

CT-872-SS1
DON. 2015



Centro de Investigación y de Estudios Avanzados
del Instituto Politécnico Nacional
Unidad Guadalajara

Diseño de leyes de control para Redes de Petri Fluidificadas y algunas aplicaciones

Tesis que presenta:

Roberto Ross León

para obtener el grado de:

Doctor en Ciencias

en la especialidad de:

Ingeniería Eléctrica

Directores de Tesis

Dr. Antonio Ramírez Treviño

Dr. José Alejandro Morales Valencia

**CINVESTAV
IPN
ADQUISICION
LIBROS**

CLASIF.. CT00773
ADQUIS.. CT-872-551
FECHA: 09-09-2015
PROCED.. DONC2015
\$

Diseño de leyes de control para Redes de Petri Fluidificadas y algunas aplicaciones

**Tesis de Doctorado en Ciencias
Ingeniería Eléctrica**

Por:

Roberto Ross León

Maestro en Ciencias de la Ingeniería Eléctrica
CINVESTAV, Unidad Guadalajara 2007-2010

Becario de CONACYT, expediente no. 13527

Directores de Tesis

Dr. Antonio Ramírez Treviño

Dr. José Alejandro Morales Valencia

CINVESTAV del IPN Unidad Guadalajara, Diciembre de 2014.

*“ Vi a la ballena
cuando la carretera se llenó de agua
y era bonita, y era bonita
todo lo hermoso que puede ser el mundo
que es como decir una mancha negra, allá en el fondo
como decir cualquier cosa
ahí estaban las palabras importantes
junto a las palabras bellas y las que parecían importantes”*

María José Pasos Solís

Resumen

En el presente documento se aborda el estudio y análisis de control de sistemas de eventos discretos a través de las redes de Petri (*PN*) debido a que éstas constituyen una herramienta eficiente en términos de representación y formalidad, ya que aportan una fácil comprensión visual del sistema modelado y al mismo tiempo tienen un sólido soporte matemático.

No obstante, cuando se trata de sistemas altamente traficados —*marcados*, en el contexto de las redes de Petri— ocurre que la cantidad de estados se dispara, haciendo que el grafo de alcanzabilidad —el cual engloba todos los posibles estados que puede alcanzar el sistema— crezca exponencialmente, este problema es conocido como explosión de estados. Debido a este fenómeno puede resultar computacionalmente pesado, inclusive intratable, el análisis de las propiedades de un sistema dado.

Con el fin de hacer más manejable el problema de la explosión de estados se desarrolló una técnica que relaja al sistema y con la cual se obtiene un estado “equivalente” más amigable, es decir, tratable computacionalmente. Esta relajación consiste en la fluidificación del sistema: se convierte el sistema discreto a uno continuo con comportamiento y propiedades similares.

También, aunque las redes de Petri han sido inicialmente diseñadas para modelar sistemas creados por el hombre, en los que interactúan componentes discretos y como tales son capaces de capturar muchas características de sistemas dirigidos por eventos, se ha evidenciado que las redes de Petri fluidificadas (*RPF*) también modelan adecuadamente sistemas que se encuentran en la naturaleza misma, como lo pueden ser los sistemas bioquímicos. En general, sistemas que son positivos y en los que hay ciertas características de conservatividad o transferencia de materia o energía son fielmente modelados con redes de Petri fluidificadas.

Esta disertación trata sobre las redes de Petri fluidificadas. Primero se propone una ley de control para el caso de redes con todas sus transiciones controlables. Después se presenta un estudio de caso, que es el control del metaboloma celular. Por último, se propone una metodología de modelado para sistemas de invernaderos.

Abstract

This dissertation deals with the control analysis of discrete event systems modeled by Petri nets (PN) because these constitute an efficient tool in terms of representation and formality. Petri nets provides an easy visual comprehension of the modeled system and, at the same time, provides a sound mathematical support.

Nevertheless, when we deal with heavily populated systems —*heavily marked* in the Petri nets context— then the number of states overshoots, causing that the reachability graph —wich captures all the posible states that the system can reach— grow exponentially, this problem is known as the “state explosion problem” Due to this phenomena, the properties analysis could result computationally heavy (even untractable) for a given system.

In order to make the state explosion problem more tractable, it was developed an approach that relax the system obtaining an “equivalent” state wich is user friendly, i.e., computationally tractable. This relaxation consists in the fluidization of the system: the discrete system is converted into a continuous one with similar properties and behavior.

Also, although Petri nets were initialy designed to model systems made by man, in wich discrete components interact between them capturing many characteristics of event directed systems, there is evidence that the fluidized version of the Petri nets (RPF) in addition can model systems founded in the nature, as biochemical systems. In general, systems with positive state and systems with certain characteristics as conservativity or energy/mass transference, are well represented by RPFs.

This dissertation also deals with RPFs. First, a control law is proposed for the case when all transition are controlable. Then, a study case is presented: control of the cell metabolome. At last, a modeling methodology for greenhouses is proposed.

Agradecimientos

A mi amada Gloria por recordarme de qué se trata la vida.

A mi mamá por siempre estar en chinga y ser imparabile.

A Marcos por su amistad y por creer en mí.

A mi asesor, el Dr. Antonio Ramírez Treviño... gracias por todo...

A mi otro asesor, el Dr. José Alejandro Morales Valencia, por su apoyo.

Al Cinvestav por poner su infraestructura, personal y recursos a disposición.

Al CONACYT por el apoyo económico brindado.

Índice

Resumen / Abstract	iv
Agradecimientos	vii
Lista de Figuras	xiii
Lista de Tablas	xv
Glosario de Términos y Acrónimos	xvii
1 Introducción	1
1.1 Antecedentes	1
1.2 Estado del Arte	3
1.3 Definición del Problema	4
1.4 Casos de Estudio	5
1.4.1 Control del Metaboloma	5
1.4.2 Modelado de Invernaderos	6
1.5 Resumen de Contribuciones	8
1.6 Contenido de la Tesis .	8
2 Conceptos Preliminares	9
2.1 Redes de Petri [1]	9
2.1.1 Estructura de Red	9
2.1.2 Marcado y Red Marcada (Red de Petri)	11
2.1.3 Habilidad y Disparo	12
2.1.4 Alcanzabilidad	14
2.1.5 Propiedades de las Redes de Petri	15
2.1.5.1 Acotamiento	15
2.1.5.2 Conservatividad	15
2.1.5.3 Repetitividad .	16
2.1.5.4 Vivacidad y Bloqueos	17
2.1.6 Análisis Estructural de Redes de Petri	18
2.1.6.1 Acotamiento Estructural	20
2.1.6.2 Conservatividad Estructural	21
2.1.6.3 Repetitividad y Consistencia Estructural	21

2.1.6.4	Vivacidad Estructural	22
2.1.7	Sifones y Trampas	23
2.2	Clases de Estructuras de Red	23
2.2.1	Máquinas de Estado	23
2.2.2	Grafos Marcados	24
2.3	Redes de Petri Fluidificadas	25
2.3.1	Semánticas de Servidor	27
2.3.2	Configuraciones y Regiones	30
2.3.3	Acción de Control	32
3	Control de Redes de Petri Fluidificadas	35
3.1	Controlabilidad	36
3.1.1	Controlabilidad si todas las transiciones son controlables .	37
3.2	Ley de Control Local	40
3.3	Ejemplos Ilustrativos	44
3.3.1	Un sistema de ensamblaje	45
3.3.2	Un benchmarck en RPF	46
3.4	Conclusiones	46
3.4.1	Trabajo Futuro	47
4	Caso de Estudio I: Control del Metaboloma Celular modelado con Redes de Petri Fluidificadas	49
4.1	Metabolismo Celular	50
4.1.1	Cinética Michaelis-Menten .	51
4.2	Modelando el Metaboloma Celular	52
4.2.1	Procedimiento de Modelado de Reacción	54
4.2.2	Procedimiento de Modelado de Ruta Metabólica	55
4.2.3	Procedimiento de Modelado del Metaboloma	56
4.3	Control Genético del Metaboloma	56
4.3.1	Manipulación Genética y Control Metabólico por Expresión Genética	56
4.3.2	Topología de Control Genético	57
4.3.3	Control Genético del Metaboloma con RPF	58
4.3.3.1	Transitorio $f_0 \rightarrow f_r$.	61
4.3.3.2	Ley de Control	62
4.4	Control Exógeno del Metaboloma	63
4.4.1	Inhibidores y Control Metabólico con Fármacos	63
4.4.2	Topología de Control Inhibidor	65
4.4.3	Control Exógeno del Metaboloma con RPF	66
4.4.3.1	Transitorio $f_0 \rightarrow f_r$.	67
4.4.3.2	Ley de Control	68
4.5	Metabolismo de la Fructosa	70
4.5.1	Modelado del ciclo de digestión de la Fructosa	72
4.6	Conclusiones	75
4.6.1	Trabajo Futuro	76
5	Caso de Estudio II: Modelado de Invernaderos usando Redes de Petri Fluidificadas	79
5.1	Introducción .	79

5.2	RPF con semántica extendida	81
5.3	Ecuaciones de Balance de Masa y Energía	81
5.4	Metodología de modelado	82
5.4.1	Sistema Invernadero	82
5.4.2	Módulos Elementales	83
5.4.3	Modelo RPF del Invernadero	85
5.4.3.1	Procedimiento del Modelado	85
5.5	Ejemplo de Modelado de un Invernadero	87
5.6	Conclusiones	92
5.6.1	Trabajo Futuro	93
6	Conclusiones	95
6.1	Conclusiones Generales .	95
6.1.1	Control de redes de Petri fluidificadas	95
6.1.2	Control del Metaboloma	96
6.1.3	Modelado de Invernaderos	97
6.2	Resumen de Contribuciones	97
6.3	Trabajo Futuro	98
6.4	Publicaciones	99
	Bibliografía	101

Lista de Figuras

2.1	Una estructura de red (o simplemente red).	10
2.2	Una transición sin arcos de entrada.	11
2.3	Algunas redes de Petri. .	12
2.4	Una red de Petri acotada.	13
2.5	Una red de Petri.	14
2.6	Una red de Petri segura.	15
2.7	Una red de Petri segura que no es conservativa.	16
2.8	Una red de Petri segura que no es conservativa.	17
2.9	Redes de Petri.	18
2.10	Redes de Petri para el análisis de invariantes.	19
2.11	Una red de Petri.	20
2.12	Una red de Petri repetitiva y consistente.	22
2.13	Una red de Petri con un sifón y una trampa.	24
2.14	(a) Una máquina de estados; (b) Un grafo marcado.	25
2.15	Red para ejemplo de configuraciones.	30
3.1	Dos RPFs con P-flujos idénticos. Las áreas sombreadas corresponden al conjunto de marcados alcanzables. Sólo el sistema (b) es consistente y controlable sobre $RS(N, \mathbf{m}_0)$.	39
3.2	Red para el ejemplo de Grado de Contribución.	40
3.3	Una RPF representando un sistema de ensamblaje.	44
3.4	Evolución del marcado del sistema de ensamblaje.	45
3.5	RPF con conflicto tal que $\lambda_3 \gg \lambda_2$.	46
3.6	Evolución de marcado de la red que se muestra en Fig. 3.5. Nótese que el marcado requerido es alcanzado.	47
4.1	Catálisis.	50
4.2	Módulo representando una reacción $E + S \rightarrow E + Q$.	51
4.3	Módulo ruta representando una cadena metabólica. De igual manera, unificando módulos ruta se obtienen el modelo del metaboloma.	52
4.4	Ejemplos de módulos elementales representando reacciones.	53
4.5	Ejemplo de módulo ruta. .	54
4.6	Ejemplo de módulo metaboloma.	55
4.7	RPF representando la topología de control genético.	56
4.8	Ejemplo de uso de la topología de control genético.	57
4.9	Conjuntos de alcanzabilidad $RS(N, \mathbf{m}_0)$ y M-alcanzable $RS_M(N, \mathbf{m}_0)$.	58
4.10	Flujos de equilibrio.	59
4.11	Flujos requeridos.	59

4.12 Comparación de la respuesta ideal contra la respuesta real se la señal de control.	60
4.13 Red para el ejemplo de control genético.	62
4.14 Evolución del marcado para el ejemplo de topología de control genético.	63
4.15 Topología de control inhibidor.	65
4.16 Evolución del marcado aplicando la topología de control inhibidor.	69
4.17 Ruta metabólica de la fructosa en el hígado.	70
4.18 Modelo del metabolismo de la Fructosa en red de Petri.	71
4.19 Datos obtenidos experimentalmente del metabolismo de la Fructosa de un hígado sano.	73
4.20 Evolución del PME en el modelo de metabolismo de la red de Petri de un adulto sano.	74
4.21 Evolución del Pi en el modelo de metabolismo de la red de Petri de un adulto sano.	74
4.22 Evolución del ATP en el modelo de metabolismo de la red de Petri de un adulto sano.	74
4.23 Datos obtenidos experimentalmente del PME de un adulto intolerante a la Fructosa.	76
4.24 Evolución del PME en el modelo de metabolismo de la red de Petri de un adulto intolerante a la Fructosa. .	76
5.1 Balance de calor.	81
5.2 Representación del intercambio de tokens.	83
5.3 Módulo de balance.	85
5.4 Módulo generación.	85
5.5 Módulo consumo.	85
5.6 Módulo balance de fluido.	85
5.7 Ejemplo de un invernadero.	86
5.8 Modelo RPF de un invernadero.	89
5.9 Dinámica de la temperatura del invernadero usando funciones senoidales como perturbaciones. .	91
5.10 Dinámica de la concentración de vapor de agua del invernadero usando funciones senoidales como perturbaciones.	91
5.11 Perturbaciones medidas.	92
5.12 Dinámica de la temperatura del invernadero usando las perturbaciones medidas.	93
5.13 Dinámica de la concentración de vapor de agua usando las perturbaciones medidas.	93

Lista de Tablas

5.1	Relación entre variables y lugares.	87
5.2	Relación entre variables y lugares función.	88

Glosario de Términos y Acrónimos

LTA	Lista de Términos y Acrónimos
BIC	Controlable con Entrada Acotada (del inglés)
LMI	Desigualdades Lineales Matriciales (del inglés)
LPP	Problema de Programación Lineal (del inglés)
Problema NP	Problema que se resuelve en tiempo no polinomial
Problema P	Problema que se resuelve en tiempo polinomial
RP	Red de Petri
RPcont	Red de Petri continua
RPF	Red de Petri fluidificada
SED	Sistemas de Eventos Discretos
SLC	Sistema Lineal Conmutado
SSF o SF	Semántica de Servidores Finitos
SSI o SI	Semántica de Servidores Infinitos

Capítulo 1

Introducción

1.1 Antecedentes

Los sistemas dinámicos de eventos discretos (*SED*) son aquellos que están compuestos por elementos que manejan entidades discretas, es decir numerables y diferenciables entre sí. Su funcionamiento está caracterizado por una sucesión finita o infinita de estados estables delimitados por eventos que ocurren, generalmente, de manera asíncrona.

La mayor parte de los sistemas que pueden caer en esta clasificación han sido construidos por el hombre; como ejemplos podemos citar a los sistemas de cómputo (operativos, de procesamiento de información, de comunicaciones, etc.) y a los sistemas de producción discretos también conocidos como sistemas de manufactura [2].

Existe una gran variedad de formalismos para describir o modelar el comportamiento de los SED. Podemos destacar las ecuaciones booleanas, las expresiones regulares, los diagramas de tiempo, las tablas de estados, los grafos o máquinas de estados, los procesos Markovianos, las redes de Petri y las álgebras de procesos [3].

Cada formalismo ofrece elementos y convenciones para representar el funcionamiento de un sistema en términos de estados, eventos y relaciones de precedencia entre estados. También, cada formalismo permite —con diferentes grados de claridad y compacidad— la representación de comportamientos tales como secuenciamiento, paralelismo, sincronización entre procesos que evolucionan concurrentemente, entre otros [2].

En el presente documento se aborda el estudio y análisis de control de sistemas de eventos discretos a través de las redes de Petri (*RP*) debido a que éstas constituyen una herramienta eficiente en términos de representación y formalidad, ya que aportan una fácil comprensión visual del sistema modelado y al mismo tiempo tienen un sólido soporte matemático.

No obstante, cuando se trata de sistemas altamente traficados —*marcados*, en el contexto de las redes de Petri— ocurre que la cantidad de estados aumenta de tal forma que el grafo de alcanzabilidad —el cual contiene todos los posibles estados que puede alcanzar el sistema— crezca exponencialmente, este problema es conocido como explosión de estados. Debido a este fenómeno puede resultar computacionalmente pesado, inclusive intratable, el análisis de las propiedades de un sistema dado.

Con el fin de hacer manejable el problema de la explosión de estados se desarrolló una técnica que relaja al sistema y con la cual se obtiene un estado tratable computacionalmente. Esta relajación consiste en la fluidificación del sistema: se convierte el sistema discreto a uno continuo con comportamiento y propiedades similares. Además de evitar el problema de estados, la fluidificación permite usar técnicas de programación lineal —las cuales se resuelven con complejidad P — en vez de técnicas de programación entera —las cuales se resuelven con complejidad exponencial—. Así, el estado en las redes de Petri fluidificadas se describe mediante un conjunto de ecuaciones diferenciales y continuas. El modelo fluidificado tiene tres características principales: 1) son, en lo general, sistemas no lineales, 2) la entrada debe ser no negativa y acotada por una función del estado (restricción), y 3) los modelos con algún significado real son sistemas de alto orden, es decir, con decenas o centenas de variables de estado.

Desafortunadamente, no todas las propiedades de las redes de Petri discretas son heredadas a las redes de Petri fluidificadas y viceversa. Es por esto que usualmente los sistemas modelados con redes de Petri deben cumplir ciertas condiciones para que tenga sentido realizar su fluidificación. Además, hay varias maneras de incluir el tiempo en el modelo de un sistema. Lo más común e intuitivo es asociarle un tiempo o tasa de disparo a las transiciones en vez de a los lugares. Según la consideración del tiempo y su comportamiento, existen varias *semánticas* de fluidificación, como la semántica de servidores finitos, semántica de servidores infinitos, semántica forma producto, etc. La

semántica más adecuada depende de ciertas características del sistema como el marcado y estructura. Las semánticas han sido ampliamente abordadas en [4].

Aunque las redes de Petri han sido inicialmente diseñadas para modelar sistemas creados por el hombre, en los que interactúan componentes discretos y como tales son capaces de capturar muchas características de sistemas dirigidos por eventos, se ha evidenciado que las redes de Petri fluidificadas (*RPF*) también modelan adecuadamente sistemas que se encuentran en la naturaleza misma, como lo pueden ser los sistemas bioquímicos [5]. En general, sistemas que son positivos y en los que hay ciertas características de conservatividad o transferencia de materia o energía sin retardos son fielmente modelados con redes de Petri fluidificadas.

En resumen, las principales características de las redes de Petri fluidificadas son.

- Las RP son tanto un **formalismo gráfico como matemático**.
- Proveen de una **representación compacta** para sistemas que tienen un espacio de estados muy grande.
- Permiten obtener una **representación modular** de un sistema.

1.2 Estado del Arte

El control de RP discretas suele consistir en evitar estados indeseables o en la recuperación de estado de falla, pero éste no siempre es el caso de las fluidificadas. Por lo general, y en lo que concierne a esta disertación, el control en RPFs consiste en llevar un marcado inicial \mathbf{m}_0 a un marcado objetivo \mathbf{m}_r que es alcanzable. La aplicación de un control a una RPF requiere de varias consideraciones debido a que se trata de un sistema positivo y su entrada es no negativa y acotada por el estado, además ante la presencia de sincronizaciones se vuelve un sistema lineal conmutado positivo y acotado.

El control de RPF ha sido ampliamente abordado en la literatura. En [6] se presenta un control proporcional que permite alcanzar un marcado deseado de un conjunto de lugares de interés. Se trata de un controlador Sugeno basado en dos reglas difusas. No obstante, el control propuesto sólo puede asegurar que la diferencia entre el marcado requerido y el actual sea acotada. En [7] se resuelve el problema de alcanzar un estado estacionario

por medio de un control predictivo de modelo explícito (*eMPC* por sus siglas en inglés), el cual minimiza el tiempo de convergencia. Sin embargo, el tiempo computacional que requiere este control se vuelve prohibitivo para redes grandes. En [8], proponen un control proporcional para alcanzar un estado estacionario mediante un conjunto de leyes de control afines, las cuales se resuelven por medio un conjunto de desigualdades lineales matriciales (*LMI* por sus siglas en inglés). Desafortunadamente, el número de LMIs que deben resolverse aumentan exponencialmente cuando la RPF incluye un alto número de sincronizaciones. Este mismo problema es abordado en [9], donde una trayectoria del mercado es representada por una trayectoria de referencia directa por partes que llevan al sistema al estado requerido. Para solucionar este problema de alcanzabilidad utilizan un problema de programación lineal (*LPP* por sus siglas en inglés). Pero el número de restricciones del LPP se incrementa exponencialmente cuando la RPF tiene muchas sincronizaciones. En [10] solucionan el problema de alcanzabilidad usando un control modular/coordinado basado en un control afín sobre politopos. Aunque la aplicación de este esquema de control se consigue en tiempo polinomial, requiere de un procedimiento fuera de línea (*offline*) con complejidad exponencial respecto al número de lugares en la red. En [11] se resuelve el mismo problema de alcanzabilidad usando un control de encendido/apagado (*on/off*) para redes persistentes. Este control, aunque de tiempo mínimo, sólo es aplicable a una clase particular de redes. Este control fue extendido para abarcar más clases de redes en [12], donde se proponen tres enfoques de control. Sin embargo, para algunas clases particulares requiere de considerable tiempo computacional.

