостату (или концентрација биомасе) сабирајући јед. (5) и (6):

$$\frac{dx}{dt} = (\mu - D) x \quad (7)$$

Концентрација *супстрата*  $s$  (у грамима или молівима по јед. запремине) мења се због дотока, испирања и исхраном организама. Утицај дотока  $s_R$  и испирања  $s$  описан је једначином сличном јед. (6):

$$\left. \frac{ds}{dt} \right|_Q = D(s_R - s) \quad (8)$$

Показано је да су раст бактерија и коришћење *супстрата* обично пропорционални једно другом, макар када се користи само једна хранљива материја. Ово може да се запише у облику:

$$\left. \frac{dx}{dt} \right|_g = -Y \left. \frac{ds}{dt} \right|_g \quad (9)$$

Параметар  $Y$  је бездимензиона константа приноса, а знак минус се односи на чињеницу да се супстрат користи током раста. За већину микроорганизама вредности за  $Y$  су у опсегу 0,05-0,2. Формирајући  $ds/dt$  као збир вредности из јед. (8) и (9) добија се:

$$(9) \Rightarrow \left. \frac{ds}{dt} \right|_g = -\frac{1}{Y} \left. \frac{dx}{dt} \right|_g; (6), \Rightarrow$$

$$\frac{ds}{dt} = D(s_R - s) - \frac{\mu x}{Y} \quad (10)$$

Једначине (7) и (10) би представљале систем линеарних диф. јед. да нема величине  $\mu$  која зависи од концентрације *супстрата* и која представља нелинеарност. Претпоставља се да је за хемостат са једном хранљивом материјом специфични степен прираста  $\mu$  има облик:

$$\mu = \mu_m \frac{s}{k + s} \quad (11)$$

где је  $\mu_m$  максимална могућа вредност која се постиже са бесконачном вредношћу концентрације хранљивих материја ( $\mu_m$  зависи од физичких параметара медијума као што су температура и  $pH$ ). Величина  $k$  се назива константа засићења и једнака је вредности  $s$  за коју је  $\mu$  на половини своје максималне вредности. Вредност за  $k$  се креће у опсегу  $10^{-4} - 10^{-3} \text{ g l}^{-1}$  (где је  $\text{g l}^{-1}$  грам по литру).

Једначине (5) – (11) описују понашање хемостата са једном врстом која се узгаја и једном врстом *супстрата*, где су  $\mu_m$ ,  $k$ , и  $Y$  константе



карактеристика организма (за дате спољне параметре); подешљиви параметри су  $s_0$  и  $D$ .

### Равнотежно стање

Увршћујући у јед. (5)-(11):  $dx/dt = ds/dt = 0$  и означавајући са тилдом равнотежна стања, добијају се везе (занемарујући тривијална решења  $x = 0, s = s_R$ ):

$$(7) \Rightarrow (\tilde{\mu} - D)\tilde{x} = 0 \Rightarrow \tilde{\mu} = D$$

$$(11) \Rightarrow \tilde{s} = k \frac{D}{\mu_m - D} \quad (12)$$

$$(10) \Rightarrow \tilde{x} = Y(s_R - \tilde{s}) \quad (13)$$

$$(11) \Rightarrow \tilde{\mu} = \frac{\mu_m \tilde{s}}{k + \tilde{s}} \quad (14)$$

Како степен разблажења  $D$  расте од нуле, концентрација хранљивих материја у хемостату расте док концентрација организама пада све док разблажење  $D$  не достигне критичну вредност  $D_C$  при којој је концентрација супстрата  $s_R$  и тада се губи сва биомаса. Из јед. (12) следи:

$$D_C = \frac{s_R \mu_m}{k + s_R} \quad (15)$$

При већим вредностима  $D$ , бактерије се испирају из реактора брже него што се развијају и не може да се успостави равнотежно стање без обзира на почетне услове. У случају да је независна величина  $s_R$  превише мала, не може да се одржи равнотежно стање одређено величинама  $s, x$  и  $\mu$ . Тада је неопходно да је испуњен услов да  $s_R > s$ .