1.3 Definición del Problema

Este trabajo trata del problema de alcanzabilidad de estados estacionarios. Utilizando el error de marcado, i.e. la diferencia entre el marcado actual y el requerido, para definir el *grado de contribución de la transición*, el cual es el producto punto entre el error y las columnas de la matriz de incidencia. Así, el valor resultante es un escalar, que en caso de ser positivo significa que el disparo de la transición en cuestión contribuye a reducir el error. Basado en el grado de contribución de las transiciones, se propone una función de Lyapunov cuya derivada se fuerza para que sea negativa por medio de una ley de control local de encendido/apagado (*on/off*). Como el disparo de cada transición

depende únicamente en los errores de sus lugares de entrada y salida, entonces se trata de un control local que fácilmente computa cuándo una transición debe dispararse. Con esto, la ley de control propuesta es adecuada para sistemas muy grandes, donde otras leyes de control requieren de mayor tiempo computacional.

La ley de control propuesta es útil en cualquier sistema altamente marcado, como sistemas congestionados de tráfico o sistemas de manufactura atestados. El marcado requerido puede ser computado como un flujo máximo de encendido/apagado, por lo que se obtiene el máximo desempeño del sistema. Sin embargo, si quitamos la hipótesis de que el sistema es altamente marcado, entonces aparece un problema combinatorio. De ser el caso, al llevar este control a las de las RP discretas se convierte en un problema NP completo.

1.4 Casos de Estudio

1.4.1 Control del Metaboloma

El *metaboloma* es el conjunto de procesos (reacciones bioquímicas) mediante los cuales una célula viva transforma las sustancias de sus alrededores en sustancias útiles para su subsistencia. La “calidad” del metaboloma se ve reflejada en las características de la célula, y ésta a su vez por las concentraciones de sus metabolitos.

Un importante problema de control en el área de ingeniería metabólica es alcanzar algún estado del metaboloma tal que la producción de una selección de metabolitos es regulada o procesos particulares son limitados o favorecidos.

Las principales características de las RPF tales como la representación gráfica, el soporte matemático, la sincronización de actividades y la representación de relaciones causales hacen a las RPFs adecuadas para representar reacciones bioquímicas y el metabolismo celular. De hecho, el marcado de las RPFs captura la concentración de especies moleculares mientras que las ecuaciones diferenciales junto con los vectores de disparo representan las velocidades de reacción. Además, la gráfica captura las rutas metabólicas, por lo que resulta sencillo trasladar los modelos biológicos comunes al ámbito de las redes de Petri.

La mayoría de los trabajos que tratan con redes de Petri aplicadas a rutas metabólicas están enfocados al modelado y análisis [13], [14], [15], [16], [17], [18]; y todavía sigue la

necesidad de representar el metaboloma celular en todas sus etapas: modelado, análisis y control del mismo metaboloma con la misma herramienta formal. Además, usando RPFs muchas de las características requeridas de la ley de control, tales como la positividad del estado y el control y su acotamiento y la dinámica del proceso son capturados. También hay varios estudios acerca del control de sistemas metabólicos, por ejemplo [19], [20], [21], pero estos trabajos se basan en ecuaciones diferenciales particularizadas a cada sistema, careciendo de generalidad.

Nuestra propuesta se basa en el modelado del metaboloma por medio de RPFs. Para este modelo, se agrega un mecanismo de control exógeno: un lugar representando la regulación del gen de expresión, dos transiciones representando la producción y degradación de la enzima que además indican que la producción es controlada por medio de experimentación de ingeniería genética. También, se implementa una ley de control capaz de garantizar una tasa de producción de compuestos requeridos. Por ejemplo, una solución aquí propuesta es el vector de velocidades de reacción, el cual es positivo o cero y menor o igual a los máximos fijados por la cinética de Michaelis-Menten para la concentración de enzima actual. Así, si la solución existe, ésta puede implementarse *in vivo* por mutación genética dirigida, estrategias knock-in (o knock-out) o efectos farmacológicos. El problema de alcanzar un estado requerido no ha sido abordado ya que en la ingeniería metabólica se considera sólo en estado pseudoestacionario, esta es una de las ventajas del control propuesto sobre el metaboloma celular.

1.4.2 Modelado de Invernaderos

Los invernaderos son construcciones ligeras que permiten aumentar la cantidad y calidad de las cosechas producidas en su interior. La automatización de invernaderos ha sido uno de los principales tópicos respecto al funcionamiento y producción de invernaderos, pues usando lazos de control, entonados como los investigadores agrónomos y biólogos proponen, se reduce el uso de agua, energía y fertilizantes. Simultáneamente, el volumen y cantidad de cosechas se ven aumentadas.

Uno de los problemas en control de invernaderos es obtener un modelo matemático fino del invernadero que capture el verdadero comportamiento del mismo, ya que los modelos son representados por ecuaciones diferenciales no lineales incluyendo perturbaciones

en los que los parámetros son variantes en el tiempo. Los modelos derivados llevan a ecuaciones diferenciales muy complejas que además son difíciles de obtener.

Con el fin de obtener un modelo del invernadero, los investigadores usan varios enfoques; la mayoría de ellos se basan en las ecuaciones de balance de masa y energía. En [22] se presenta un modelo de invernadero que incluye ventilación natural y enfriamiento evaporativo. Los autores usan las ecuaciones de balance de masa y energía para derivar el modelo. Debido a que ese enfoque requiere una etapa de linealización el modelo es válido sólo alrededor del punto de operación. Otro enfoque trata con la identificación lineal y no lineal del comportamiento del invernadero usando redes neuronales [23]. No obstante, este método necesita una enorme cantidad de datos muestra debido a su alto número de grados de libertad, y también requiere de mucho tiempo computacional para entrenar la red neuronal. En [24] se propone un método robusto para la identificación no lineal de un sistema climático usando algoritmos evolutivos. Aunque el modelo es validado, la convergencia del algoritmo puede prolongarse demasiado. En [25] se propone un modelo difuso del invernadero tomando mediciones de temperatura y agua. Sin embargo, el número de reglas difusas necesarias para calcular el modelo del invernadero es demasiado grande y no especifica cómo encontrar dichas reglas.

El enfoque que aquí se presenta utiliza redes de Petri fluidificadas (*RPF*) para capturar la dinámica del invernadero. Proponemos una metodología *bottom-up* o ascendente: primero se definen módulos elementales (balance, generación, consumo y balance de flujo) que representan los componentes básicos de una ecuación de balance de masa y energía, tales como almacenamiento, fuente, pérdida, generación y consumo de masa o energía. De ahí, se obtiene un módulo de balance representando cada ecuación de balance de masa o energía. Luego, el modelo RPF se construye para cada variable de estado del invernadero, agregando tantos módulos elementales como componentes existan en la ecuación de balance de masa o energía. Una vez obtenida la red, los parámetros del modelo son identificados y representados por los valores de la RPF tales como el marcado y la tasa máxima de disparo de las transiciones.

La metodología de modelado del invernadero con RPF que presentamos proporciona una representación gráfica de las variables, lo que permite un fácil entendimiento de las interacciones entre los lugares (variables). También, el modelo RPF permite tener un modelo modular en el que elementos pueden agregarse o quitarse según sea necesario.

La falta de valores negativos en las redes de Petri no afecta al modelado del sistema porque el sistema climático del invernadero (temperatura, concentración de vapor de agua y concentración de CO_2) es un sistema positivo.

1.5 Resumen de Contribuciones

Los resultados más significativos que se obtuvieron y proponen en este trabajo son:

- Ley de control local para redes de Petri fluidificadas con todas sus transiciones controlables. (Capítulo 3)
- Topología de control inhibitor para el modelo de RPF del metaboloma celular. (Capítulo 4)
- Topología de control genético para el modelo de RPF del metaboloma celular. (Capítulo 4)
- Metodología de modelado con RPFs de invernaderos con una estrategia modular. (Capítulo 5)

1.6 Contenido de la Tesis

En el Capítulo 2 se presentan los conceptos básicos sobre redes de Petri discretas y fluidificadas, y algunas de sus propiedades. En el Capítulo 3 se presenta el problema de control por regulación y se propone una ley de control que lo resuelve en tiempo polinomial. Luego, en el Capítulo 4 se presenta una metodología de modelado del metaboloma celular y se proponen algunas topologías de control. Después, en el Capítulo 5 se propone una metodología de modelado de sistemas de invernaderos con redes de Petri fluidificadas y se mencionan algunos retos presentes en estos modelos para resolver el problema de control. Por último, en el Capítulo 6 se presentan conclusiones.

Capítulo 2

Conceptos Preliminares

En la primera sección de este capítulo se presentan los conceptos relacionados con redes de Petri (RP), incluyendo algunas propiedades. En la Sección 2.2 se presentan algunas de las clases más comunes en redes de Petri. Por último, la Sección 2.3 presenta todo lo básico sobre redes de Petri fluidificadas. Para una revisión más minuciosa de estos conceptos, el lector interesado puede remitirse a [26], [27], [28] and [29].

2.1 Redes de Petri [1]

2.1.1 Estructura de Red

Definición 2.1. Una *estructura de red* es una tupla $N = (P, T, \mathbf{Pre}, \mathbf{Post})$ donde $P = \{p_1, \dots, p_n\}$ y $T = \{t_1, \dots, t_k\}$ son conjuntos finitos de elementos llamados lugares y transiciones, respectivamente. $\mathbf{Pre}, \mathbf{Post} \in \{\mathbb{N} \cup 0\}^{|P| \times |T|}$ son las matrices de incidencia Pre- y Post-, donde $Pre[i, j]$ ($Post[i, j]$) representa el número de arcos, llamado peso del arco, yendo de p_i a t_j (de t_j a p_i).

Ejemplo 2.1. En la Fig 2.1 se muestra la red $N = (P, T, \mathbf{Pre}, \mathbf{Post})$ con el conjunto de lugares $P = \{p_1, p_2, p_3, p_4\}$ y el conjunto de transiciones $T = \{t_1, t_2, t_3, t_4, t_5\}$. Aquí:

$$\mathbf{Pre} = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}, \mathbf{Post} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}$$

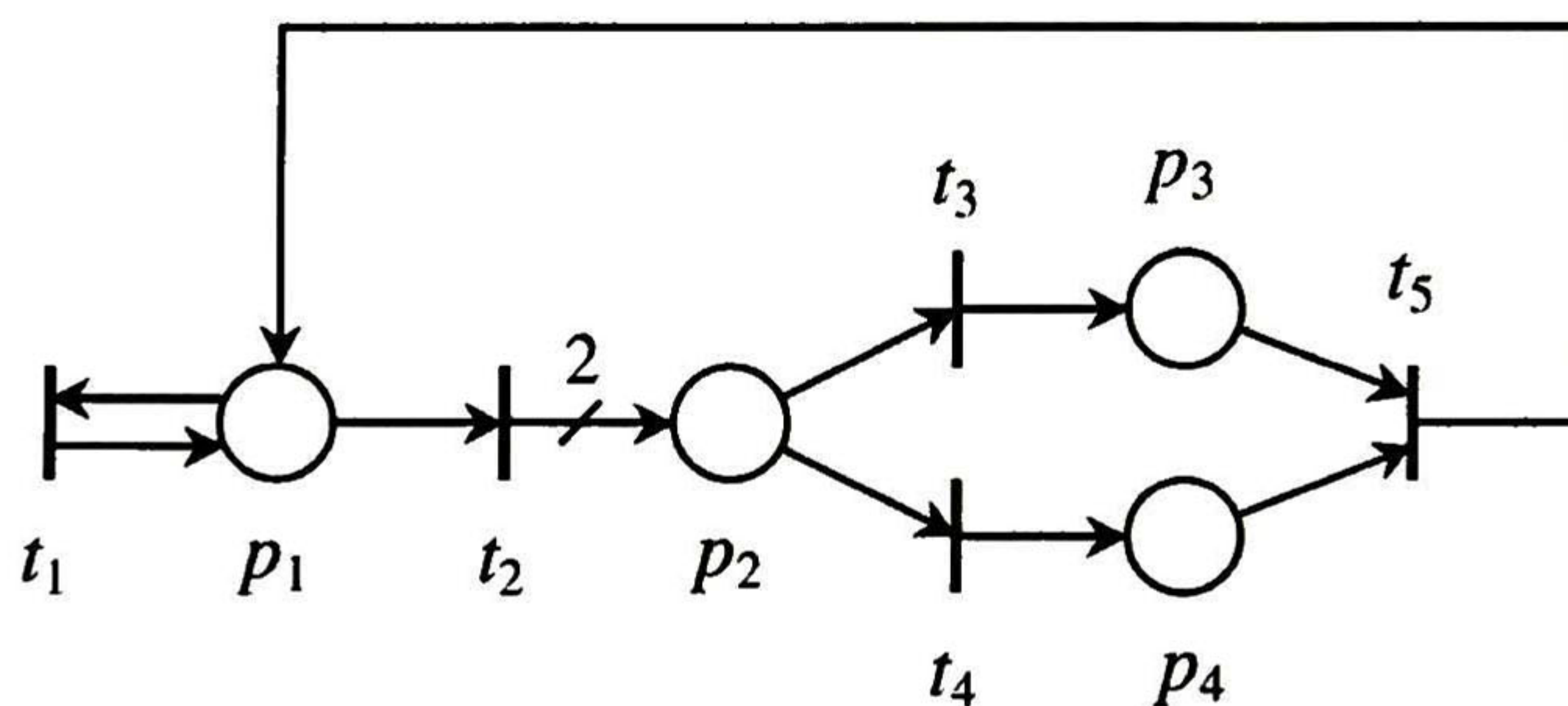


FIGURA 2.1: Una estructura de red (o simplemente red).

El elemento $\text{Post}[p_2, t_2] = 2$ denota que hay dos arcos de la transición t_2 al lugar p_2 . Esto se representa en la figura mediante un arco con peso 2.

Denotamos como $\text{Pre}[\bullet, t]$ la columna de Pre relativa a la transición t , y por $\text{Pre}[p, \bullet]$ a la fila relativa al lugar p . La misma notación se usa para la matriz Post .

La matriz de incidencia, denotada por \mathbf{C} , se define como $\mathbf{C} = \text{Post} - \text{Pre}$. Claramente, la matriz de incidencia \mathbf{C} es de la misma dimensión que las matrices Post y Pre , es decir $\mathbb{R}^{|P| \times |T|}$.

Es importante notar que la matriz de incidencia no contiene, en general, suficiente información para reconstruir la estructura de una red, por ejemplo, en la Fig. 2.1 se tiene que su matriz de incidencia es:

$$\mathbf{C} = \begin{bmatrix} 0 & -1 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 2 & -1 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -1 \end{bmatrix} \quad (2.1)$$

En esta red existen arcos pre y post entre el lugar p_1 y la transición t_1 ; a esto le llamamos *autolazo* de p_1 a t_1 . En tal caso, la suma algebraica de Pre y Post determina un elemento $\mathbf{C}[p_1, t_1] = 0$, ocultando la existencia de arcos entre estos elementos. Decimos que una red es pura si no contiene autolazos.

Finalmente, dada una transición $t \in T$ denotamos su conjunto de entradas y salidas de la siguiente manera:

$$\bullet t = \{p \in P \mid \text{Pre}[p, t] > 0\} \quad \text{y} \quad t \bullet = \{p \in P \mid \text{Post}[p, t] > 0\}$$

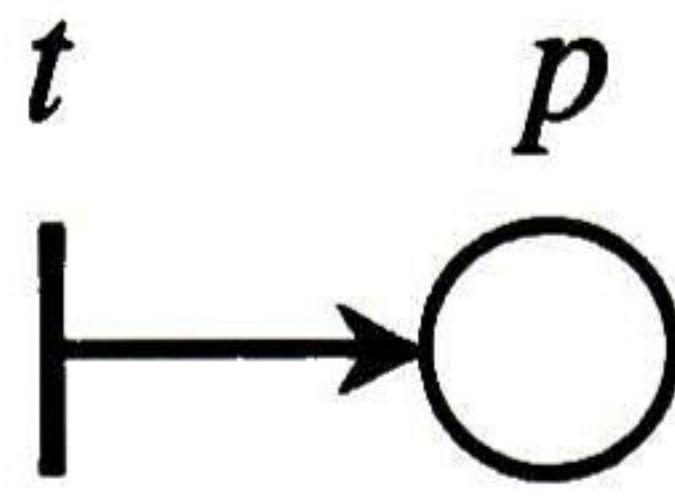


FIGURA 2.2: Una transición sin arcos de entrada.

y dado un lugar $p \in P$ denotamos su conjunto de transiciones de entrada y salida de la siguiente manera:

$$\bullet p = \{t \in T \mid \mathbf{Post}[p, t] > 0\} \quad \text{y} \quad p\bullet = \{t \in T \mid \mathbf{Pre}[p, t] > 0\}$$

Para visualizar esto, podemos revisar que en la Fig. 2.1 la red es tal que $\bullet t_2 = \{p_1\}$, $t_2\bullet = \{p_2\}$, $\bullet p_2 = \{t_2\}$ and $p_2\bullet = \{t_3, t_4\}$.

Cada lugar p_i tiene un marcado denotado por $m_i \in \{\mathbb{R}^+ \cup 0\}$. Sea $x_i, x_j \in P \cup T$, entonces el conjunto $\bullet x_i = \{x_j \mid \mathbf{Pre}[j, i] > 0\}$ ($x_i\bullet = \{x_j \mid \mathbf{Post}[j, i] > 0\}$) es el preset (postset) de x_i .

2.1.2 Marcado y Red Marcada (Red de Petri)

El *marcado* de una estructura de red define su estado.

Definición 2.2. El *marcado* de una red $N = (P, T, \mathbf{Pre}, \mathbf{Post})$ es un mapeo $m : P \rightarrow \mathbb{N}$ que asigna un número de *tokens* (también llamado *marcas*) no negativo a cada lugar. El marcado se representa por un vector $\mathbf{m} = [m[p_1] \quad m[p_2] \quad \dots \quad m[p_{|P|}]]^T$ donde $p_1, p_2, \dots, p_{|P|}$ es una enumeración arbitraria de P . Se dice que un lugar p tiene marcas o tokens al marcado \mathbf{m} si $m[p] > 0$

Definición 2.3. Una red N que tiene un marcado inicial \mathbf{m}_0 es llamada *red marcada* o *red de Petri (RP)* y se denota como (N, \mathbf{m}_0) .

Una red de Petri es un sistema de eventos discretos con comportamiento dinámico, como se mostrará en la siguiente sección.

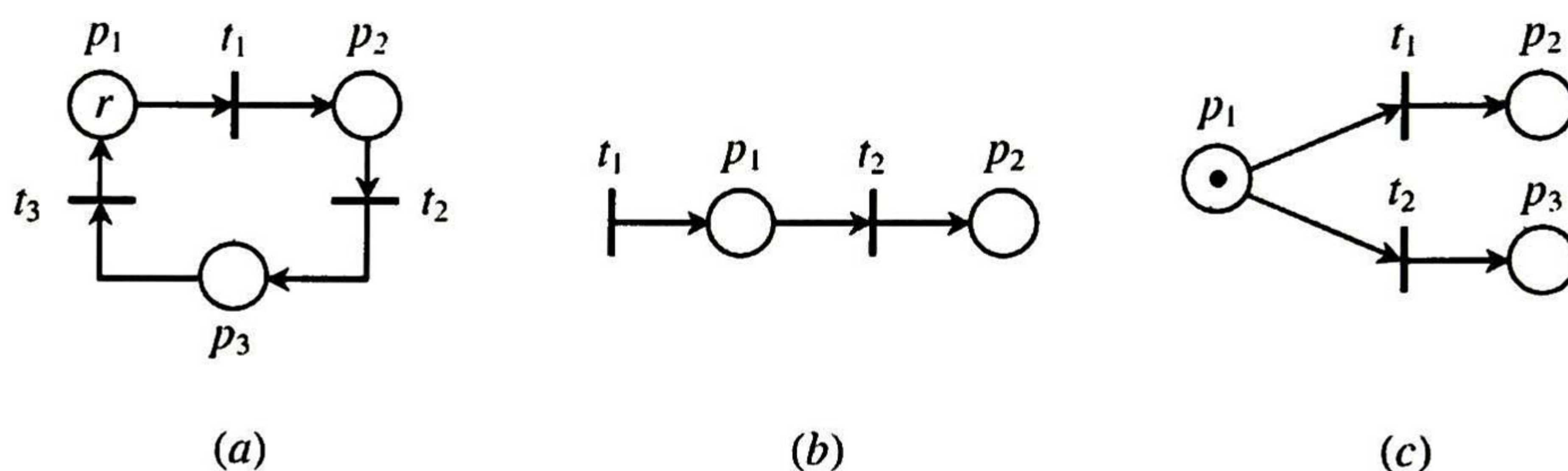


FIGURA 2.3: Algunas redes de Petri.

2.1.3 Habilidad y Disparo

Definición 2.4. Una transición t está habilitada al marcado \mathbf{m} si

$$\mathbf{m} \geq \mathbf{Pre}[\bullet, t] \tag{2.2}$$

i.e., si cada lugar $p \in P$ contiene un número de tokens mayor o igual a $\mathbf{Pre}[p, t]$.

En la Fig. 2.1 el conjunto de transiciones habilitadas al marcado $\mathbf{m} = [1 \ 0 \ 0 \ 0]^T$ es $\{t_1, t_2\}$; el conjunto de transiciones habilitadas al marcado $\mathbf{m}' = [0 \ 2 \ 0 \ 0]^T$ es $\{t_3, t_4\}$; $\{t_3, t_4\}$ también es el conjunto de transiciones habilitadas al marcado $\mathbf{m}'' = [0 \ 1 \ 0 \ 1]$ ya que t_5 no se habilita aunque p_4 esté marcado por que p_3 no tiene tokens.

Una transición sin arcos de entrada, tal como t en la Fig. 2.2, es llamada *transición fuente*. Una transición fuente t siempre está habilitada, ya que siendo el caso $\mathbf{Pre}[\bullet, t] = \mathbf{0}$, la condición de la ecuación (2.2) se satisface para todo marcado \mathbf{m} .

Definición 2.5. Si t está habilitada en \mathbf{m} , entonces ésta puede dispararse y su ocurrencia lleva al siguiente marcado \mathbf{m}' (escrito $\mathbf{m} \xrightarrow{t} \mathbf{m}'$) que está definido para todo lugar p por

$$\mathbf{m}' = \mathbf{m} - \mathbf{Pre}[\bullet, t] + \mathbf{Post}[\bullet, t] = \mathbf{m} + \mathbf{C}[\bullet, t]. \tag{2.3}$$

Nótese que el disparo de una transición es una operación *atómica* ya que el paso de tokens de los lugares de entrada a los lugares de salida ocurre de manera indivisible. Considere la red de la Fig. 2.1 al marcado $\mathbf{m} = [1 \ 0 \ 0 \ 0]^T$. Si t_2 se dispara el sistema alcanza el marcado $\mathbf{m}' = [0 \ 2 \ 0 \ 0]^T$. Note que al marcado $\mathbf{m} = [1 \ 0 \ 0 \ 0]^T$ la transición

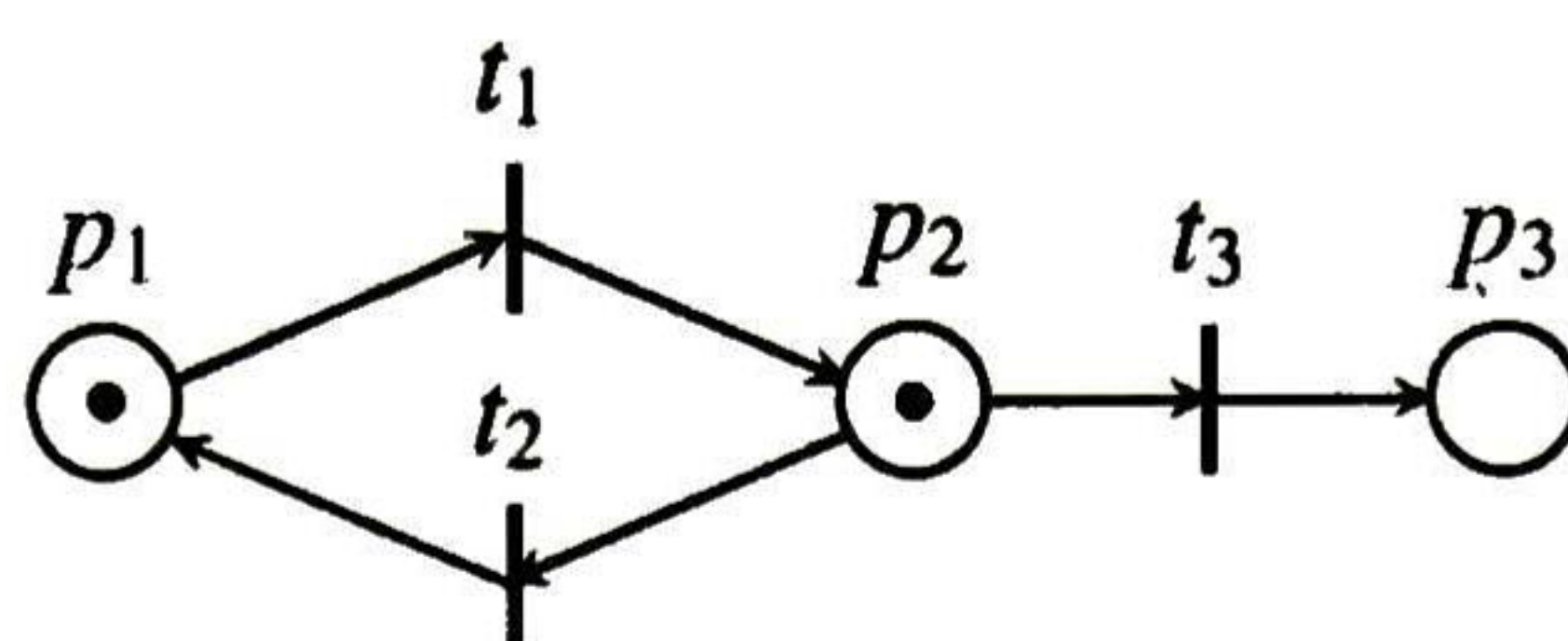


FIGURA 2.4: Una red de Petri acotada.

t_1 también puede ser disparada y su disparo no modifica el marcado ya que $C[\bullet, t_1] = 0$, por lo que $\mathbf{m} \xrightarrow{t_1} \mathbf{m}$.

Definición 2.6. Sea \mathbf{m} un marcado de la red N . Si $\mathbf{m} \xrightarrow{t_1} \mathbf{m}_1 \xrightarrow{t_2} \dots \xrightarrow{t_n} \mathbf{m}_n$ son ocurrencias de transiciones entonces $\sigma = t_1 t_2 \dots t_n$ es una secuencia de ocurrencias que lleva del marcado \mathbf{m} al marcado \mathbf{m}_n , y esto se escribe $\mathbf{m} \xrightarrow{\sigma} \mathbf{m}_n$. Esta noción incluye a la secuencia vacía ϵ , lo que provoca $\mathbf{m} \xrightarrow{\epsilon} \mathbf{m}$ para todo marcado \mathbf{m} .

En la red de la Fig. 2.1, una posible secuencia de transiciones desde el marcado $\mathbf{m} = [1 \ 0 \ 0 \ 0]^T$ es $\sigma = t_1 t_1 t_2 t_3$, cuyo disparo lleva al marcado $\mathbf{m}''' = [0 \ 1 \ 1 \ 0]^T$

Definición 2.7. Sea (N, \mathbf{m}_0) una red de Petri y σ una secuencia finita de transiciones. El *vector de Parikh* o *vector de disparos* $\sigma : T \rightarrow \mathbb{N}$ de σ mapea toda transición t de T al número de ocurrencias t en σ .

Siguiendo el ejemplo anterior, si tenemos la secuencia $\sigma = t_1 t_1 t_2 t_3$ entonces su vector de Parikh resulta $\sigma = [2 \ 1 \ 1 \ 0 \ 0]^T$, ya que t_1 se dispara 2 veces, t_2 y t_3 se disparan una vez y t_4 y t_5 nunca se disparan. Es importante notar que el vector de Parikh no toma en cuenta el orden de las transiciones, sino que únicamente el número de veces que ocurre cada transición.

Ahora introduciremos la noción de conflicto.

Definición 2.8. Dos transiciones t y t' están en *conflicto estructural* si $\bullet t \cap \bullet t' \neq \emptyset$, i.e., si existe un lugar p con un arco pre tanto a t como a t' . Dado un marcado \mathbf{m} , decimos que las transiciones t y t' están en *conflicto comportamental* si $\mathbf{m} \geq \text{Pre}[\bullet, t]$ y $\mathbf{m} \geq \text{Pre}[\bullet, t']$ pero $\mathbf{m} \not\geq \text{Pre}[\bullet, t] + \text{Pre}[\bullet, t']$. i.e., ambas transiciones están habilitadas al marcado \mathbf{m} , pero \mathbf{m} no contiene suficientes tokens para permitir que ambas transiciones se disparen.

En la red de la Fig. 2.1, las transiciones t_3 y t_4 están en conflicto estructural. Tal conflicto también es comportamental al marcado $\mathbf{m}'' = [0 \ 1 \ 0 \ 1]^T$ ya que $p_2 \in \bullet t_3 \cap \bullet t_4$ sólo

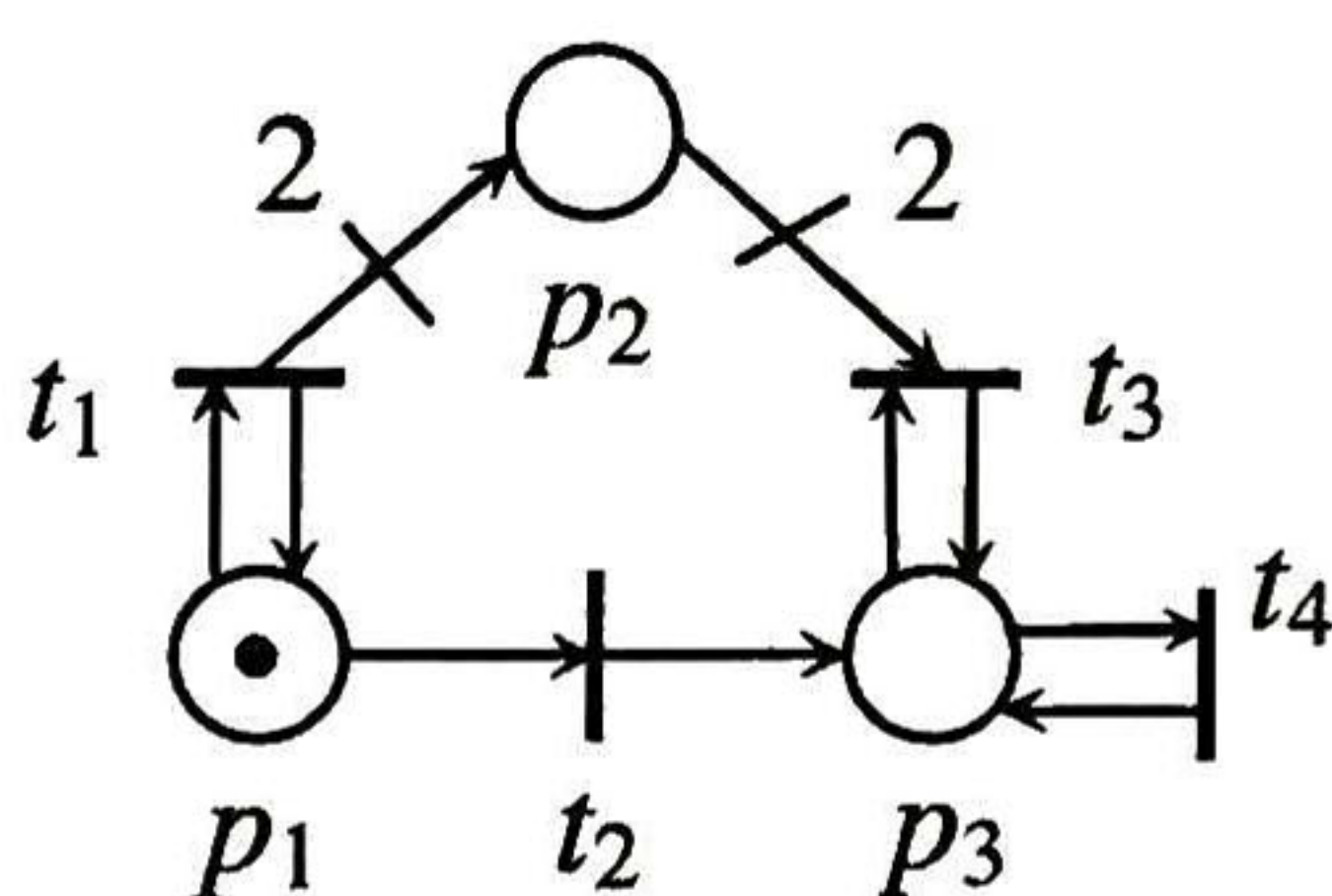


FIGURA 2.5: Una red de Petri.

contiene un token que puede usarse para disparar una sola de las dos transiciones. Por el contrario, el conflicto no es comportamental al marcado $\mathbf{m} = [1 \ 0 \ 0 \ 0]^T$ ya que ninguna de las transiciones está habilitada.

Por último, también es posible definir el espacio de estados de una red marcada.

2.1.4 Alcanzabilidad

Definición 2.9. Un marcado \mathbf{m} es *alcanzable* en (N, \mathbf{m}_0) si existe una secuencia finita σ tal que $\mathbf{m}_0 \xrightarrow{\sigma} \mathbf{m}$. El *conjunto de alcanzabilidad* de una red marcada (N, \mathbf{m}_0) es el conjunto de todos los marcados que pueden ser alcanzados desde el marcado inicial, i.e. el conjunto

$$R(N, \mathbf{m}_0) = \{ \mathbf{m} \in \mathbb{N}^m \mid \exists \sigma \text{ realizable tal que } \mathbf{m}_0 \xrightarrow{\sigma} \mathbf{m} \} \quad (2.4)$$

Note que en la definición previa también se considera la secuencia vacía, que es la que no incluye transiciones. De hecho, como $\mathbf{m}_0 \xrightarrow{\epsilon} \mathbf{m}_0$, se cumple que $\mathbf{m}_0 \in R(N, \mathbf{m}_0)$.

Como ejemplo, considere la RP en Fig. 2.3a, donde el marcado inicial asigna un número r de tokens al lugar p_1 . El conjunto de alcanzabilidad es $R(N, \mathbf{m}_0) = \{ [i \ j \ k]^T \in \mathbb{N}^3 \mid i + j + k = r \}$ y de este modo es finito. Por el contrario, si $r > 0$ las transiciones pueden dispararse un número infinito de veces. En la Fig. 2.3b, el conjunto de alcanzabilidad es $R(N, \mathbf{m}_0) = \mathbb{N}^2$ y tal conjunto es infinito. Las transiciones también pueden dispararse un número infinito de veces ya que t_1 siempre está habilitada. Finalmente, en la red de la Fig. 2.3c, el conjunto de alcanzabilidad es $R(N, \mathbf{m}_0) = \{ [1 \ 0 \ 0]^T, [0 \ 1 \ 0]^T, [0 \ 0 \ 1]^T \}$ (claramente finito) y el disparo de las transiciones es finito, ya que a lo mucho sólo se puede disparar una transición.

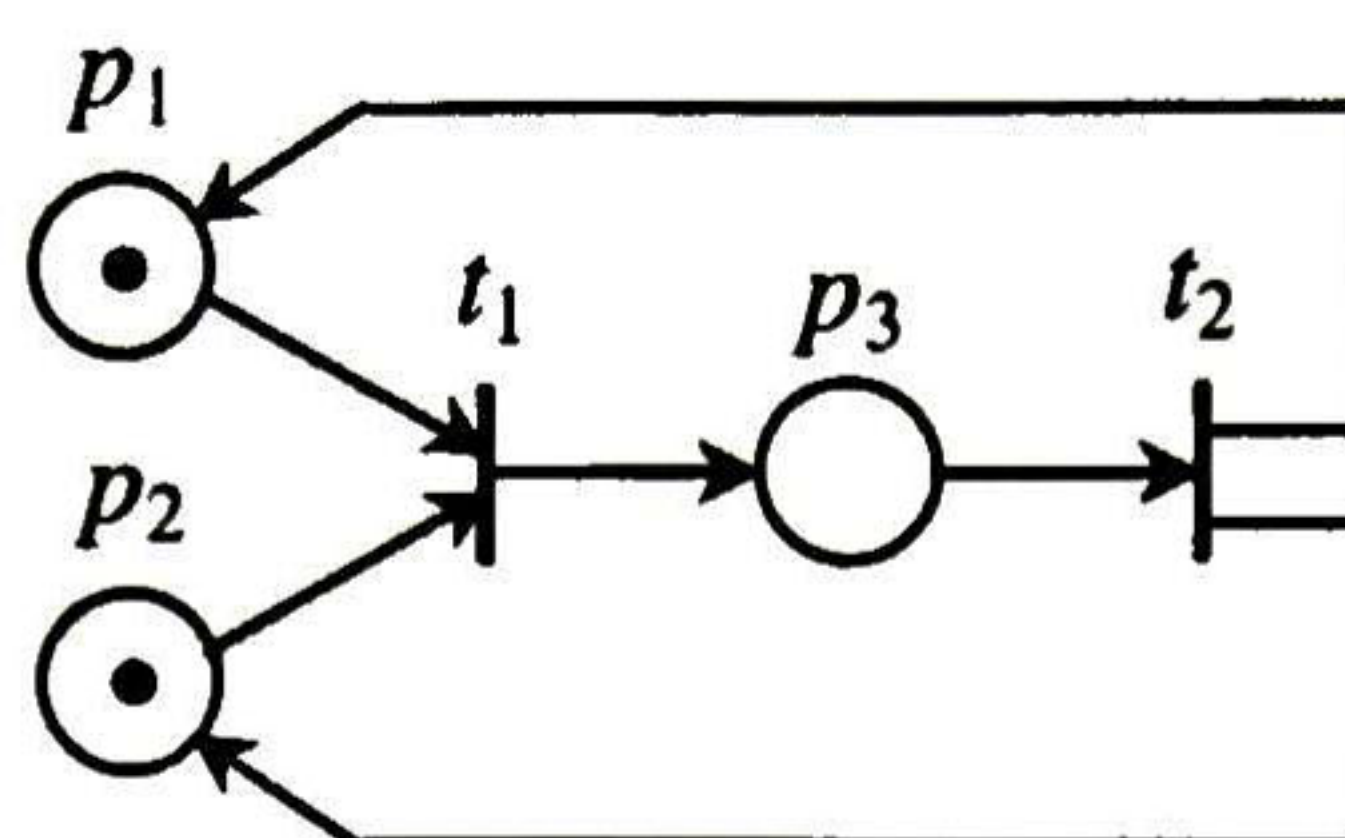


FIGURA 2.6: Una red de Petri segura.

2.1.5 Propiedades de las Redes de Petri

2.1.5.1 Acotamiento

La propiedad de *acotamiento*, asociado a un lugar o una red, implica que el número de tokens en un lugar o en la red nunca excede una cantidad dada. Como ejemplo, esta propiedad puede implicar que nunca puede ocurrir un sobreflujo en un bufer.

Definición 2.10. Un lugar p es k -acotado en (N, \mathbf{m}_0) si para todo marcado alcanzable $\mathbf{m} \in R(N, \mathbf{m}_0)$ se cumple $\mathbf{m}[p] \leq k$. Un lugar 1-acotado es *seguro* (o *binario*). Una RP (N, \mathbf{m}_0) es k -acotada si todos los lugares son k -acotados. Una RP que es 1-acotada es llamada *segura* (o *binaria*).

Cuando no es importante especificar el valor de k , el lugar o red es llamado simplemente *acotado*.

Proposición 2.11. [30] Una RP (N, \mathbf{m}_0) es acotada si y sólo si tiene un conjunto finito de alcanzabilidad.

2.1.5.2 Conservatividad

La *conservatividad* implica que una cantidad de tokens permanecen constantes en la red. Tal propiedad asegura que los recursos se preservan.

Definición 2.12. Una RP (N, \mathbf{m}_0) es *estrictamente conservativa* si para todo marcado alcanzable $\mathbf{m} \in R(N, \mathbf{m}_0)$ el número de tokens que la red puede contener nunca varía, i.e. si:

$$\mathbf{1}^T \cdot \mathbf{m} = \sum_{p \in P} \mathbf{m}[p] = \sum_{p \in P} \mathbf{m}_0[p] = \mathbf{1}^T \cdot \mathbf{m}_0. \quad (2.5)$$

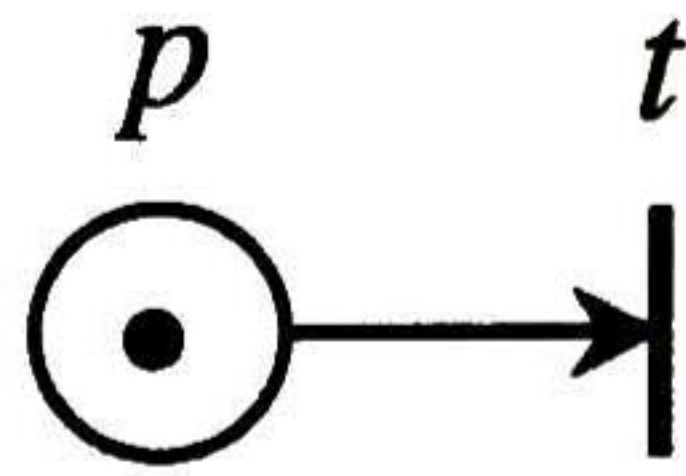


FIGURA 2.7: Una red de Petri segura que no es conservativa.

Es fácil verificar gráficamente si una red es estrictamente conservativa. De hecho, debe ocurrir que todas las transiciones tienen el mismo número de arcos “prez “post” Sin embargo, tal condición no es necesaria para la conservatividad estricta ya que puede existir alguna transición con diferente número de arcos “prez “post” si dicha transición nunca puede dispararse. La red en Fig. 2.4 es estrictamente conservativa ya que el número total de tokens siempre es igual a dos. La red en Fig. 2.5 no es estrictamente conservativa.