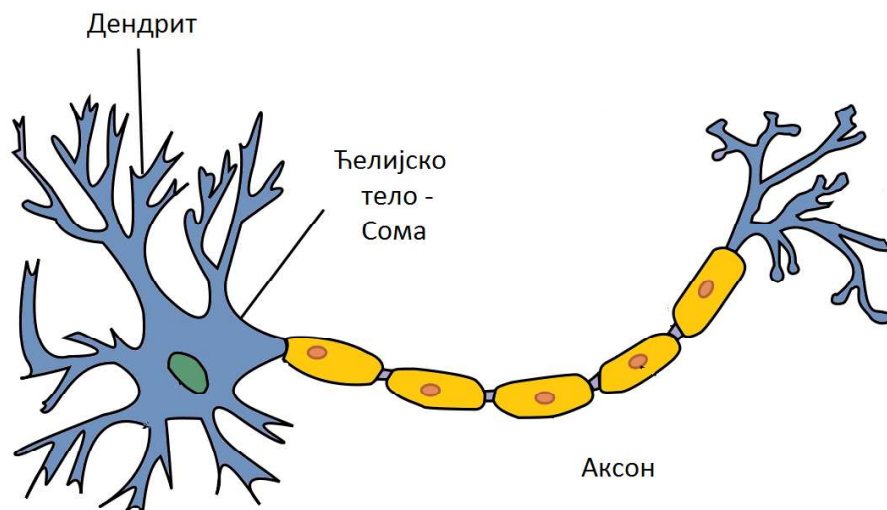
## 4. Математички модел тока струје кроз мембрану нервне ћелије

### 4.1. Хоџкин Хакслијев модел

#### Динамика неурона

Неурони су основни елементи мрежа које одређују нервни систем и омогућују различите функције у телу као што су анализа околине помоћу сензорних надражаја, меморију и сл. Зато је важно да се разуме како се овај проток информација генерише, обрађује и проводи кроз мреже.

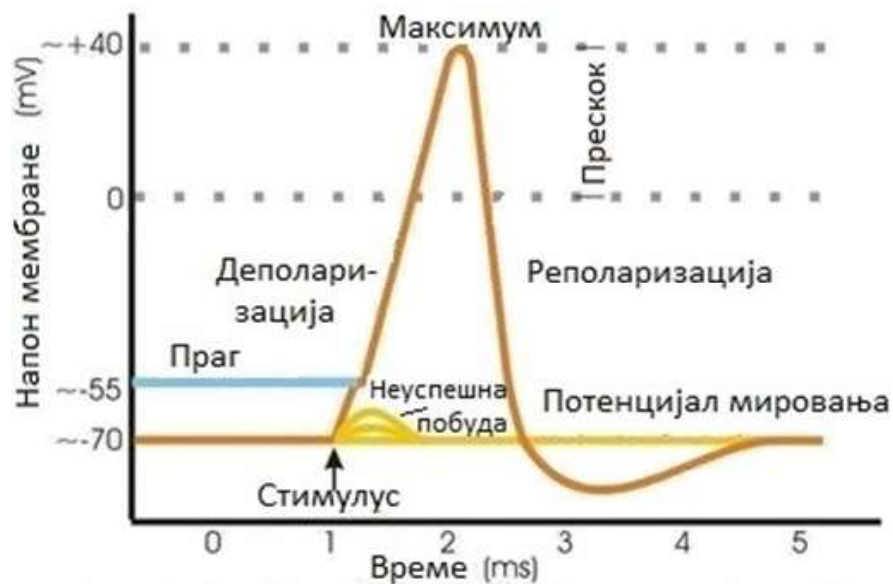
Са инжењерског становишта важно је да се уоче три основна дела неурона: део који **прима сигнале** од осталих неурона из околине, централни део који скупља и **обрађује ове информације и излазни део** где се сигнал даље шаље на већи број осталих ћелија. Основни делови неурона који обављају ове функције су: дендрити, тело ћелије (сома) и аксон.



Сл.10 Шематски приказ структуре нервне ћелије

Информација која се обрађује је **електрични сигнал** који се преноси кроз мрежу. Променом проводности мембране на различите јоне у околини нервна ћелија може да утиче на напон који пролази кроз њену мембрану. То ствара сигнале који пролазе кроз везе између неурона и утиче на напон мембране околних ћелија.