Una generalización de conservatividad estricta es la siguiente.

Definición 2.13. Una RP (N, \mathbf{m}_0) es *conservativa* si existe un vector de enteros positivos $\mathbf{y} \in \mathbb{N}^m$ tal que para todo marcado alcanzable $\mathbf{m} \in R(N, \mathbf{m}_0)$, esto es:

$$\mathbf{y}^T \mathbf{m} = \mathbf{y}^T \mathbf{m}_0 \tag{2.6}$$

i.e. el número de tokens pesado por \mathbf{y} nunca varía.

La red en Fig. 2.6 no es estrictamente conservativa, pero es conservativa. Considere el vector $\mathbf{y} = [1 \ 1 \ 2]^T$. Es fácil verificar que para todo marcado alcanzable \mathbf{m} ocurre que $\mathbf{y}^T \mathbf{m} = \mathbf{y}^T \mathbf{m}_0 = 2$.

La conservatividad está relacionada con el acotamiento.

Proposición 2.14. Si una RP (N, \mathbf{m}_0) es conservativa, entonces también es acotada.

Sin embargo, es importante notar que pueden existir redes acotadas que no son conservativas. Por ejemplo, en la Fig. 2.7 se muestra una red segura que no es conservativa.

2.1.5.3 Repetitividad

La *repetitividad* de una secuencia de transiciones asegura que la secuencia puede ocurrir indefinidamente.

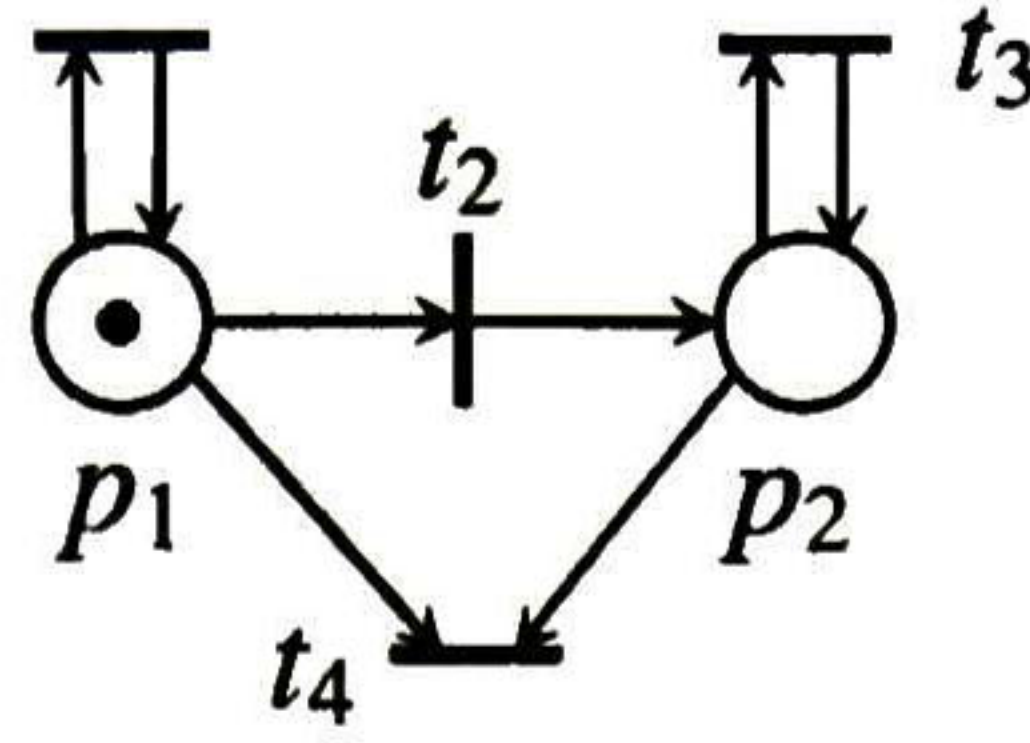


FIGURA 2.8: Una red de Petri segura que no es conservativa.

Definición 2.15. Dada una red marcada (N, \mathbf{m}_0) , sea σ una secuencia no vacía de transiciones y $\mathbf{m} \in R(N, \mathbf{m}_0)$ un marcado habilitándola. La secuencia σ es llamada *repetitiva* si puede dispararse un número infinito de veces en \mathbf{m} , i.e. se cumple

$$\mathbf{m} \xrightarrow{\sigma} \mathbf{m}_1 \xrightarrow{\sigma} \mathbf{m}_2 \xrightarrow{\sigma} \mathbf{m}_3 \dots \quad (2.7)$$

Una RP (N, \mathbf{m}_0) es *repetitiva* si existe una secuencia repetitiva realizable en el sistema.

2.1.5.4 Vivacidad y Bloqueos

La *vivacidad* de una transición implica la posibilidad de que siempre puede dispararse eventualmente, sin importar el estado actual de la red.

Definición 2.16. Dada una RP (N, \mathbf{m}_0) , decimos que una transición t es:

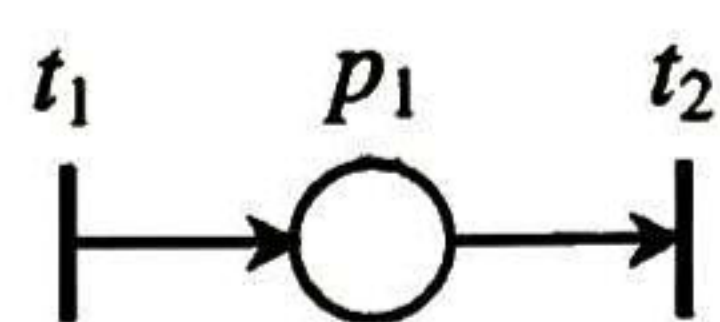
- *muerta* si ningún marcado alcanzable la habilita;
- *cuasi-viva* si es habilitada por algunos marcados alcanzables;
- *viva* si para todo marcado alcanzable $\mathbf{m} \in R(N, \mathbf{m}_0)$, t es cuasi-viva en (N, \mathbf{m}) .

En la Fig. 2.8, la transición t_4 está muerta, las transiciones t_1 y t_2 son cuasi-vivas y la transición t_3 es viva. Nótese que la diferencia fundamental entre la cuasi-vivacidad de t_2 y la vivacidad de t_3 es que la transición t_2 puede, eventualmente, ser disparada sólo una vez mientras que la transición t_3 puede, eventualmente, ser disparada un número infinito de veces.

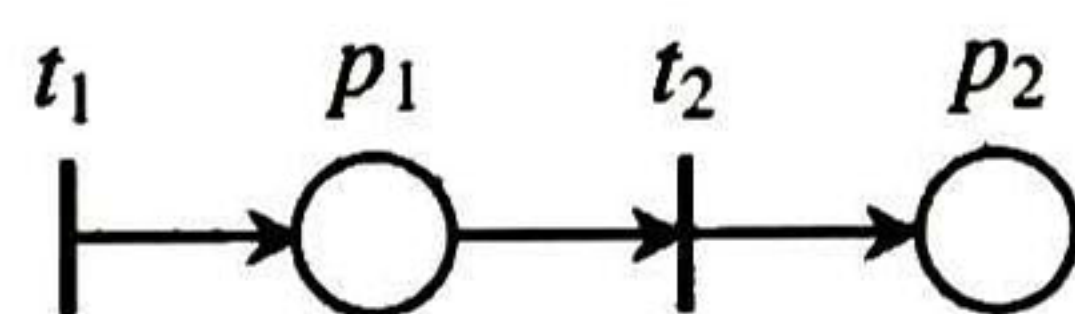
También es posible definir las propiedades de vivacidad para una red marcada.

Definición 2.17. Una RP (N, \mathbf{m}_0) es:

- *muerta*, si todas sus transiciones están muertas;



(a)



(b)

FIGURA 2.9: Redes de Petri.

no cuasi-viva, si algunas de sus transiciones están muertas y algunas son cuasi-vivas;

- *cuasi-viva*, si todas sus transiciones son cuasi-vivas;
- *viva*, si todas sus transiciones son vivas.

La red mostrada en Fig. 2.8 es no cuasi-viva porque contiene tanto transiciones muertas como cuasi-vivas. Por otro lado, las dos redes en Fig. 2.9 son vivas.

Otro concepto importante relacionado con la noción de vivacidad es el *bloqueo*, el cual denota un estado anómalo desde el cual no es posible que el sistema evolucione.

Definición 2.18. Dada una RP (N, \mathbf{m}_0) y sea $\mathbf{m} \in R(N, \mathbf{m}_0)$ un marcado alcanzable. Decimos que \mathbf{m} es un *marcado de bloqueo* si ninguna transición está habilitada en \mathbf{m} , i.e. si (N, \mathbf{m}) está muerta. Una RP (N, \mathbf{m}_0) es *bloqueable* si existe un marcado muerto alcanzable.

La red en Fig. 2.4 es bloqueable: el marcado $[0 \ 0 \ 2]^T$ es muerto.

2.1.6 Análisis Estructural de Redes de Petri

Definición 2.19. Dada una red N con m lugares y n transiciones, y sea \mathbf{C} su matriz de incidencia. Un *P-vector* $\mathbf{y} \in \mathbb{N}^m$ con $\mathbf{x} \neq \mathbf{0}$ es llamado:

P-invariante si $\mathbf{y}^T \cdot \mathbf{C} = \mathbf{0}^T$.

- *P-creciente* si $\mathbf{y}^T \cdot \mathbf{C} \succeq \mathbf{0}^T$

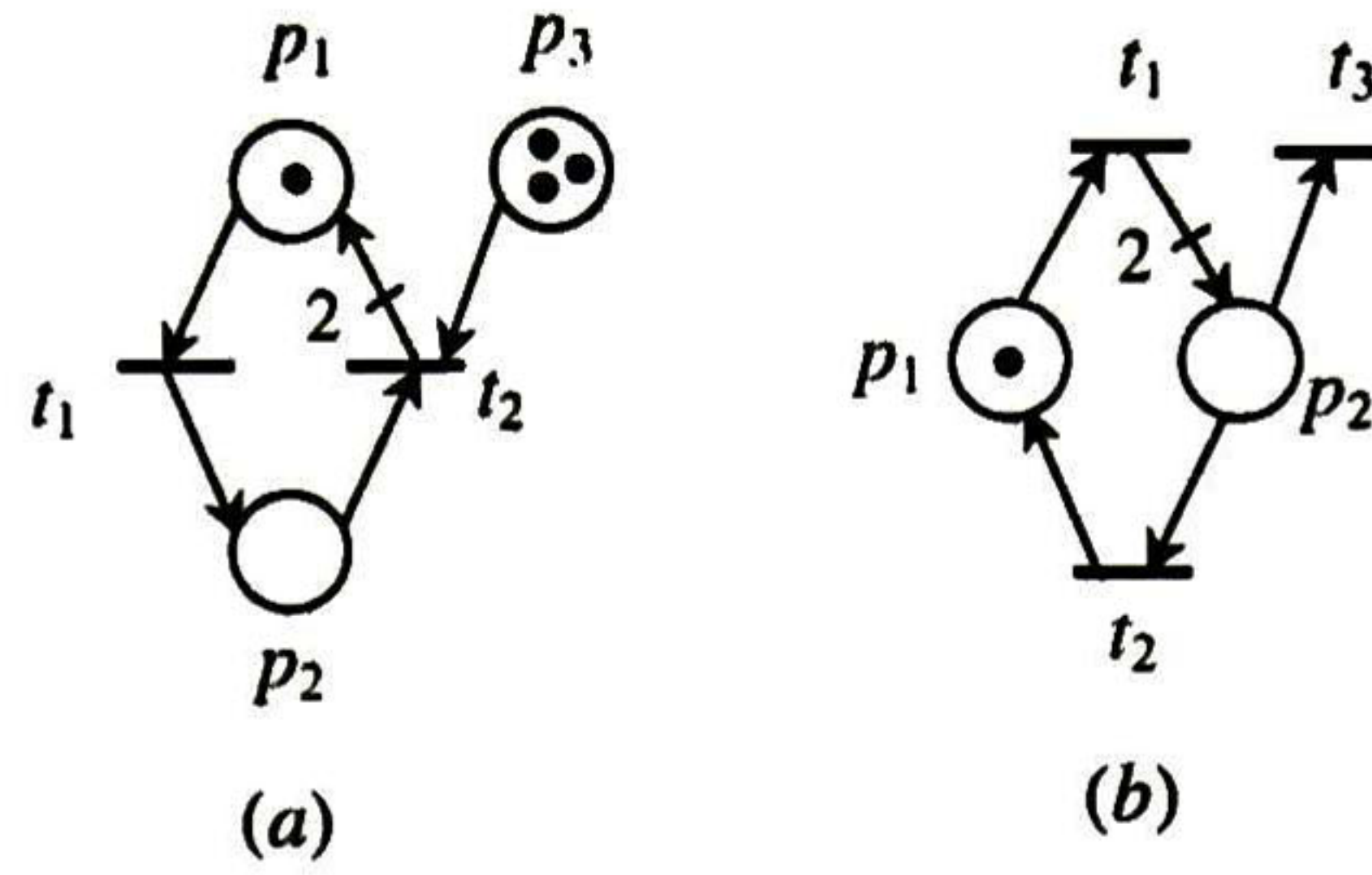


FIGURA 2.10: Redes de Petri para el análisis de invariantes.

- *P-decreciente* si $\mathbf{y}^T \cdot \mathbf{C} \leq \mathbf{0}^T$

Un P-vector $\mathbf{x} \in \mathbb{N}^n$ con $\mathbf{x} \neq \mathbf{0}$ es llamado:

- *T-invariante* si $\mathbf{C} \cdot \mathbf{x} = \mathbf{0}$.
- *T-creciente* si $\mathbf{C} \cdot \mathbf{x} \geq \mathbf{0}$.
- *T-decreciente* si $\mathbf{C} \cdot \mathbf{x} \leq \mathbf{0}$.

Considere las redes en Fig. 2.10a y 2.10b cuyas matrices de incidencia respectivamente son

$$\mathbf{C}_a = \begin{bmatrix} -1 & 2 \\ 1 & -1 \\ 0 & -1 \end{bmatrix} \text{ y } \mathbf{C}_b = \mathbf{C}_a^T = \begin{bmatrix} -1 & 1 & 0 \\ 2 & -1 & -1 \end{bmatrix}.$$

Para la red en Fig. 2.10a se puede verificar que el vector $\mathbf{y}_I = [1 \ 1 \ 1]^T$ es un P-invariante, el vector $\mathbf{y}_C = [1 \ 1 \ 0]^T$ es un P-creciente y el vector $\mathbf{y}_D = [0 \ 0 \ 1]^T$ es un P-decreciente. Para la red en Fig. 2.10b puede verificarse que el vector $\mathbf{x}_I = [1 \ 1 \ 1]^T$ es un T-invariante, el vector $\mathbf{x}_C = [1 \ 1 \ 0]^T$ es un T-creciente y el vector $\mathbf{x}_D = [0 \ 0 \ 1]^T$ es un T-decreciente.

La siguiente definición nos resulta de utilidad.

Definición 2.20. El *soporte* de un P-vector $\mathbf{y} \in \mathbb{N}^m$, denotado como $|\mathbf{y}|$, es el conjunto de lugares $p \in P$ tal que $\mathbf{y}[p] > 0$. De igual manera, el *soporte* de un T-vector $\mathbf{x} \in \mathbb{N}^n$, denotado como $|\mathbf{x}|$, es el conjunto de transiciones $t \in T$ tales que $\mathbf{x}[t] > 0$.

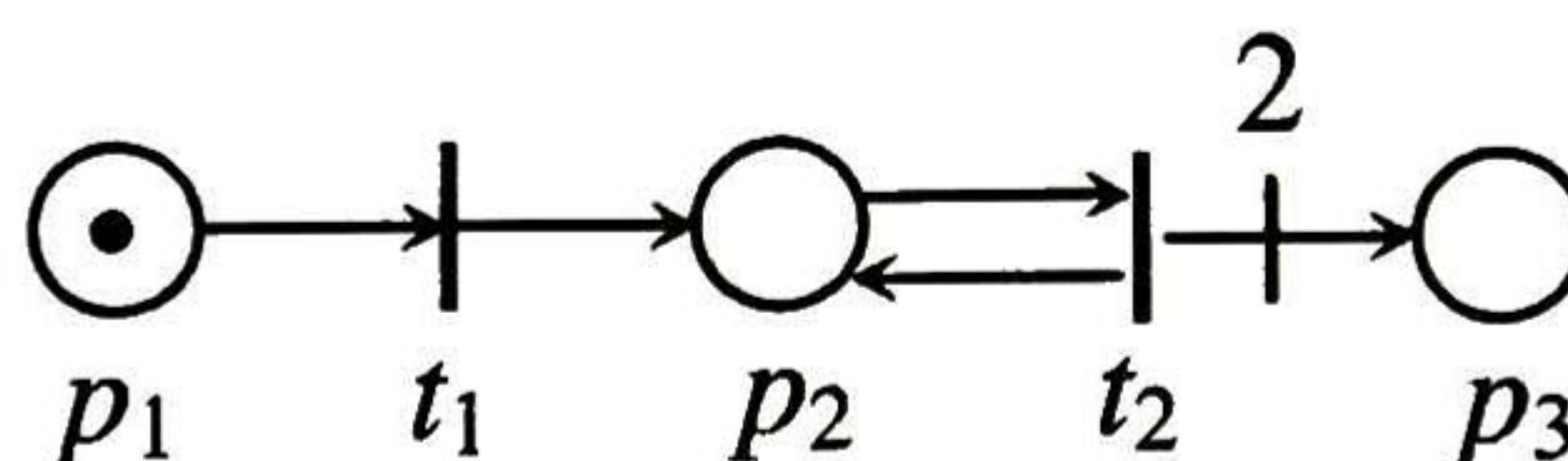


FIGURA 2.11: Una red de Petri.

Como ejemplo, para la Fig. 2.10a los soportes de de los P-vectores son $|y_I| = \{p_1, p_2, p_3\}$, $|y_C| = \{p_1, p_2\}$ y $|y_D| = \{p_3\}$.

Definición 2.21. Un P-invariante $y \in \mathbb{N}^m$ es llamado:

- *mínimo* si no existe un P-invariante y' tal que $y' \leq x$;
- *de soporte mínimo* si no existe un P-invariante y' tal que $|y'| \subsetneq |y|$.

Definiciones análogas se tienen para T-invariantes.

Como ejemplo, el vector $x_I = [1 \ 1 \ 1]^T$ para la red en Fig. 2.10a es un P-invariante mínimo que también tiene un soporte mínimo.

Un P-invariante no mínimo (o con soporte no mínimo) siempre puede obtenerse como una combinación lineal, con coeficientes positivos, de uno o más P-invariantes (o soportes de P-invariantes). Por ejemplo, dada la red en Fig. 2.10a, se cumple que $y''' = 0,5(y' + y'')$.

2.1.6.1 Acotamiento Estructural

Esta propiedad implica acotamiento para todo marcado inicial.

Definición 2.22. Considere una estructura de red N y uno de sus lugares $p \in P$.

- El lugar p es *estructuralmente acotado* si es acotado en (N, m_0) para cualquier marcado inicial m_0 .
- La red N es *estructuralmente acotada* si la red marcada (N, m_0) es acotada para todo marcado inicial m_0 .

Esta propiedad puede caracterizarse en términos de P-vectores.

Proposición 2.23. Considere una estructura de red N y un lugar $p \in P$.

1. El lugar p es estructuralmente acotado si y sólo si existe un P -invariante o un P -decreciente y con $\mathbf{x}[p] > 0$, i.e. $p \in |\mathbf{y}|$.
2. La red N es estructuralmente acotada si y sólo si existe un P -invariante o un P -decreciente compuesto de enteros positivos $\mathbf{y} \in \mathbb{N}^m$, i.e., $P = |\mathbf{y}|$.

Como ejemplo, la red en Fig. 2.11 tiene el P -invariante $[1 \ 1 \ 0]^T$. Así, los lugares p_1 y p_2 son estructuralmente acotados, mientras que el lugar p_3 no lo es.

2.1.6.2 Conservatividad Estructural

Definición 2.24. Considere una estructura de red N y uno de sus lugares $p \in P$.

- La red N es *estructuralmente estrictamente conservativa* si la red marcada (N, \mathbf{m}_0) es estrictamente conservativa para todo marcado inicial \mathbf{m}_0 .
- La red N es *estructuralmente conservativa* si la red marcada (N, \mathbf{m}_0) es conservativa para todo marcado inicial \mathbf{m}_0 .

Proposición 2.25. Considere una estructura de red N .

- N es *estructuralmente estrictamente conservativa* si y sólo si el vector $\mathbf{1} = \{1\}^m$ es un P -invariante.
- N es *estructuralmente conservativa* si y sólo si existe un P -invariante de enteros positivos $\mathbf{y} \in \mathbb{N}^m$, i.e. un P -invariante cuyo soporte contiene todos los lugares.

2.1.6.3 Repetitividad y Consistencia Estructural

Proposición 2.26. Considere una estructura de red N .

- N es *repetitiva* si existe un marcado inicial \mathbf{m}_0 tal que (N, \mathbf{m}_0) admite una secuencia repetitiva conteniendo a todas las transiciones.
- N es *consistente* si existe un marcado inicial \mathbf{m}_0 tal que (N, \mathbf{m}_0) admite una secuencia estacionaria repetitiva conteniendo a todas las transiciones.