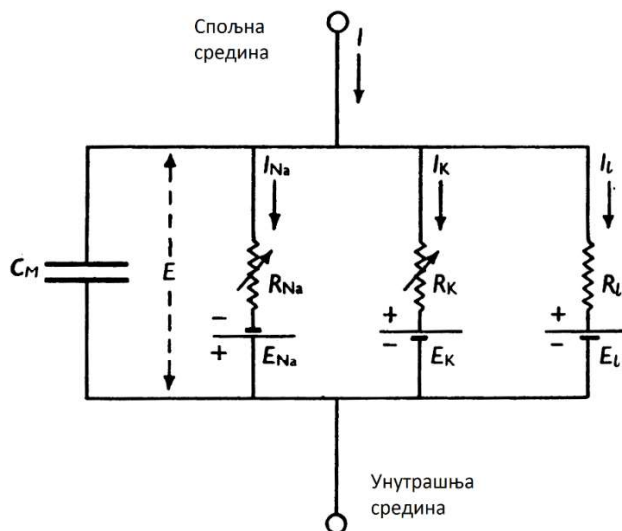
Важно је да се уочи да је суштинско својство нервне ћелија **надражљивост**. Ако се погледа улазно-излазна карактеристика нервне ћелије уочава се да суштински постоје два различита одговора на спољни надражај. Ако је спољни надражај недовољне амплитуде, потенцијал мембране ћелије се неће променити. Насупрот томе, ако је надражај изнад извесног нивоа, потенцијал мембране се драстично мења по одређеној кривој и затим се враћа на потенцијал мировања. Ова промена се назива **акциони потенцијал** и приказ те промене је дат на сл.11.



Сл.11 Приказ промене акционог потенцијала

Ова врста одговора типа **“све или ништа”** представља природни филтер код неуронских мрежа пошто се слаб сигнал одбацује као **шум**, док се јак сигнал проводи на јединствен начин. Примењујући константни надражај одређене амплитуде на неурон на даље се уочава правилно осцилаторно понашање код кога се акциони потенцијали генеришу периодично. Анализираћемо рад Хоџкин-Хакслија који се бави преносом сигнала кроз нервну влакно [16]. У овом и низу њихових радова који се бави овим проблемом вршена су експериментална истраживања о протоку струје кроз мембрану на великом нервном влакну. Основни циљ истраживања је да се анализирају добијени резултати мерења, да се направи математички модел и покаже да тачно описује проводност и ексцитацију (побуђивање) у квантитативном облику.

У претходним истраживањима је показано да електрична својства мембране могу да се представе електричном мрежом сл.12.



Сл.12 Електрично коло које представља мембрану

Струја пролази кроз мембрану било повећањем капацитивности мембране било кретањем јона паралелно са капацитивношћу. Јонска струја се дели на компоненте које носе натријумови и калијумови јони ( $I_{Na}$  и  $I_K$ ) и на малу струју цурења ( $I_L$ ), коју чине јони соли. Свака компонента јонске струје је одређена силом која може да се измери као разлика електричног потенцијала и коефицијента пропустљивости који има димензије капацитивности. Стога је струја натријумових јона ( $I_{Na}$ ) једнака натријумовој провонности ( $g_{Na}$ ) помноженој са разликом између потенцијала мембране ( $E$ ) и потенцијала мировања за натријум ( $E_{Na}$ ). Сличне једначине се примењују на  $I_K$  и  $I_L$ .

Експерименти су показали да су провонности  $g_{Na}$  и  $g_K$  функције времена и потенцијала мембране, али да  $E_{Na}$ ,  $E_K$ ,  $E_L$ ,  $C_M$  и  $\bar{g}_l$  могу да се усвоје за константе. Утицај потенцијала мембране на пропустљивост може да се искаже: 1) деполаризација узрокује пролазно повећање провонности калијума, 2) ове промене су степенасте и могу да се врате на претходно стање поновним поларизовањем мембране. Да би се утврдило да ли су ови ефекти довољни да створе компликовану појаву као што је акциони потенцијал и рефракторни период, неопходно је доћи до израза који описују промену провонности калијума и натријума током времена и потенцијала мембране. Прво ће се анализирати врсте физичких система који поседују уочене промене пропустљивости.

### **Укупна струја мембране**

Први корак је да се подели укупна струја мембране на капацитивну струју и јонску струју. Стога је:

$$I = C_M \frac{dV}{dt} + I_i \quad (28)$$

где је:

$I$  - укупна густина струје мембране

$I_i$  - густина јонске струје

$V$  - промена потенцијала мембране од стања мировања

$C_M$  - капацитет мембране по јединици површине (усваја се за константу)

$t$  - време

Оправдање за ову једначину је да је то најједноставније што је могло да се усвоји што даје вредности капацитета мембране које су независне од амплитуде или знака  $V$  и мало се мења при промени величине  $V$ . Чињеница да су капацитивна и јонска струја у паралелној вези је потврђена сличношћу између јонских струја измерених при  $\frac{dV}{dt} = 0$  и оних срачунатих из  $C_M \frac{dV}{dt}$  при  $I = 0$ .

Једина непрецизност у вези јед.(28) је да не узима у обзир диелектричне губитке у мембрани. Не постоји једноставни начин да се ти губици израчунају, али они нису изражени.

### **Јонска струја**

Следећа анализа струје мембране врши се раздвајањем јонске струје на компоненте настале од јона натријума ( $I_{Na}$ ), јона калијума ( $I_K$ ) и осталих јона ( $I_l$ ):

$$I_i = I_{Na} + I_K + I_l \quad (29)$$

### **Појединачне јонске струје**

Показано је да јонска пропустљивост мембране може на задовољавајући начин да се представи преко јонске проводности ( $g_{Na}$ ,  $g_K$  и  $\bar{g}_l$ ). Појединачне јонске струје се добијају из ових једначина:

$$I_{Na} = g_{Na}(E - E_{Na}) \quad (30)$$

$$I_K = g_K(E - E_K) \quad (31)$$

$$I_l = \bar{g}_l(E - E_l) \quad (32)$$

где су  $E_{Na}$  и  $E_K$  равнотежни потенцијали за натријумове и калијумове јоне.  $E_l$  је потенцијал на коме је “струја цурења” настала од јона хлорида и осталих јона једнака нули. За практичну примену погодно је ове једначине написати у облику:

$$I_{Na} = g_{Na}(V - V_{Na}) \quad (33)$$

$$I_K = g_K(V - V_K) \quad (34)$$

$$I_l = g_l(V - V_l) \quad (35)$$

где су:

$$V = E - E_r \quad (36)$$

$$V_{Na} = E_{Na} - E_r \quad (37)$$

$$V_K = E_K - E_r \quad (38)$$

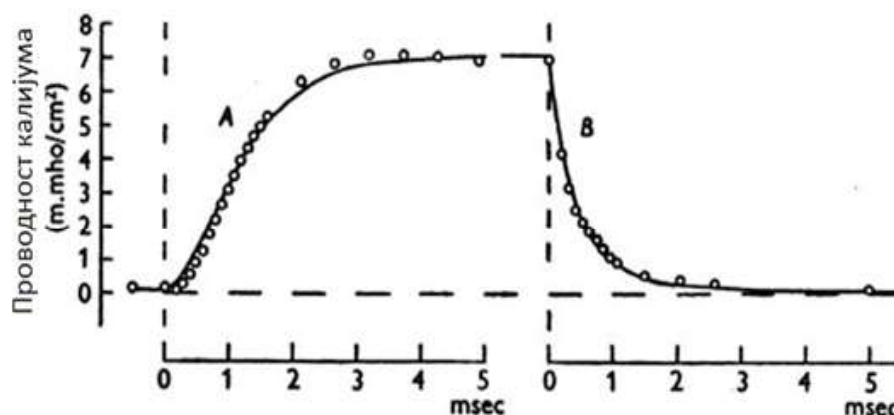
$$V_l = E_l - E_r \quad (39)$$

и  $E_r$  је апсолутна вредност потенцијала мировања.  $V$ ,  $V_{Na}$ ,  $V_K$ , и  $V_l$  могу у том случају директно да се мере као одступање од потенцијала мировања.

### Јонска проводност

У првом делу је показано да је мало вероватно да је могуће да се срачуна промена проводности натријума и калијума током времена. Циљ ове анализе је да се одреде једначине које описују проводност са задовољавајућом тачношћу и довољно су једноставне за прорачун акционог потенцијала и рефракторног периода. Биће дата физичка основа једначина, али дата интерпретација не обезбеђује праву слику понашања мембране.

На почетку је било потешкоћа због тога што и натријумова и калијумова проводност расту са кашњењем када је аксон деполаризован, али изразито опадају када је аксон реполаризован. Ово се види на сл.13.



Сл.13 Проводност калијума у односу на деполаризацију аксона

Крива А даје пораст проводности калијума уз деполаризацију од  $25 mV$ , крива В даје смањење проводности калијума при реполаризацији до потенцијала мировања. Кружићи су резултати експерименталног мерења. Крајња тачка криве А је почетна тачка криве В.

Ако се усвоји да је величина  $g_K$  променљива, крај процеса може да се фитује **једначином првог реда и једначином трећег или четвртог реда при порасту  $g_K$** . Корисно упрошћење може да се постигне ако се претпостави да је  $g_K$  пропорционална четвртој степену променљиве. У том случају је **пораст проводности калијума** од нуле до максималне вредности описан са :  $(1 - \exp(-t))^4$ , док је **опadaње** описано са:  $\exp(-4t)$ . На сличан начин може да се искористи променљива трећег степена за описивање пораста проводности калијума, с тим да тада мора

да се дода члан који представља инактивацију да опише понашање у дужем временском периоду.