Estas propiedades pueden caracterizarse en términos de T-vectores.

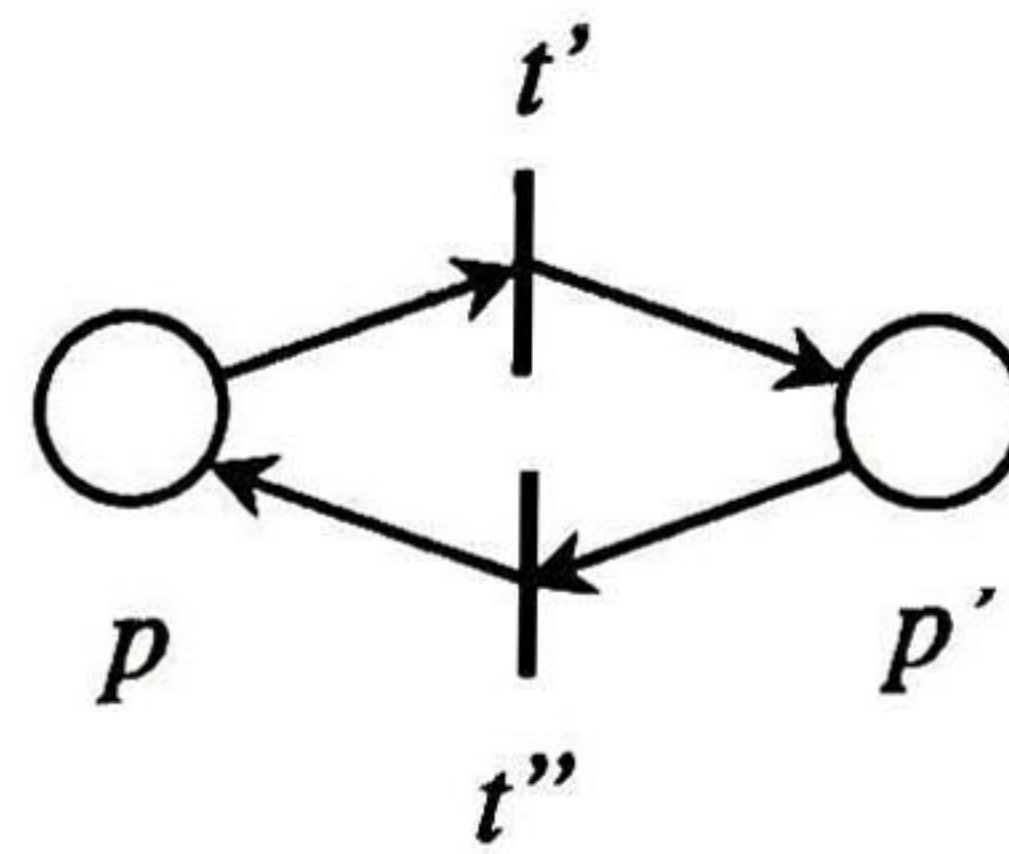


FIGURA 2.12: Una red de Petri repetitiva y consistente.

Proposición 2.27. *Sea N una estructura de red.*

- N es repetitiva si y sólo si admite un T -invariante o un T -creciente de enteros estrictamente positivos $\mathbf{x} \in \{\mathbb{N} - 0\}^n$, i.e. un T -creciente cuyo soporte contiene a todas las transiciones.
- N es consistente si y sólo si admite un T -invariante de enteros estrictamente positivos $\mathbf{x} \in \{\mathbb{N} - 0\}^n$ i.e. un T -invariante cuyo soporte contiene a todas las transiciones.

Como ejemplo, la red en Fig. 2.12 es repetitiva y consistente. Si dicha red es modificada suponiendo que la multiplicidad del arco yendo de t' a p' es igual a 2, la red resultante es repetitiva pero no es consistente.

2.1.6.4 Vivacidad Estructural

Definición 2.28. Una red N es *estructuralmente viva* si existe un marcado inicial \mathbf{m}_0 tal que la red marcada (N, \mathbf{m}_0) es viva.

Es posible dar una condición necesaria para tal propiedad.

Proposición 2.29. *Una red N con matriz de incidencia \mathbf{C} es estructuralmente viva si y sólo si no admite un P -decreciente.*

Como ejemplo, la red en Fig. 2.10a tiene un P -decreciente $\mathbf{y}_D = [0 \ 0 \ 1]^T$. i.e. el número de tokens en p_3 nunca puede incrementar. Esta red es estructuralmente muerta: independientemente del marcado inicial, cada vez que se dispara t_2 el número de tokens en p_3 decrece hasta vaciarse, por lo que t_2 se bloquea.

2.1.7 Sifones y Trampas

Ahora introduciremos dos objetos estructurales complementarios, llamados *sifones* y *trampas*.

Definición 2.30. Un *sifón* de una RP ordinaria es un conjunto de lugares $S \subseteq P$ tal que el conjunto de transiciones de entrada de S se incluye en el conjunto de transiciones de salida de S , i.e.

$$\bigcup_{p \in S} \bullet p \subseteq \bigcup_{p \in S} p \bullet. \quad (2.8)$$

Un sifón es *mínimo* si no es el superconjunto de cualquier otro sifón.

Definición 2.31. Una *trampa* de una RP ordinaria es un conjunto de lugares $S \subseteq P$ tal que el conjunto de transiciones de salida de S se incluye en el conjunto de transiciones de entrada de S , i.e.

$$\bigcup_{p \in S} p \bullet \subseteq \bigcup_{p \in S} \bullet p. \quad (2.9)$$

Un trampa es *mínima* si no es el superconjunto de cualquier otra trampa.

El principal interés por los sifones y trampas se debe a las siguientes dos consideraciones. Una vez que un sifón se vacía, éste permanece vacío durante toda la evolución futura de la red. Una vez que una trampa se marca, ésta permanece marcada durante todas las evoluciones futuras de la red.

Considere la red en Fig. 2.13. El conjunto $S = \{p_1, p_2\}$ es un sifón. El token que inicialmente está en p_2 puede moverse a p_1 y otra vez a p_2 , mediante el disparo de t_1 y t_2 , respectivamente. Sin embargo, una vez que se dispara t_3 , S queda vacío y permanece vacío durante toda evolución futura de la RP. Por el contrario, $S' = \{p_3, p_4\}$ es una trampa. Una vez que un token llega a p_3 , éste sólo puede moverse entre p_4 y p_3 de nuevo, pero nunca se vacía S' .

2.2 Clases de Estructuras de Red

2.2.1 Máquinas de Estado

Definición 2.32. Una *máquina de estados* es una red ordinaria cuyas transiciones tienen exactamente un arco de entrada y uno de salida, i.e. cumple con $\sum_{p \in P} \mathbf{Pre}[p, t] =$

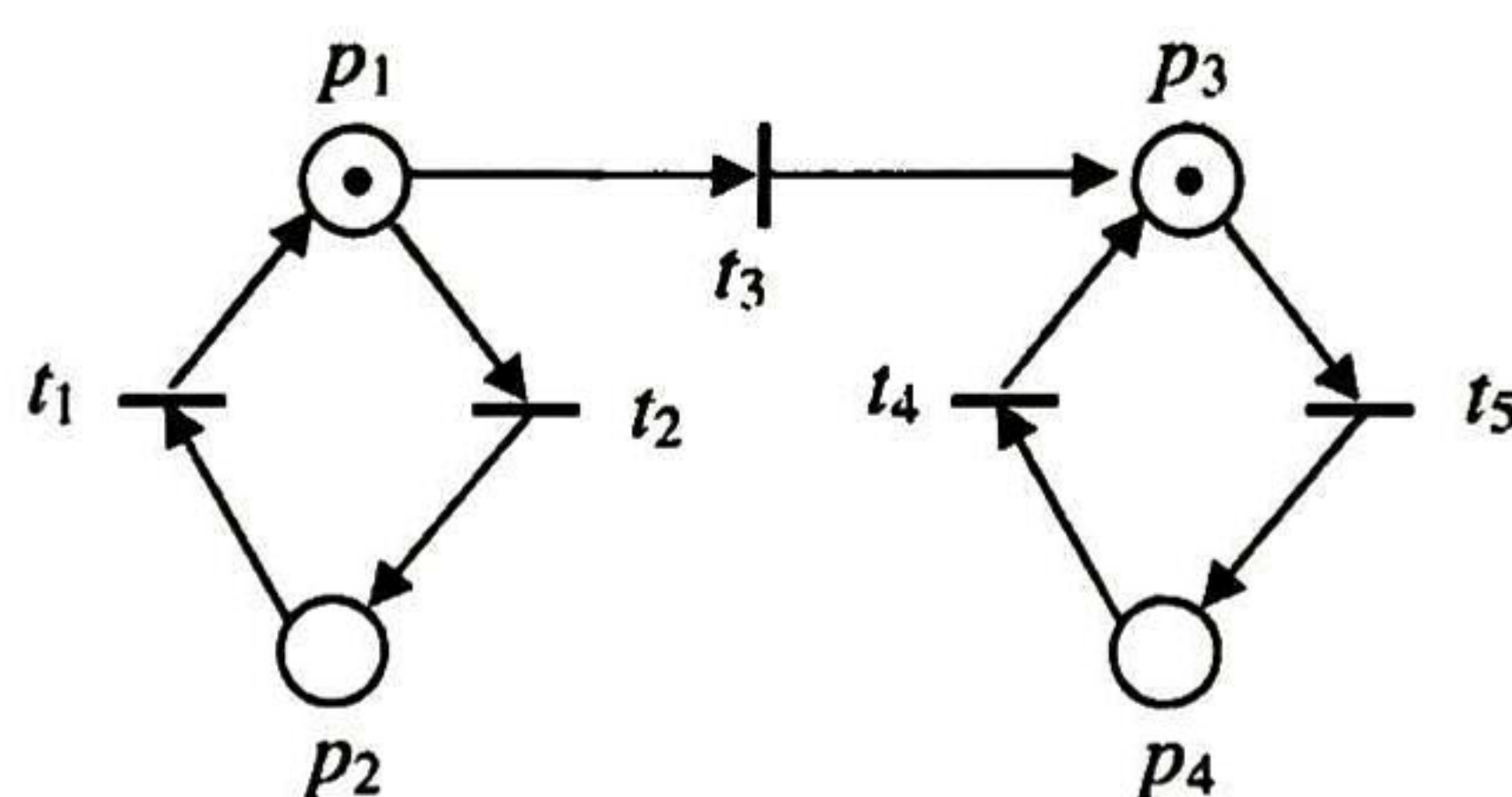


FIGURA 2.13: Una red de Petri con un sifón y una trampa.

$$\sum_{p \in P} \text{Post}[p, t] = 1 \text{ para todas las transiciones } t \in T.$$

La red en Fig. 2.14a es una máquina de estados, mientras que las otras redes de la misma figura no lo son.

El marcado inicial de una máquina de estados también puede ser mayor a uno. En tal caso es posible representar una forma limitada de “paralelismo”, que se origina desde el disparo de transiciones habilitadas por diferentes tokens. Contrariamente, no es posible modelar una “sincronización” que la habilitación de una transición depende de un solo lugar.

2.2.2 Grafos Marcados

Definición 2.33. Un *grafo marcado*, también llamado *grafo de evento marcado* (o *sincronización*), es una red ordinaria cuyos lugares tienen exactamente una transición de entrada y una de salida, i.e. $\sum_{t \in T} \text{Pre}[p, t] = \sum_{t \in T} \text{Post}[p, t] = 1$ para todos los lugares $p \in P$.

La red en Fig. 2.14b es un grafo marcado, mientras que el resto de las redes en la figura no lo son.

Como cada lugar de un grafo marcado tiene una sola transición de salida, esta estructura no puede modelar “alternativas”. Sin embargo, puede modelar “paralelismo” porque una transición puede tener más de un lugar de salida. Además, puede modelar una “sincronización”, ya que la habilitación de una transición depende de varios lugares; tal es el caso de la transición t_1 en Fig. 2.14b.

Existe una relación dual entre máquinas de estado y grafos marcados.

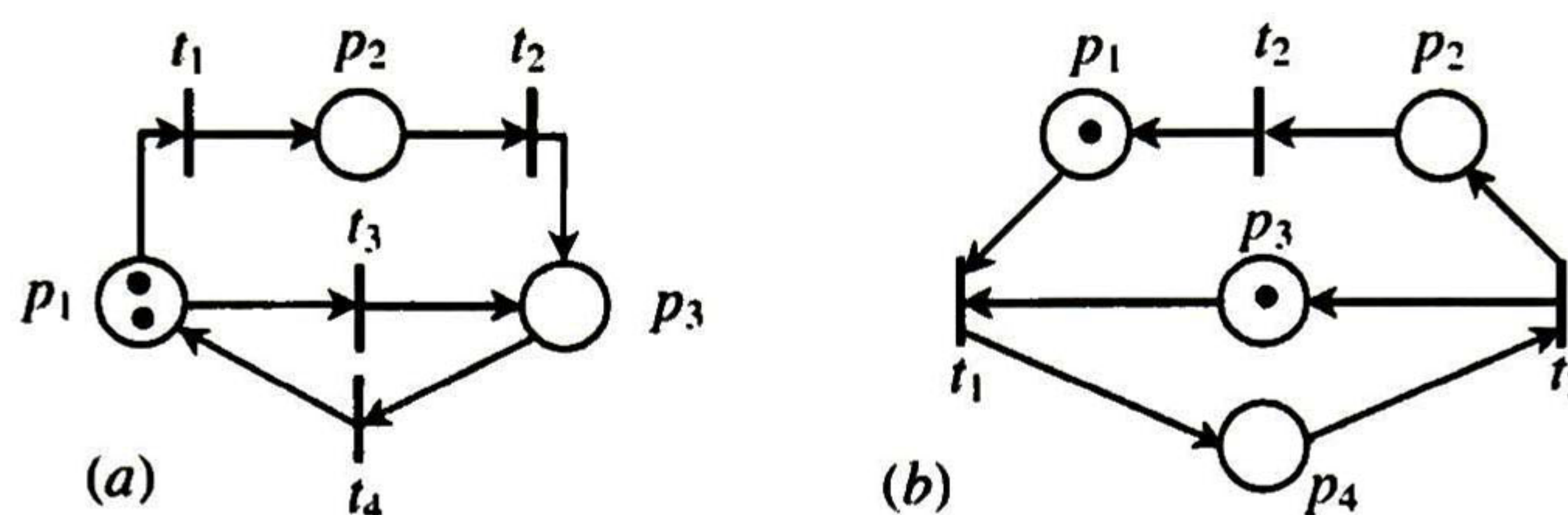


FIGURA 2.14: (a) Una máquina de estados; (b) Un grafo marcado.

2.3 Redes de Petri Fluidificadas

La estructura N de una red de Petri continua ($RPcont$) queda definida igual que para el caso discreto, con la diferencia de que el marcado de cada lugar puede tener valores en el campo de los reales ($\mathbf{m} \in \{\mathbb{R}^+ \cup 0\}^{|P|}$). A diferencia de las RP (discretas), en las $RPcont$ la cantidad en que una transición puede dispararse no está restringida a los números naturales, de hecho una transición t está habilitada en \mathbf{m} si y sólo si $\forall p \in \bullet t, \mathbf{m}[p] > 0$. Veamos ahora la definición formal de red de Petri continua.

Definición 2.34. Una red de Petri continua ($RPcont$) es un par (N, \mathbf{m}_0) , donde $N = (P, T, \text{Pre}, \text{Post})$ es una RP y $\mathbf{m}_0 \in \{\mathbb{R}^+ \cup 0\}^{|P|}$ es el marcado inicial.

Definición 2.35. Sea (N, \mathbf{m}_0) una $RPcont$. Una transición $t_j \in T$ se dice *habilitada* al marcado \mathbf{m} ssi $\forall p_i \in \bullet t_j, m_i > 0$. Su *grado de habilitación* está dado por

$$enab(t_j, \mathbf{m}) = \min_{p_i \in \bullet t_j} \frac{m_i}{\text{Pre}[i, j]}.$$

Esta ecuación denota la máxima cantidad que t_j puede dispararse al marcado \mathbf{m} llevando a un nuevo marcado $\mathbf{m}' = \mathbf{m} + \alpha \mathbf{C}[\bullet, j]$, donde $0 < \alpha < enab(t_j, \mathbf{m})$.

Si \mathbf{m} es alcanzable desde \mathbf{m}_0 disparando una secuencia finita σ de transiciones habilitadas, entonces $\mathbf{m} = \mathbf{m}_0 + \mathbf{C}\sigma$ es llamada la ecuación de estados de una $RPcont$ donde $\sigma \in \{\mathbb{R}^+ \cup 0\}^{|T|}$ es el vector de conteo de disparos, i.e., σ_j es la cantidad total de disparos de t_j en la secuencia σ .

El conjunto de todos los marcados alcanzables desde \mathbf{m}_0 se llama conjunto de alcanzabilidad y se denota por $RS(N, \mathbf{m}_0)$. En toda $RPcont$, $RS(N, \mathbf{m}_0)$ es un conjunto convexo [31].

La definición de las propiedades acotamiento y vivacidad de las RPcont es similar a la de las RP discretas.

Definición 2.36. Una RPcont es *acotada* cuando todo lugar es acotado, i.e., $\forall p \in P, \exists b_p \in \mathbb{R}$ t.q. $m[p] \leq b_p$ en todo marcado alcanzable m , y es *viva* cuando toda transición es viva (eventualmente puede ser disparada partiendo desde cualquier marcado alcanzable).

En algunos casos, los sistemas de eventos discretos requieren tomar en cuenta tiempos de ejecución, retención o retraso de eventos, como lo podría ser la planificación de tareas en el tiempo (conocido como el problema de *scheduling*). Las RP temporizadas son aquellas capaces de capturar información temporal. Esto se logra asignando un tiempo de retardo ya sea en los lugares, arcos o transiciones, siendo lo más habitual asociar un tiempo (de retardo o tasa) con función de distribución de probabilidad exponencial [32],[33], esto es, se considera un tiempo de retardo promedio para la ocurrencia de eventos.

Las redes de Petri continuas temporizadas o redes *fluidificadas* son una relajación de las redes de Petri discretas que consiste en aproximar el comportamiento de una RP temporizada por un conjunto de ecuaciones diferenciales lineales y continuas (ver [34]). Tal relajación es útil para tratar sistemas que presentan el problema de la explosión de estados, problema que en el contexto de las redes de Petri se presenta en sistemas altamente marcados.

A continuación se presentan las definiciones básicas sobre *redes de Petri fluidificadas*.

Definición 2.37. Una *red de Petri fluidificada* es una 3-tupla $RPF = (N, \lambda, m_0)$, donde (N, m_0) es una RPcont y $\lambda : T \rightarrow \{\mathbb{R}^+\}^{|T|}$ es una función que asocia una velocidad (o tasa) máxima de disparo a cada transición.

La ecuación de estados de una RPF es

$$\dot{m}(\tau) = Cf(\tau), \quad (2.10)$$

donde $f(\tau) = \dot{\sigma}(\tau)$ es llamado *vector de flujos*, o simplemente flujo, de las transiciones al tiempo τ .

El flujo de las transiciones tendrá un comportamiento definido por alguna de las semánticas presentadas a continuación.

2.3.1 Semánticas de Servidor

La semántica de servidor es la que define en qué proporción los recursos de un sistema pueden ser consumidos o utilizados. En el contexto de las redes de Petri, la semántica de servidor define la manera en que las transiciones pueden disponer de las marcas en la red. A continuación se presentan las definiciones de semánticas de servidor más comunes sobre las RPFs.

Definición 2.38. Sea $(N, \lambda, \mathbf{m}_0)$ una RPF. Se dice que la RPF está bajo *semántica de servidores finitos* cuando cada transición t tiene asociada un valor real $\lambda(t) > 0$ el cual es la tasa máxima de flujo de una transición y es constante. Entonces el flujo queda definido:

$$\mathbf{f}[t_i] = \lambda(t_i) \quad (2.11)$$

donde $\mathbf{f}[t_i]$ es el flujo de la transición t_i .

Bajo esta semántica, la velocidad de ocurrencia (flujo) es constante. La definición de *servidores infinitos* se presenta a continuación.

Definición 2.39. Sea $(N, \lambda, \mathbf{m}_0)$ una RPF. Se dice que la RPF está bajo *semántica de servidores infinitos* cuando cada transición t tiene asociada un valor real $\lambda(t) > 0$ el cual es la tasa máxima de flujo de una transición y es constante. En esta semántica, la velocidad de ocurrencia (flujo) es sensible al grado de habilitación de la transición, entonces el flujo queda definido:

$$f_i = \mathbf{f}[t_i] = \lambda(t_i) \cdot \text{enab}(t_i, \mathbf{m}) = \lambda_i \cdot \min_{p \in \bullet t_i} \frac{\mathbf{m}[p]}{\text{Pre}[p, t_i]} \quad (2.12)$$

donde f_i es el flujo de la transición t_i y $p \in \bullet t_i$ es el lugar cuyo marcado $\mathbf{m}[p]$ limita a t_i . Llamamos *flujo efectivo* a $\mathbf{f}(\mathbf{m})$, el vector de flujos evaluado al marcado \mathbf{m} .

Claramente, la velocidad de ocurrencia es variable bajo esta semántica.

Interpretando las transiciones como puntos de encuentro de clientes y servidores, la semántica más adecuada del número relativo de clientes y servidores que haya en el modelo discreto. Suponiendo que, cualitativamente hablando, puede haber “muchos.” “pocos” de cada uno, la fluidificación se puede aplicar a los clientes, a los servidores, o a ambos. Si hay muchos clientes y muchos servidores, el modelo continuo con semántica

de servidores infinitos parece lo más razonable. Por otra parte, en el caso de muchos clientes y pocos servidores, la relajación adecuada a nivel de clientes, la semántica de servidores finitos puede proporcionar una buena aproximación [35].

La semántica de servidores finitos (SF) ha de mostrar una evolución más lenta que la de servidores infinitos (SI), ya que el flujo para el caso de SF es constante. Para el caso de SI , la evolución del mercado se comporta de manera exponencial debido a que el flujo es variable. Además, lo más probable es que el estado estacionario de ambos sistemas no lleguen al mismo mercado final.

Así, la elección de la semántica es crucial en cuanto al comportamiento del sistema modelado y, como se mencionó anteriormente, estará determinada por la cantidad de servidores y clientes. Un lector interesado puede remitirse a [4] para un estudio más amplio.

A lo largo de esta disertación se empleará la semántica de servidores infinitos, salvo que se especifique lo contrario. De la Ec. (2.12) vemos que la definición del flujo presenta un operador *mínimo*, el cual es no-lineal, característica que hereda el sistema fluidificado. Y más aún, el sistema fluidificado es un sistema lineal conmutado (SLC). Para comprender mejor esta noción se presenta el siguiente ejemplo.

Ejemplo 2.2. *Considere la RPF en Fig. 2.15. Usando Ec. (2.12) tenemos que los flujos de las transiciones están dados por*

$$\begin{aligned}
 f_1 &= \lambda(t_1) \cdot \mathbf{m}[p_1] \\
 f_2 &= \lambda(t_2) \cdot \min(\mathbf{m}[p_2], \mathbf{m}[p_3]) \\
 f_3 &= \lambda(t_3) \cdot \min(\mathbf{m}[p_4], \mathbf{m}[p_5]) \\
 f_4 &= \lambda(t_4) \cdot \mathbf{m}[p_6]
 \end{aligned}
 \tag{2.13}$$

Sin pérdida de generalidad, si $\lambda(t_i) = 1$ para toda t_i , entonces

$$\begin{aligned}
 \dot{m}_1 &= f_2 - f_1 = m_2 - m_1 \\
 \dot{m}_2 &= f_1 - f_2 = m_1 - \min(m_2, m_3) \\
 \dot{m}_3 &= f_3 - f_2 = \min(m_4, m_5) - \min(m_2, m_3) \\
 \dot{m}_4 &= f_2 - f_3 = \min(m_2, m_3) - \min(m_4, m_5) \\
 \dot{m}_5 &= f_4 - f_3 = m_6 - \min(m_4, m_5) \\
 \dot{m}_6 &= f_3 - f_4 = \min(m_4, m_5) - m_6
 \end{aligned}
 \tag{2.14}$$

Resolviendo en cada instante la función de los flujos (2.13) y sustituyéndolos en (2.14), el sistema tendrá un flujo efectivo definido por el conjunto de lugares cuyo mercado limitan el flujo en las transiciones a través del operador $\min(\bullet)$. Por ejemplo, si $f_2 = \min(m_2, m_3) = m_3$ y $f_3 = \min(m_4, m_5) = m_5$, la RPF estará evolucionando según el sistema lineal:

$$\begin{aligned} \dot{m}_1 &= m_2 - m_1 \\ \dot{m}_2 &= m_1 - m_3 \\ \dot{m}_3 &= m_5 - m_3 \\ \dot{m}_4 &= m_3 - m_5 \\ \dot{m}_5 &= m_6 - m_5 \\ \dot{m}_6 &= m_5 - m_6 \end{aligned} \quad \dot{\mathbf{m}} = \mathbf{A}_1 \mathbf{m} \quad (2.15)$$

y si las condiciones cambian de tal manera que $\min(m_2, m_3) = m_2$ y $\min(m_4, m_5) = m_5$, la RPF cambia a otro sistema lineal definido por:

$$\begin{aligned} \dot{m}_1 &= m_2 - m_1 \\ \dot{m}_2 &= m_1 - m_2 \\ \dot{m}_3 &= m_5 - m_2 \\ \dot{m}_4 &= m_2 - m_5 \\ \dot{m}_5 &= m_6 - m_5 \\ \dot{m}_6 &= m_5 - m_6 \end{aligned} \quad \dot{\mathbf{m}} = \mathbf{A}_2 \mathbf{m} \quad (2.16)$$

y lo mismo sucede con los otros resultados posibles de los operadores "mínimo" en los flujos. Así, aparecen no-linealidades debido a las sincronizaciones ($\forall t$ tal que $|\bullet t| > 1$). Más aún, la RPF resultante es un SLC definido por:

$$\dot{\mathbf{m}} = \mathbf{A} \mathbf{m} \quad (2.17)$$

con

$$\mathbf{A} = \begin{cases} \mathbf{A}_1 & \text{si } \min(m_2, m_3) = m_3 \text{ y } \min(m_4, m_5) = m_5 \\ \mathbf{A}_2 & \text{si } \min(m_2, m_3) = m_2 \text{ y } \min(m_4, m_5) = m_5 \\ \mathbf{A}_3 & \text{si } \min(m_2, m_3) = m_3 \text{ y } \min(m_4, m_5) = m_4 \\ \mathbf{A}_4 & \text{si } \min(m_2, m_3) = m_2 \text{ y } \min(m_4, m_5) = m_4 \end{cases} \quad (2.18)$$

el cual irá evolucionando entre las diferentes \mathbf{A}_k con la evolución del mercado.

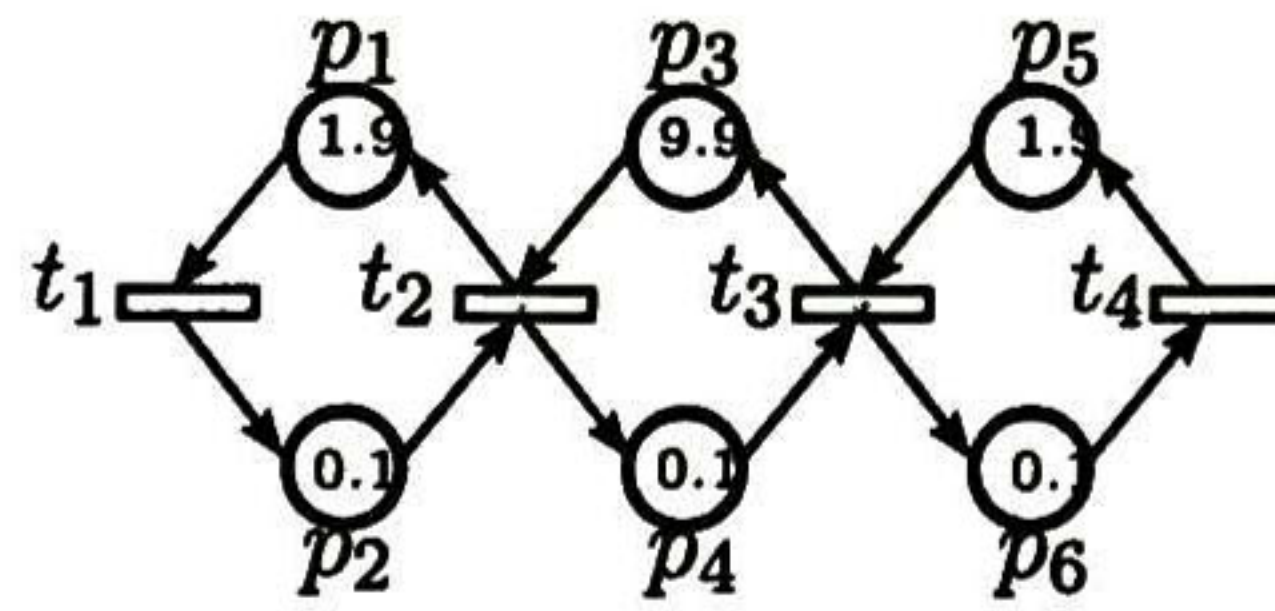


FIGURA 2.15: Red para ejemplo de configuraciones.

Es importante notar que en el ejemplo anterior, los operadores *mínimo* quedaron en función únicamente de los lugares de entrada a las transiciones, lo que se debió a que todos los arcos tienen valor 1. Para el caso general, el peso de los arcos de entrada a las transiciones quedan explícitos en la matriz \mathbf{Pre} de la red, por lo que el flujo efectivo estará determinado tanto por el marcado como por el conjunto de arcos en la matriz \mathbf{Pre} que limitan el flujo de las transiciones.

2.3.2 Configuraciones y Regiones

El concepto de configuración nace de la necesidad de distinguir entre los sistemas lineales que se pueden presentar en una RPF.

Definición 2.40. Una *configuración* de una RPF al marcado \mathbf{m} es un conjunto de arcos (p, t) describiendo el flujo efectivo de todas las transiciones:

$$\Pi(\mathbf{m})[i, j] = \begin{cases} \frac{1}{\mathbf{Pre}[i, j]} & \text{si } p_i \text{ limita } t_j \\ 0 & \text{de cualquier otra forma} \end{cases} \quad (2.19)$$

Ejemplo 2.3. Considere la RPF en Fig. 2.15. Dependiendo de la relación mínima de los lugares de entrada para una determinada transición pueden darse las siguientes

configuraciones.

$$\Pi(\mathbf{m}) = \left\{ \begin{array}{l} \Pi_1 = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad \text{si } m_2 \leq m_3 \text{ y } m_4 \leq m_5 \\ \Pi_2 = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad \text{si } m_3 \leq m_2 \text{ y } m_4 \leq m_5 \\ \Pi_3 = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad \text{si } m_2 \leq m_3 \text{ y } m_5 \leq m_4 \\ \Pi_4 = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad \text{si } m_3 \leq m_2 \text{ y } m_5 \leq m_4 \end{array} \right. \quad (2.20)$$

Todo marcado (alcanzable) define una configuración. Cuando el marcado de muchos lugares est'a limitando la ocurrencia de la misma transición, cualquier sistema lineal asociado puede ser usado.

El máximo número de configuraciones está acotado por la estructura de la red y es igual $\prod_{t_i \in T} |\bullet t_i|$.

El espacio de alcanzabilidad puede ser dividido en regiones, asignando a cada región una configuración. Por ejemplo, tenemos la configuración Π_k la cual es asignada a la región R_k de $RS(N, \mathbf{m}_0) = R_1 \cup R_2 \cup \dots \cup R_\gamma$. Estas regiones son conjuntos disjuntos y sólo son comunes en sus fronteras. Algunas regiones pueden estar vacías si la estructura de la red

nunca puede alcanzar la respectiva configuración. Las regiones están definidas como:

$$R_k = \left\{ \mathbf{m} \in \{\mathbb{R} \cup 0\}^{|P|} \mid \Pi(\mathbf{m}) = \Pi_k \right\} \quad (2.21)$$

Con el fin de reescribir (2.10) y (2.12) en términos matriciales, se da la siguiente definición.

Definición 2.41. La *matriz de tasas de velocidades máximas* se denota por Λ definida de la siguiente manera:

$$\Lambda = \text{diag}(\lambda_1, \dots, \lambda_{|T|}) \quad (2.22)$$

donde $\lambda_i = \lambda(t_i)$ es la *tasa de velocidad máxima* de la transición t_i .

De acuerdo a las definiciones previas, la ecuación fundamental y el vector de flujo son descritos por:

$$\dot{\mathbf{m}} = \mathbf{C}\mathbf{f} = \mathbf{C}\Lambda\Pi(\mathbf{m}) \cdot \mathbf{m}. \quad (2.23)$$

Así, el flujo (natural) del sistema queda $\mathbf{f} = \Lambda\Pi(\mathbf{m}) \cdot \mathbf{m}$. Observe que, dependiendo del marcado de los lugares, la evolución del sistema estará dado por uno o por otro sistema lineal definido por (2.19) en (2.23).

2.3.3 Acción de Control

Para considerar una acción de control en Ec. (2.10), se agrega un término de substracción $0 \leq u_i \leq f_i$ a cada transición t_i para indicar que su flujo puede ser reducido. Esto es adecuado porque captura el comportamiento real de una máquina cuyo tiempo de respuesta sólo puede posponerse o hacerse más lento. Así, el flujo controlado de la transición t_i ahora es $w_i = f_i - u_i$. Luego, introduciendo $\mathbf{f} = \Lambda\Pi(\mathbf{m}) \cdot \mathbf{m}$ y \mathbf{u} en Ec. (??) la ecuación de estados controlada queda

$$\begin{aligned} \dot{\mathbf{m}} &= \mathbf{C}[\mathbf{f} - \mathbf{u}] = \mathbf{C}\mathbf{w} \\ &0 \leq u_i \leq f_i. \end{aligned} \quad (2.24)$$

Resulta conveniente simplificar esta ecuación de estados, por lo que reescribimos el vector de entrada \mathbf{u} como $\mathbf{u} = \mathbf{I}_u\Lambda\Pi(\mathbf{m}) \cdot \mathbf{m}$, donde $\mathbf{I}_u = \text{diag}(I_{u_1}, \dots, I_{u_{|T|}})$ y $0 \leq I_{u_i} \leq 1$.

Luego se construye la matriz $I_c = I - I_u$, así la ecuación puede reescribirse de la siguiente manera:

$$\dot{m} = CI_c f = Cw.$$

Es importante notar que $0 \leq I_{c_i} \leq 1$.

La definición de las propiedades acotamiento y vivacidad de las RPF es similar a la de las RPcont.

Definición 2.42. Una RPF es *acotada* cuando todo lugar es acotado, i.e., $\forall p \in P, \exists b_p \in \mathbb{R}$ t.q. $m[p] \leq b_p$ en todo marcado alcanzable m , y es *viva* cuando toda transición es viva (eventualmente puede ser disparada partiendo desde cualquier marcado alcanzable).

Capítulo 3

Control de Redes de Petri Fluidificadas

Las RP (ver [30], [36], [37]) son un paradigma formal de modelado y análisis de sistemas dinámicos discretos. Desafortunadamente, debido al problema de explosión de estados, la mayoría de las técnicas de análisis no pueden ser aplicadas a redes de Petri altamente marcadas. Para tratar este problema fueron creadas las redes de Petri continuas temporizadas o redes de Petri fluidificadas (*RPF*) [34], [38]. Las RPF son una relajación de las redes de Petri en las que el marcado ahora es continuo y la ecuación de estados es representada por un conjunto positivo y acotado de ecuaciones diferenciales. Bajo estas condiciones, una RPF es un Sistema Lineal Conmutado (*SLC*) [39]. Actualmente, las RPF se usan para modelar sistemas de tráfico [40], sistemas biológicos [5], sistemas de manufactura [41] y muchos otros sistemas. Así, controlar RPFs nos permitiría controlar un alto número de sistemas reales.

El control en RPFs consiste en llevar un marcado inicial m_0 a un marcado objetivo m_r que es alcanzable. La aplicación de un control a una RPF requiere de varias consideraciones debido a que se trata de un sistema positivo y su entrada es no-negativa y acotada, además ante la presencia de sincronizaciones se vuelve un sistema lineal conmutado. De la Ec. (2.24) podemos ver que el flujo de control w depende de tres factores principales: 1) el marcado m podría bloquear el control, 2) la configuración del sistema podría “atrapar” el estado de un sistema, y 3) Las restricciones de la entrada impiden acelerar los flujos más allá de un límite.

Este capítulo aborda el problema de control para alcanzar un estado estacionario. Usamos el error de marcado, i.e., la diferencia entre el marcado requerido y el actual. Con este error se calcula el *Grado de Contribución* de cada transición, el cual consiste en el producto punto entre el error y las columnas de la matriz de incidencia. Así, este valor es un escalar, si es positivo significa que el disparo de la transición contribuye a reducir el error. Basado en el grado de contribución, se propone una función de Lyapunov y su derivada es forzada a ser negativa por medio de una ley de control local On/Off. Como el disparo de cada transición depende solamente de los errores de sus lugares de entrada y salida, entonces se trata de un control local para la cuál es muy sencillo de calcular cuándo una transición debe ser disparada. Así, la ley de control que aquí se propone es adecuada para sistemas grandes, para las que otras leyes de control requieren más tiempo computacional.

La ley de control propuesta es útil para cualquier sistema altamente poblado como sistemas de congestiónamiento de tráfico o sistemas de manufactura masivos. El marcado requerido puede computarse como un flujo On/Off máximo, por lo que se obtiene el máximo desempeño del sistema. Sin embargo, si quitamos la hipótesis de que el sistema es altamente marcado aparece un problema combinatorio. Así, si esta ley de control se lleva a redes de Petri discretas, entonces esto lleva a un problema NP completo.

En la Sección 3.2 se presenta la ley de control, la cual es la contribución principal de este capítulo. Luego, en la Sección 3.3 se muestran un par de ejemplos en los que el control propuesto es aplicado. En la última sección se dan algunas conclusiones.

3.1 Controlabilidad

Usualmente, cuando se aborda el problema de control en una red de Petri fluidificada (*RPF*) se supone que el marcado objetivo es alcanzable, sin embargo esto puede ser muy difícil de verificar. De hecho, es sabido que en la mayoría de los casos las RPFs son no controlables en el sentido clásico de estados continuos, i.e., no puede alcanzarse cualquier marcado desde algún otro con ninguna ley de control [42]. Por esta razón es necesario un profundo entendimiento de lo que es la controlabilidad en sistemas modelados con RPFs.

Definición 3.1. Una RPF $(N, \lambda, \mathbf{m}_0)$ es *controlable con entrada acotada* (BIC por sus siglas en inglés) sobre $S \subseteq RS(N, \mathbf{m}_0)$ si para cualquier par de marcados $\mathbf{m}_1, \mathbf{m}_2 \in S$ existe una entrada \mathbf{u} que transfiere el sistema de \mathbf{m}_1 a \mathbf{m}_2 en tiempo finito o infinito, satisfaciendo $\mathbf{0} \leq \mathbf{u} \leq \Lambda\Pi(\mathbf{m})\mathbf{m}$ y $\forall t_i \in T_{nc} u_i = 0$ a lo largo de toda la trayectoria del marcado.

3.1.1 Controlabilidad si todas las transiciones son controlables

Proposición 3.2. Sea $(N, \lambda, \mathbf{m}_0)$ una RPF en el que $T_c = T$. Un marcado $\mathbf{m}_1 \in RS(N, \mathbf{m}_0)$ ssi $\exists \sigma \geq \mathbf{0}$ tal que $\mathbf{C}\sigma = (\mathbf{m}_1 - \mathbf{m}_0)$ ([43], [42]).

Prueba 1. Primero probemos la suficiencia. Considere $\sigma \geq \mathbf{0}$ tal que $\mathbf{C}\sigma = (\mathbf{m}_1 - \mathbf{m}_0)$ con $\mathbf{m}_1 \in RS(N, \mathbf{m}_0)$. Si $\mathbf{m} \in \text{int}\{RS(N, \mathbf{m}_0)\}$ entonces $\Lambda\Pi(\mathbf{m})\mathbf{m} > \mathbf{0}$. En este caso, como todas las transiciones son controlables, siempre es posible calcular la entrada $\mathbf{u} = (\Lambda\Pi(\mathbf{m})\mathbf{m} - \alpha\sigma)$, donde $\alpha > 0$ es un escalar suficientemente pequeño. Esta entrada está adecuadamente acotada ya que $\alpha\sigma \geq \mathbf{0}$ implica $\mathbf{u} \leq \Lambda\Pi(\mathbf{m})\mathbf{m}$, además, $\mathbf{u} \geq \mathbf{0}$ para una α suficientemente pequeña. Sustituyendo $\alpha\sigma = (\Lambda\Pi(\mathbf{m})\mathbf{m} - \mathbf{u})$ en la Ec. 2.3.3 obtenemos $\dot{\mathbf{m}} = \mathbf{C}\alpha\sigma$. Así, de acuerdo a la hipótesis, $\dot{\mathbf{m}} = \alpha(\mathbf{m}_1 - \mathbf{m}_0)$. Por esto, siempre es posible dirigir el campo vector en todo $\mathbf{m} \in \text{int}\{RS(N, \mathbf{m}_0)\}$, incluyendo la línea que conecta \mathbf{m}_0 con \mathbf{m}_1 , denotada como $L = \{\mathbf{m} | \mathbf{m} = \beta\mathbf{m}_0 + (1 - \beta)\mathbf{m}_1\}$, a la dirección $(\mathbf{m}_1 - \mathbf{m}_0)$, y así alcanzar \mathbf{m}_1 a través de la trayectoria L .