### **Проводност калијума**

Формалне претпоставке које су усвојене при описивању проводности калијума су:

$$g_K = \bar{g}_K n^4 \quad (40)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n \quad (41)$$

где је  $\bar{g}_K$  константа димензије проводност/ $\text{cm}^2$ ,  $\alpha_n$  и  $\beta_n$  су константе које се мењају са напоном, али не зависе од времена и имају димензију  $[\text{s}]^{-1}$ ,  $n$  је бездимензиона променљива која има вредност између 0 и 1.

Ове једначине имају физички смисао у колико се претпостави да калијумови јони могу да прођу кроз мембрану једино када се четири сличне честице нађу у одређеној области мембране.  $n$  представља део честица у одређеној позицији (на пр. унутар мембране) и  $1 - n$  представља део који је негде другде (на пр. ван мембране).  $\alpha_n$  одређује степен проласка споља ка унутра, док  $\beta_n$  одређује пролаз у другом смеру. Ако честица има негативно наелектрисање  $\alpha_n$  ће порастати и  $\beta_n$  ће се смањити када се мембрана деполарише.

Низом експеримената [16], одређене су вредности за  $\alpha_n$  и  $\beta_n$ :

$$\alpha_n = 0,01(V + 10) / (\exp \frac{V + 10}{10} - 1) \quad (42)$$

$$\beta_n = 0,125 \exp(V/80) \quad (43)$$

где је  $\alpha_n$  и  $\beta_n$  у  $[\text{ms}^{-1}]$ , а  $V$  у  $[\text{mV}]$ .



### **Проводност натријума**

Постоји више начина да се опише промена проводности натријума. Може да се претпостави да је проводност натријума одређена променљивом која је дата диферецијалном једначином другог реда. Такође може да се претпостави да проводност зависи од две променљиве које су обе дате преко једначина првог реда. Ове две могућности су повезане са природом инактивације. Друга могућност је изабрана, пошто је била једноставнија за примену на експерименталним резултатима.

Претпостављено је да:

$$g_{Na} = m^3 h \bar{g}_{Na} \quad (44)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m \quad (45)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h \quad (46)$$

где је  $\bar{g}_{Na}$  константа, док су све величине  $\alpha$  и  $\beta$  функције од напона  $V$ , али не и од времена  $t$ .

Ове једначине имају физички смисао у колико се претпостави да је проводност натријума пропорционална броју места унутар мембране која су заузета истовремено са три активна молекула, али нису блокирана неактивним молекулима. У том случају  $m$  представља пропорцију активних молекула унутар мембране и  $1 - m$  пропорцију ван мембране.

Као и код калијума и овде је након низа експеримената одређено:

$$\alpha_m = 0,1(V + 25) / \left( \exp \frac{V + 25}{10} - 1 \right) \quad (47)$$

$$\beta_m = 4 \exp(V/18) \quad (48)$$

где је  $\alpha_m$  и  $\beta_m$  у  $[ms^{-1}]$ , а  $V$  у  $[mV]$ , као и:

$$\alpha_h = 0,07 \exp(V/20) \quad (49)$$

$$\beta_h = 1 / \left( \exp \frac{V + 30}{10} + 1 \right) \quad (50)$$

На основу свега овог, добија се низ једначина који даје укупну струју мембране  $I$  као функције времена и напона:

$$I = C_M \frac{dV}{dt} + \bar{g}_K n^4 (V - V_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) + \bar{g}_l (V - V_l) \quad (51)$$

где је:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n (1 - n) - \beta_n n \quad (52)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m \quad (53)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h (1 - h) - \beta_h h \quad (54)$$

и

$$\alpha_n = 0,01(V + 10) / (\exp \frac{V + 10}{10} - 1) \quad (55)$$

$$\beta_n = 0,125 \exp(V/80) \quad (56)$$

$$\alpha_m = 0,1(V + 25) / (\exp \frac{V + 25}{10} - 1) \quad (57)$$

$$\beta_m = 4 \exp(V/18) \quad (58)$$

$$\alpha_h = 0,07 \exp(V/20) \quad (59)$$

$$\beta_h = 1 / (\exp \frac{V + 30}{10} + 1) \quad (60)$$

Вредност константи које су усвојене у јед.(5) су дате у табели:

Константа	Изабрана вредност
$C_M (\mu F/cm^2)$	1
$V_{Na} (mV)$	-115
$V_K (mV)$	+12
$V_l (mV)$	-10,613
$\bar{g}_{Na} (1/k\Omega cm^2)$	120
$\bar{g}_K (1/k\Omega cm^2)$	36
$\bar{g}_l (1/k\Omega cm^2)$	0,3