Para la necesidad, supongamos que \mathbf{m}_1 es alcanzable, al tiempo τ_1 , desde \mathbf{m}_0 por medio de una entrada $\mathbf{u}(\tau)$ adecuadamente acotada. Entonces, integrando la ecuación de estados se obtiene:

$$\int_0^{\tau_1} \dot{\mathbf{m}}(\tau) d\tau = (\mathbf{m}_1 - \mathbf{m}_0) = \mathbf{C} \cdot \int_0^{\tau_1} (\Lambda\Pi(\mathbf{m}(\tau))\mathbf{m}(\tau) - \mathbf{u}(\tau)) d\tau. \quad (3.1)$$

□

Ahora, como $\mathbf{u}(\tau)$ es a.a., entonces $(\Lambda\Pi(\mathbf{m}(\tau))\mathbf{m}(\tau) - \mathbf{u}(\tau)) \geq \mathbf{0}$ para todo tiempo τ . Así, definiendo $\sigma = \int_0^{\tau_1} (\Lambda\Pi(\mathbf{m}(\tau))\mathbf{m}(\tau))$, se obtiene que $(\mathbf{m}_1 - \mathbf{m}_0) = \mathbf{C}\sigma$ y $\sigma \geq \mathbf{0}$.

Lema 3.3. Sea $(N, \lambda, \mathbf{m}_0)$ una RPF con todas sus transiciones controlables. El sistema $(N, \lambda, \mathbf{m}_0)$ es BIC sobre $\text{int}\{RS(N, \mathbf{m}_0)\}$ ssi la red es consistente.

Prueba 2. Considere dos marcados, $\mathbf{m}_1 \in \text{int}\{RS(N, \mathbf{m}_0)\}$ y $\mathbf{m}_2 \in \{RS(N, \mathbf{m}_0)\}$. Como ambos marcados pertenecen a $RS(N, \mathbf{m}_0)$, entonces existe \mathbf{v} tal que $\mathbf{Cv} = (\mathbf{m}_2 - \mathbf{m}_1)$. Más aún, como la red es consistente entonces $\exists \mathbf{x} > \mathbf{0}$ t.q. $\mathbf{Cx} = \mathbf{0}$. En este sentido, para un escalar $\beta > 0$ lo suficientemente grande, el vector $\sigma = \mathbf{v} + \beta\mathbf{x}$ satisface $\sigma > \mathbf{0}$. Entonces, de acuerdo a la Proposición 3.2, \mathbf{m}_2 es alcanzable desde \mathbf{m}_1 . Por esto, si la red es consistente entonces cualquier marcado en $RS(N, \mathbf{m}_0)$ es alcanzable desde cualquier otro en $\text{int}\{RS(N, \mathbf{m}_0)\}$.

Ahora, para la otra implicación, considere cualquier vector $\mathbf{d} \in \text{span}(\mathbf{C})$ y un marcado $\mathbf{m}_1 \in \text{int}\{RS(N, \mathbf{m}_0)\}$. Entonces existe un escalar $\beta > 0$ tal que $\mathbf{m}_1 + \beta\mathbf{d} \geq \mathbf{0}$. Sea $\mathbf{m}_2 = \mathbf{m}_1 + \beta\mathbf{d}$, entonces $\mathbf{m}_2 \in RS(N, \mathbf{m}_0)$. Como el sistema es BIC sobre el interior de $RS(N, \mathbf{m}_0)$, \mathbf{m}_2 es una solución particular de la ecuación fundamental, así $(\mathbf{m}_2 - \mathbf{m}_1) = \beta\mathbf{d} = \mathbf{C}\sigma$, donde $\sigma \geq \mathbf{0}$. Por esto, $\forall \mathbf{d} \in \text{span}(\mathbf{C})$, $\exists \sigma$ tal que $\mathbf{C}\sigma = \mathbf{d}$. Finalmente, puede probarse que esta propiedad implica que $\exists \mathbf{x} > \mathbf{0}$ tal que $\mathbf{Cx} = \mathbf{0}$, i.e., la red es consistente.

□

Observación 3.4. La alcanzabilidad y controlabilidad sobre el $\text{int}\{RS(N, \mathbf{m}_0)\}$, cuando todas las transiciones son controlables, dependen únicamente de la estructura de la red y esto puede verificarse en tiempo polinomial. Las tasas máximas que impone λ sólo afecta al tiempo requerido para alcanzar un marcado deseado.

A continuación se extienden los resultados previos respecto a la controlabilidad del $\text{int}\{RS(N, \mathbf{m}_0)\}$ para abarcar $RS(N, \mathbf{m}_0)$ por completo, incluyendo los marcados en el borde de este conjunto.

Teorema 3.5. *Sea $(N, \lambda, \mathbf{m}_0)$ una RPF con todas sus transiciones controlables. El sistema $(N, \lambda, \mathbf{m}_0)$ es BIC sobre $RS(N, \mathbf{m}_0)$ ssi la red es consistente y no existen sifones vacíos en ningún marcado en $RS(N, \mathbf{m}_0)$.*

Prueba 3. De acuerdo al Lema 3.3, la consistencia es una condición suficiente y necesaria para la controlabilidad en el interior de $RS(N, \mathbf{m}_0)$. Además, la consistencia también implica que cualquier marcado al borde de $RS(N, \mathbf{m}_0)$ es alcanzable desde cualquier marcado interior. Entonces, la prueba se completa si demostramos que un marcado $\mathbf{m}_f \in \text{int}\{RS(N, \mathbf{m}_0)\}$ es alcanzable desde un marcado \mathbf{m}_0 en la frontera ssi no hay sifones vacíos en \mathbf{m}_0 .

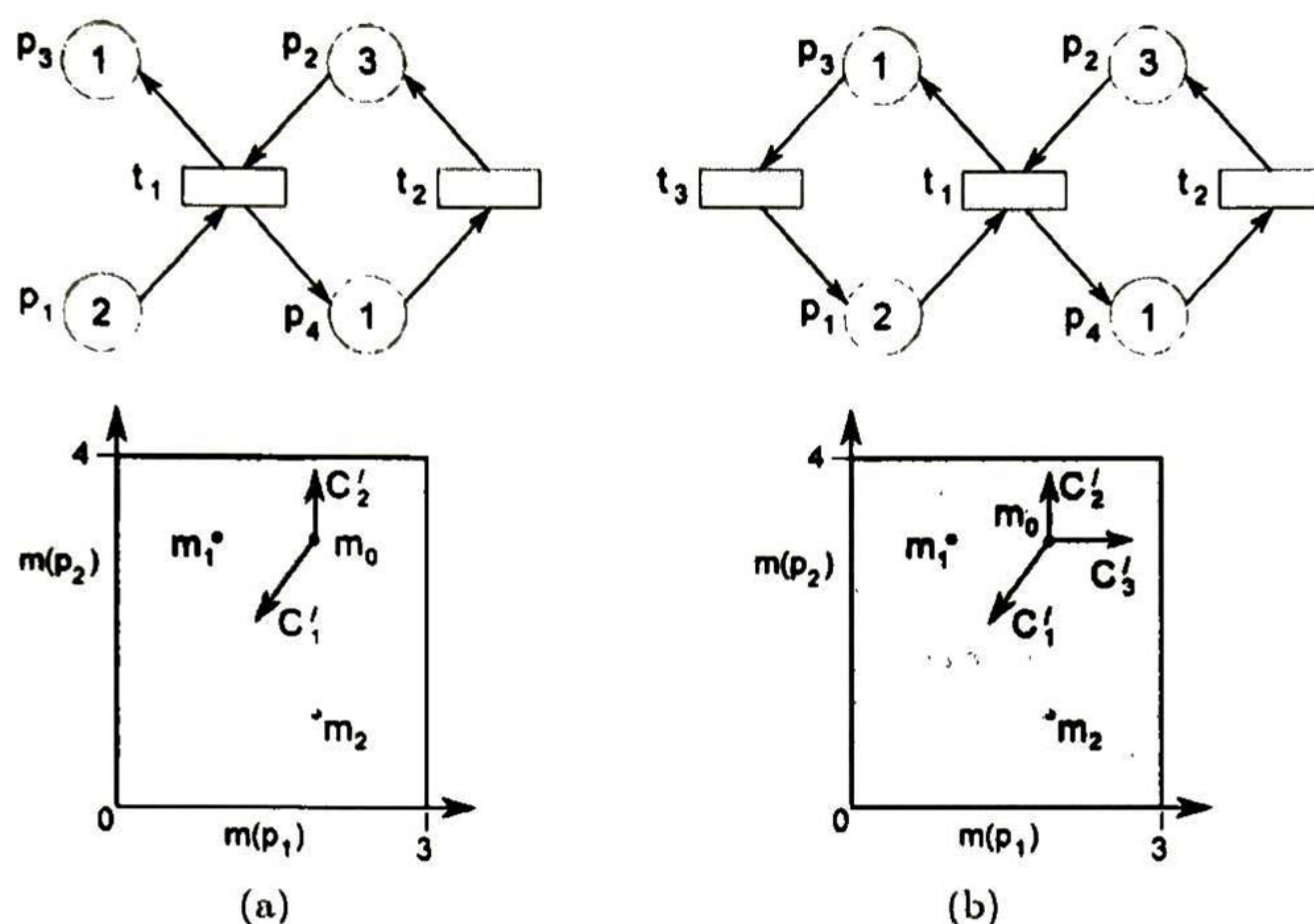


FIGURA 3.1: Dos RPFs con P-flujos idénticos. Las áreas sombreadas corresponden al conjunto de marcados alcanzables. Sólo el sistema (b) es consistente y controlable sobre $RS(N, \mathbf{m}_0)$.

Si existe un sifón vacío en \mathbf{m}_0 entonces $\nexists u$ que transfiera el sistema a algún $\mathbf{m}_f > \mathbf{0}$ porque los sifones vacíos nunca pueden ganar marcas. Para la otra implicación, considere una entrada u tal que para cualquier transición habilitada t_j , $u_j < [\Lambda \Pi(\mathbf{m})\mathbf{m}]_j$. Supongamos que dicha entrada está siendo aplicada desde \mathbf{m}_0 . Si existe un lugar p_i que permanezca desmarcado en todo tiempo, entonces para cada transición de entrada a este lugar, existe un lugar de entrada p_k a t_j que permanece desmarcado en todo tiempo. Repitiendo este razonamiento puede verse que p_i permanece desmarcado en todo tiempo ssi éste pertenece a un sifón desmarcado, por lo que si no existen sifones vacíos en \mathbf{m}_0 entonces p_i ganará marcas eventualmente, y lo mismo aplica para todos los lugares sin marcas (i.e., tal entrada transfiere el sistema a algún marcado $\mathbf{m}_f > \mathbf{0}$).

□

Observación 3.6. La controlabilidad de una RPF sobre $RS(N, \mathbf{m}_0)$, cuando todas sus transiciones son controlables, depende de la estructura de la red, pero es independiente de las tasas y el marcado inicial (esta propiedad no depende de un valor particular de \mathbf{m}_0 ya que funciona igual para cualquier marcado dentro de $RS(N, \mathbf{m}_0)$).

El siguiente ejemplo muestra la aplicación de los resultados anteriores.

Ejemplo 3.1. Considere la RPF de la Fig. 3.1a, con $\mathbf{m}_0 = [2 \ 3 \ 1 \ 1]^T$, $\mathbf{m}_1 = [1 \ 3 \ 2 \ 1]^T$ y $\mathbf{m}_2 = [2 \ 1 \ 1 \ 3]^T$. Para la red de la Fig. 3.1a, $\exists \sigma \geq \mathbf{0}$ tal que

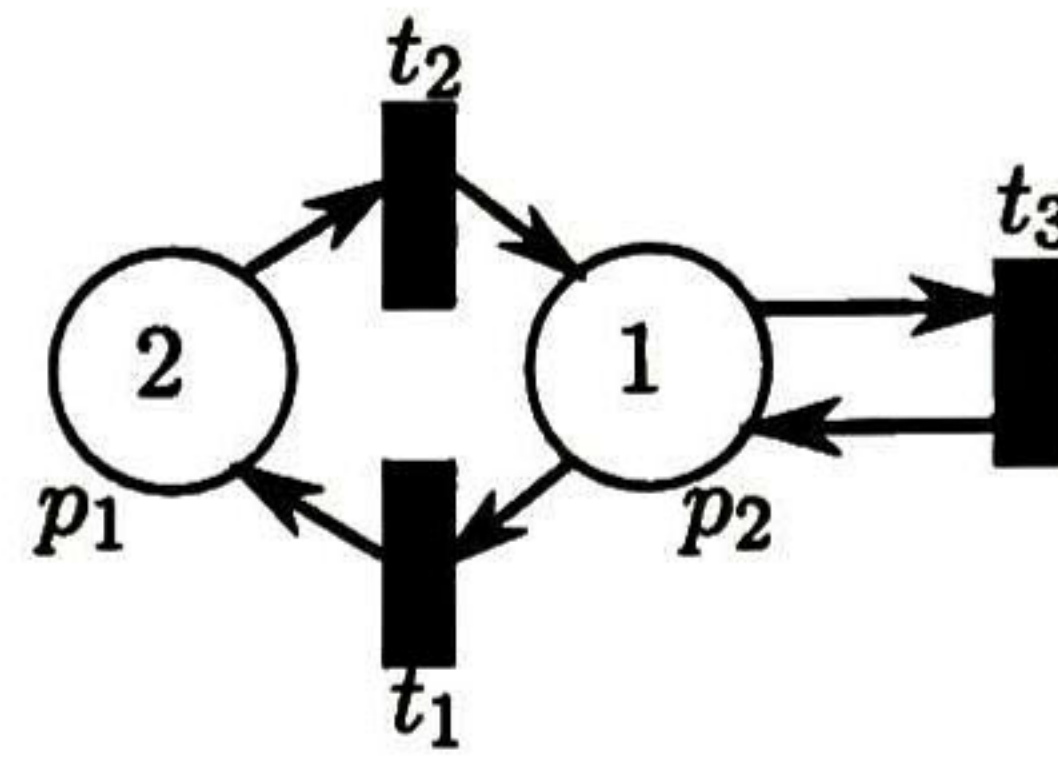


FIGURA 3.2: Red para el ejemplo de Grado de Contribución.

$C\sigma = (\mathbf{m}_1 - \mathbf{m}_0)$, pero $\nexists \sigma \geq 0$ tal que $C\sigma = (\mathbf{m}_2 - \mathbf{m}_0)$, por lo que, de acuerdo con la Proposición 3.2, \mathbf{m}_1 es alcanzable pero \mathbf{m}_2 no lo es. Por eso no es BIC sobre $RS(N, \mathbf{m}_0)$. La misma conclusión puede obtenerse usando el Teorema 3.5. El área sombreada en la Fig. 3.1a corresponde al conjunto de marcados alcanzables. Note que ésta es la intersección de $RS(N, \mathbf{m}_0)$ y el cono convexo (originado desde \mathbf{m}_0) definido por los vectores \mathbf{c}'_1 y \mathbf{c}'_2 , los cuales representan las columnas de \mathbf{C} restringidas a p_1 y p_2 . Ahora, considere el sistema de la Fig. 3.1b. En ésta, el cono convexo definido por los vectores $\mathbf{c}'_1, \mathbf{c}'_2$ y \mathbf{c}'_3 cubren todo $RS(N, \mathbf{m}_0)$, así, de acuerdo a la Proposición 3.2, cualquier marcado en $RS(N, \mathbf{m}_0)$ puede ser alcanzado desde cualquier otro en $\text{int}\{RS(N, \mathbf{m}_0)\}$. La propiedad de que el cono convexo de $\mathbf{c}'_1, \mathbf{c}'_2$ y \mathbf{c}'_3 cubre $RS(N, \mathbf{m}_0)$ es equivalente a la consistencia. Así, de acuerdo al Lema 3.3, el mismo resultado puede obtenerse. Además, como los marcados en la frontera de $RS(N, \mathbf{m}_0)$ no son sifones desmarcados, entonces, de acuerdo al Teorema 3.5, el sistema es BIC sobre $RS(N, \mathbf{m}_0)$.

3.2 Ley de Control Local

En esta sección se presenta una ley de control local. Primero se evidencian algunas propiedades estructurales de las RPFs usando la matriz de incidencia \mathbf{C} . Luego se propone una función de Lyapunov con la que usando una ley de control Encendido/Apagado (On/Off) se logra solucionar el problema de control de regulación.

Definición 3.7. Sea $(N, \mathbf{m}_0, \lambda)$ una RPF viva y acotada y $\mathbf{m}_r \in \text{int}RS(N, \mathbf{m}_0)$ el marcado objetivo requerido. Entonces el error de marcado se calcula de la siguiente manera:

$$\mathbf{e}(\tau) = \mathbf{m}_r - \mathbf{m}(\tau). \quad (3.2)$$

Lema 3.8. Sea $(N, \mathbf{m}_0, \lambda)$ una RPF y $\mathbf{m}_r \in \text{int}RS(N, \mathbf{m}_0)$ el marcado objetivo requerido. Sea \mathbf{b} un P -semiflujo de N . Entonces $\mathbf{b}^T \mathbf{e}(\tau) = 0$.

Prueba 4. De la definición de error de marcado tenemos que $\mathbf{b}^T \mathbf{e}(\tau) = \mathbf{b}^T (\mathbf{m}_r - \mathbf{m}(\tau))$. Como \mathbf{b} es un P -semiflujo, entonces $\mathbf{b}^T \mathbf{m}_r = \mathbf{b}^T \mathbf{m}(\tau)$. Así, $\mathbf{b}^T \mathbf{e}(\tau) = 0$.

□

Del Lema 3.8 podemos observar que el error de marcado $\mathbf{e}(\tau)$ siempre está balanceado dentro de todo P -semiflujo en un sistema vivo y acotado.

Definición 3.9. Sea $(N, \mathbf{m}_0, \lambda)$ una RPF viva y acotada. El *Grado de Contribución* $\Psi_k(\tau)$ de una transición t_k de N se define como

$$\Psi_k(\tau) = \mathbf{e}^T(\tau) \mathbf{c}_k \quad (3.3)$$

donde \mathbf{c}_k es la k -ésima columna de la matriz de incidencia \mathbf{C} .

Lema 3.10. Sea $(N, \mathbf{m}_0, \lambda)$ una RPF viva y acotada y ν un T -semiflujo de N . Entonces

$$\sum_{t_k \in |\nu|} \nu_k \Psi_k(\tau) = 0.$$

Prueba 5.

$$\sum_{t_k \in |\nu|} \nu_k \Psi_k(\tau) = \sum_{t_k \in |\nu|} \nu_k \mathbf{e}^T(\tau) \mathbf{c}_k = \mathbf{e}^T(\tau) \mathbf{C} \nu = 0.$$

□

Del Lema 3.10 sabemos que la suma de todos los grados de contribución en un T -semiflujo dado es cero, lo que indica que deben haber tanto transiciones con grado de contribución positiva como transiciones con grado de contribución negativa en dicho T -semiflujo. Nótese que el grado de contribución es el producto interior del error y las columnas de \mathbf{C} . Así, éste es un número que da información acerca de cuánto una transición es capaz de reducir el error de marcado en un momento dado. Por ejemplo, refirámonos a la RPF de la Fig. 3.2. Supongamos que el marcado requerido es $\mathbf{m}_r = \begin{bmatrix} 1 & 2 \end{bmatrix}^T$ y el marcado actual al tiempo τ es el que se muestra en la figura. Con esto, el error de marcado es $\mathbf{e}(\tau) = \begin{bmatrix} -1 & 1 \end{bmatrix}^T$. Ahora calculando el grado de contribución de las transiciones t_1 y t_2 , vemos que son $\Psi_1(\tau) = -2$ y $\Psi_2(\tau) = 2$ respectivamente. Como $\Psi_2(\tau) > 0$ entonces t_2 contribuye positivamente a reducir el error de marcado $\mathbf{e}(\tau)$. Nótese que si la transición t_2 se dispara de tal modo que $\int f_2 = 1$, entonces el marcado requerido \mathbf{m}_r es alcanzado. También vemos que $\Psi_1(\tau) < 0$, lo que significa que la transición t_1

contribuye negativamente a reducir el error de marcado $\mathbf{e}(\tau)$, i.e., si la transición t_1 es disparada, entonces el marcado \mathbf{m} se aleja del marcado requerido \mathbf{m}_r . Por otro lado, tenemos que $\Psi_3(\tau) = 0$, lo que significa que la transición t_3 no contribuye en sentido alguno a reducir o incrementar el error de marcado. El siguiente teorema formaliza esta idea.

Teorema 3.11. *Sea $(N, \mathbf{m}_0, \lambda)$ una RPF viva y acotada con todas sus transiciones controlables. Entonces, la ley de control*

$$I_{c_i}(\tau) = \begin{cases} 1 & \text{if } \Psi_i > 0 \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (3.4)$$

lleva del marcado inicial $\mathbf{m}_0 = \mathbf{m}(0)$ al marcado requerido $\mathbf{m}_r \in \text{int}RS(N, \mathbf{m}_0)$.

Prueba 6. Sea $V(\bullet)$ la función

$$V(\mathbf{e}) = \frac{1}{2} \mathbf{e}^T(\tau) \mathbf{e}(\tau). \quad (3.5)$$

Proponemos que $V(\mathbf{e})$ es una función de Lyapunov, i.e., es una función definida positiva, su derivada es definida negativa y satisface $\dot{V}(\mathbf{x}) = 0$ únicamente cuando $\mathbf{x} = \mathbf{0}$, como se muestra a continuación.

Claramente (3.5) es positiva definida. Ahora, la derivada de $V(\mathbf{e})$ es

$$\dot{V}(\mathbf{e}) = \mathbf{e}^T(\tau) \dot{\mathbf{e}} = -\mathbf{e}^T(\tau) \mathbf{C} \mathbf{I}_c \mathbf{f}(\tau). \quad (3.6)$$

Recordemos que $\mathbf{f} = \Lambda \Pi(\mathbf{m}) \cdot \mathbf{m}(\tau)$. Como la RPF es viva y acotada y todas sus transiciones son controlables entonces también es BIC y $\forall \mathbf{m}_r, \mathbf{m}_0 \in RS(N, \mathbf{m}_0)$ existe una solución positiva realizable σ_r tal que $\mathbf{m}_r = \mathbf{m}_0 + \mathbf{C} \sigma_r$ [43]. Así, sabemos que para todo tiempo τ existe $\sigma(\tau) > 0$ tal que $\mathbf{e}(\tau) = \mathbf{m}_r - \mathbf{m}(\tau) = \mathbf{C} \sigma(\tau)$. Así

$$\mathbf{e}^T(\tau) \mathbf{e}(\tau) = \mathbf{e}^T(\tau) \mathbf{C} \sigma(\tau) > 0 \quad (3.7)$$

para $\mathbf{e}(\tau) \neq \mathbf{0}$. Reescribiendo (3.7) tenemos

$$\begin{aligned} \mathbf{e}^T(\tau) \mathbf{C} \sigma(\tau) &= \mathbf{e}^T(\tau) [\sigma_1 \mathbf{c}_1 + \sigma_2 \mathbf{c}_2 + \dots + \sigma_{|T|} \mathbf{c}_{|T|}] \\ &= \sigma_1 \mathbf{e}^T(\tau) \mathbf{c}_1 + \sigma_2 \mathbf{e}^T(\tau) \mathbf{c}_2 + \dots + \sigma_{|T|} \mathbf{e}^T(\tau) \mathbf{c}_{|T|} > 0. \end{aligned} \quad (3.8)$$

También toda σ_i depende de τ . Como $\forall i, \sigma_i \geq 0$ entonces existe por lo menos una c_k tal que $\sigma_k e^T(\tau) c_k > 0$ para $e(\tau) \neq 0$. Nótese que $\sigma_k > 0$ es estrictamente positiva, por lo tanto $e^T(\tau) c_k > 0$ también es estrictamente positivo, así, de la ecuación (3.4) tenemos que $I_c(k) = 1$. Sustituyendo estos valores en (3.6), el resultado podría ser cero o negativo. Si la ecuación (3.6) es negativa, entonces la derivada de la función de Lyapunov es negativa, reduciendo el error.

Sin embargo, la ecuación (3.6) podría ser cero cuando el error sea diferente de cero ssi $f(\tau) = 0$ o $I_c f(\tau) = 0$ o $I_c f(\tau) \neq 0$ está en el kernel de C o $CI_c f(\tau)$ está en el kernel de e^T . Ahora, mostraremos que estos casos no son posibles.

En el primer caso $f(\tau) = 0$, lo que significa que la RPF se ha bloqueado, entonces la red N no es viva, una contradicción.

En el segundo caso $I_c f(\tau) = 0$, entonces el flujo de las transiciones están siendo bloqueadas por I_c porque su grado de contribución es negativo o su grado de contribución es positivo e I_c no está bloqueando, pero los flujos de esas transiciones son cero. Como la RPF es viva y acotada, entonces por el Lema 9 hay tanto grados de contribución positivos como negativos. Entonces hay algún $I_c(k) = 1$ con su su flujo correspondiente $f_k = 0$. Así, por lo menos un lugar de entrada a t_k tiene cero tokens, lo que significa que el marcado m está en la frontera, i.e., no está en $intRS(N, m_0)$, y $\dot{V} = 0$. Entonces N no está evolucionando en lo absoluto. Como el error no es cero, existe una transición t_{j_1} tal que $I_c(\tau)(j_1) = 1$, y t_{j_1} no puede ser disparada, así que por lo menos un lugar de entrada p_{k_1} a t_{j_1} se encuentra desmarcado. Como el marcado requerido está dentro de $intRS(N, m_0)$, entonces $m_r(k_1) > 0$ y $e(k_1) > 0$. Así, el lugar p_{k_1} requiere tokens. Sea t_{j_2} una transición de entrada de p_{k_1} . Dos casos son posibles, $I_c(\tau)(j_2) = 0$ o $I_c(\tau)(j_2) = 1$. Si $I_c(\tau)(j_2) = 0$ entonces por lo menos un lugar de entrada p_{k_2} de t_{j_2} requiere tokens (por lo menos tantos tokens como p_{k_1} requiere). Si $I_c(\tau)(j_2) = 1$ entonces t_{j_2} , al igual que t_{j_1} , no puede ser disparada, lo que quiere decir que al menos un lugar de entrada p_{k_2} de t_{j_2} está desmarcado. Este procedimiento puede repetirse hasta que t_{j_1} vuelve a ser visitado ya que N es viva. De aquí dos casos son posibles, todos los lugares p_{k_2}, \dots, p_{k_1} requieren tokens, lo que implica que m_r es no alcanzable, o existe un sifón vacío (P -semiflujo desmarcado) implicando que N es no viva. En ambos casos una contradicción.

En el tercer caso $I_c f(\tau) \neq 0$ está en el kernel de C , entonces un T-semiflujo Υ compuesto por las transiciones $t_a \dots, t_n$ está siendo disparado por completo. Esto significa que

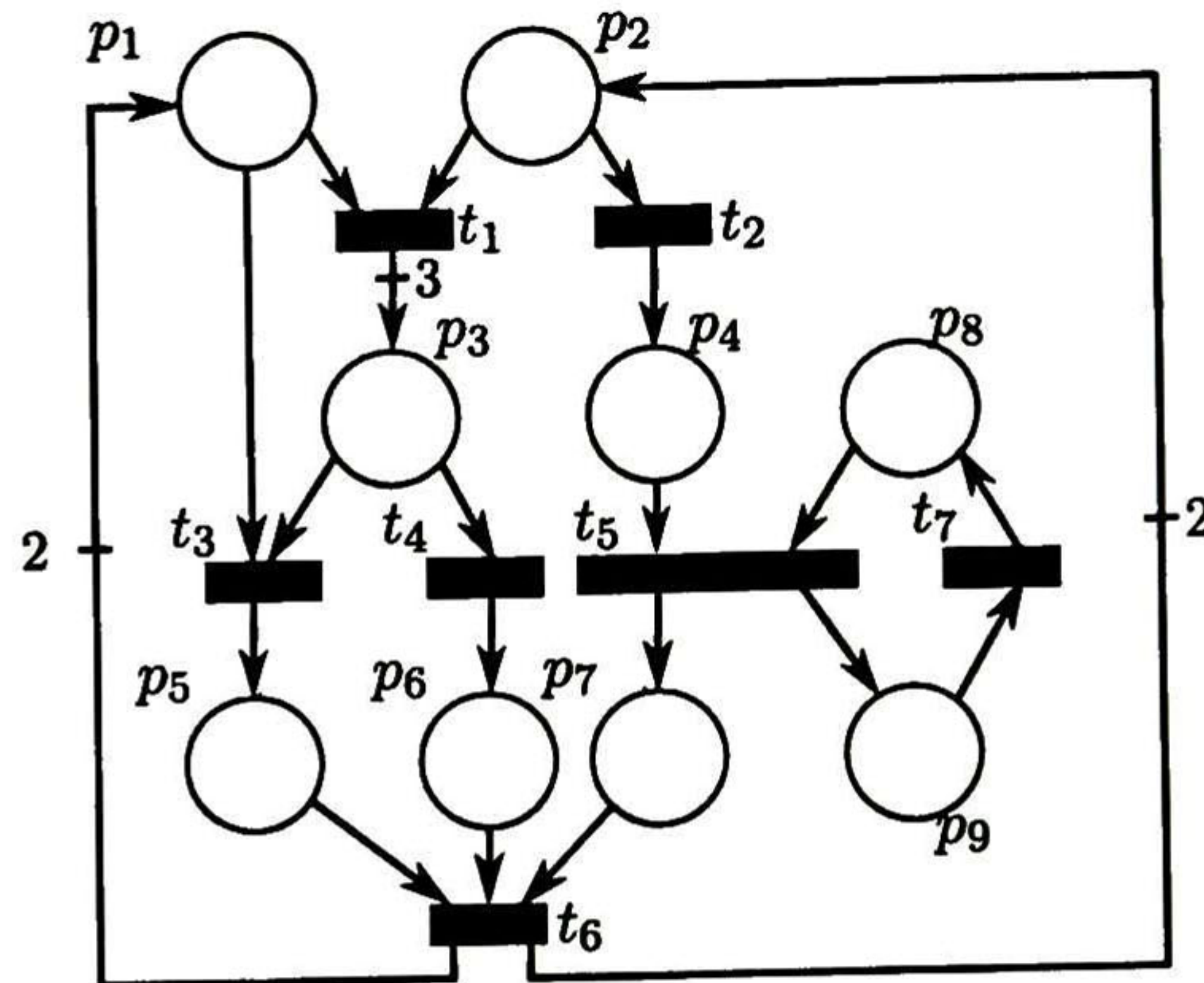


FIGURA 3.3: Una RPF representando un sistema de ensamblaje.

$\Psi_a(\tau) > 0, \dots, \Psi_n(\tau) > 0$. Sin embargo, por el Lema 3.10, sabemos que en un T-semiflujo Υ existen tanto grados de contribución positivos como negativos $\Psi_\bullet(\tau)$. Así, no todas los $\Psi_\bullet(\tau)$ son positivas y $\mathbf{I}_c \mathbf{f}(\tau)$ no puede formar un T-semiflujo en ningún tiempo τ . Una contradicción.

En el cuarto caso $\mathbf{C} \mathbf{I}_c \mathbf{f}(\tau)$ está en el kernel de \mathbf{e}^T , pero esto no es posible porque \mathbf{I}_c fue escogido para forzar a que Eq. (3.8) sea positiva seleccionando únicamente los términos que lo hacen positivo, así, incluso si f_k no es igual a σ_k , es positivo y (3.6) no puede ser cero.

Por esto, $\dot{V}(\mathbf{e}) = -\mathbf{e}^T(\tau) \mathbf{C} \mathbf{I}_c \mathbf{f}(\tau) < 0$ en todos los casos. Esto implica que (3.5) es una función de Lyapunov. Entonces, el error es asintóticamente estable y el control (3.4) lleva el marcado \mathbf{m}_0 a \mathbf{m}_r .

□

Nótese que el cálculo del control (3.4) se realiza en tiempo polinomial.

3.3 Ejemplos Ilustrativos

En esta sección se presentan dos ejemplos ilustrativos. Ambos ejemplos fueron tomados de [12] y representan una buen punto de comparación con algunas leyes de control actuales debido a que presentan características críticas como conflictos altamente desbalanceados y sincronizaciones. Actualmente, en [12] los autores presentan una ley de

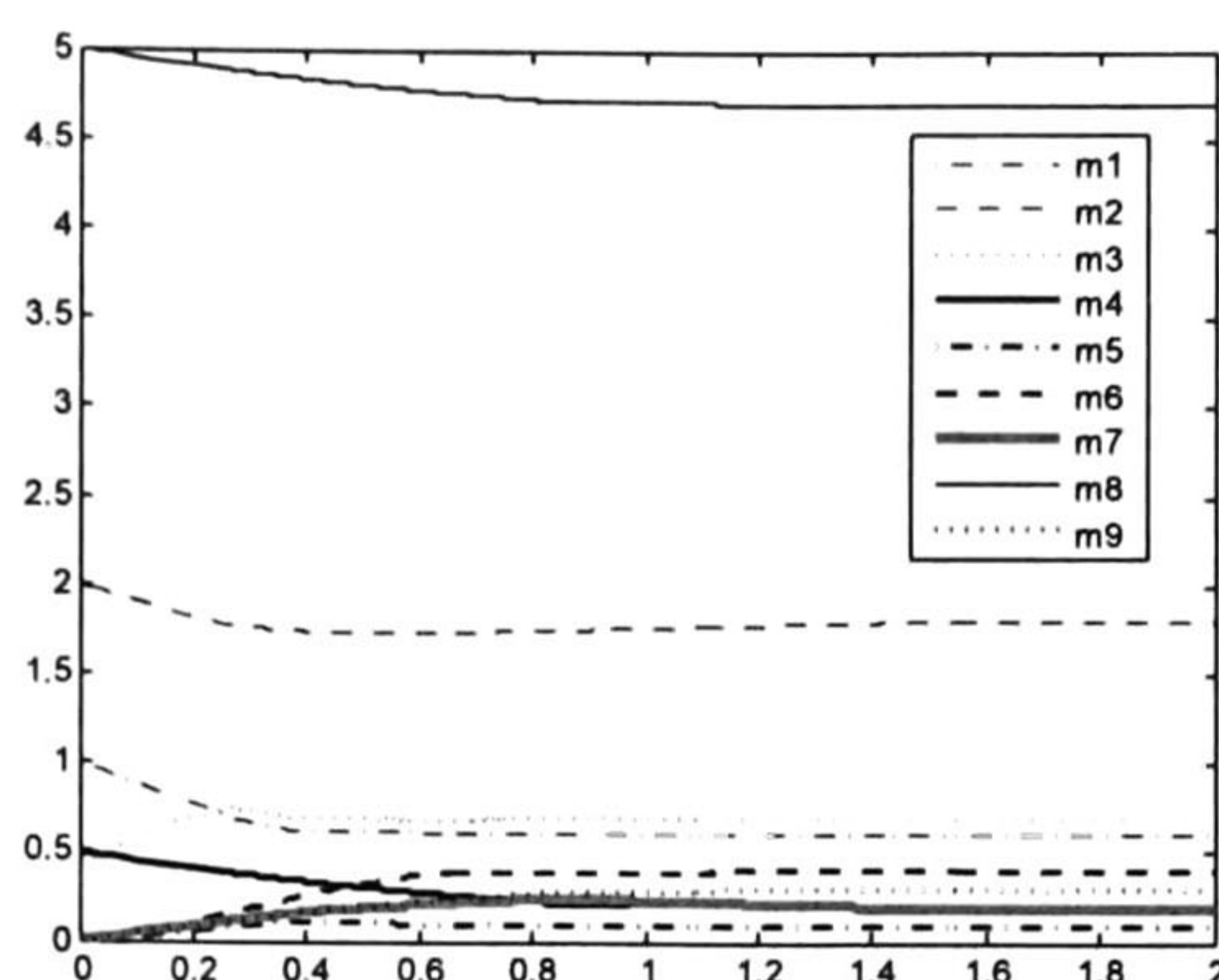


FIGURA 3.4: Evolución del marcado del sistema de ensamblaje.

control Encendido/Apagado (On/Off) que se basa en el cálculo de la cantidad de disparo requerida por cada transición para luego mantener cada transición abierta hasta que cada transición cumpla con la cantidad determinada inicialmente, que es cuando es cerrada. En dicho trabajo también se incluyen modificaciones para resolver el problema de redes con conflictos altamente desbalanceados.

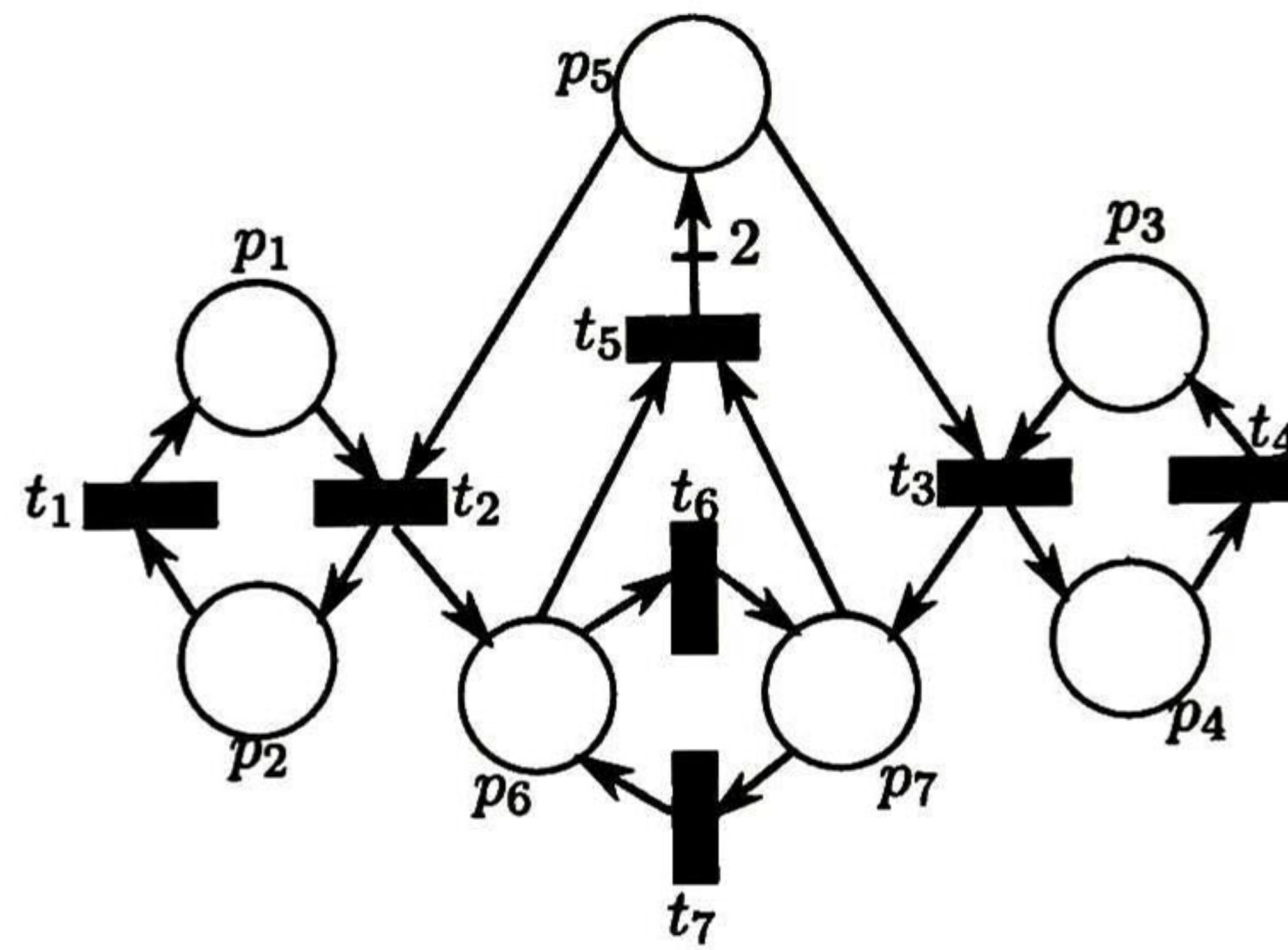
A continuación se mostrará cómo funciona la ley de control propuesta en la sección anterior para ver su desempeño ante el problema de control por regulación incluso en el contexto de tasas de disparo altamente diferentes, como es ampliamente explicado en [12].

3.3.1 Un sistema de ensamblaje

La RPF mostrada en la Fig. 3.3, representa un sistema de ensamblaje. Sean su marcado inicial, marcado objetivo y tasas de transiciones $\mathbf{m}_0 = [1, 2, 0, 4, 0, 5, 0, 0, 0, 5, 0]^T$, $\mathbf{m}_r = [0, 6, 1, 8, 0, 7, 0, 2, 0, 1, 0, 4, 0, 2, 4, 7, 0, 3]^T$ y $\lambda = [1, 4, 1, 1, 1, 1, 1]^T$ respectivamente.

La evolución del marcado usando esta estrategia se presenta en la Fig. 3.4.

Puede verse en la Fig. 3.4 que el marcado objetivo es alcanzado usando la ley de control propuesta.


 FIGURA 3.5: RPF con conflicto tal que $\lambda_3 \gg \lambda_2$.

3.3.2 Un benchmark en RPF

La RPF de la Fig. 3.5 representa un buen *benchmark* para leyes de control en estos sistemas, ya que como [12] mostró, si ocurre que $\lambda_3 \gg \lambda_2$, casi todos los tokens del lugar p_5 se van a p_7 debido que la tasa de disparo de la transición t_3 es mucho más rápida que la de t_2 , lo que hace que la RPF se bloquee usando la primer estrategia On/Of que los autores presentan.

En la Fig. 3.6 se muestra la evolución de marcado de la RPF presentada en la Fig. 3.5. Para este ejemplo, el marcado inicial, el marcado objetivo, las tasas de disparo de las transiciones y el P-semiflujo positivo fueron elegidos así: $\mathbf{m}_0 = [1, 0, 1, 0, 0, 0, 1, 1, 9]^T$, $\mathbf{m}_r = [0, 5, 0, 5, 0, 5, 0, 5, 0, 2, 0, 4, 1, 4]^T$, $\lambda = [1, 1, 100, 1, 1, 1, 1]^T$ y $\mathbf{b} = [1, 1, 1, 1, 1, 1, 1]^T$.

La evolución del marcado usando la estrategia propuesta se presenta en la Fig. 3.6. Como puede verse, la ley de control propuesta no bloquea la evolución en la red, sino que lleva al sistema del marcado inicial al requerido aproximadamente en 3 unidades de tiempo.

3.4 Conclusiones

El control propuesto en este capítulo, aunque se trata para el caso de redes con todas sus transiciones controlables (caso que puede considerarse bastante restrictivo en términos prácticos), la ley que se propuso es local, permitiendo procesar el control del sistema de manera distribuida. Esto tiene la ventaja de que en la implementación se evitan algunos problemas propios de las comunicaciones, como pueden serlo los retrasos o los ruidos en

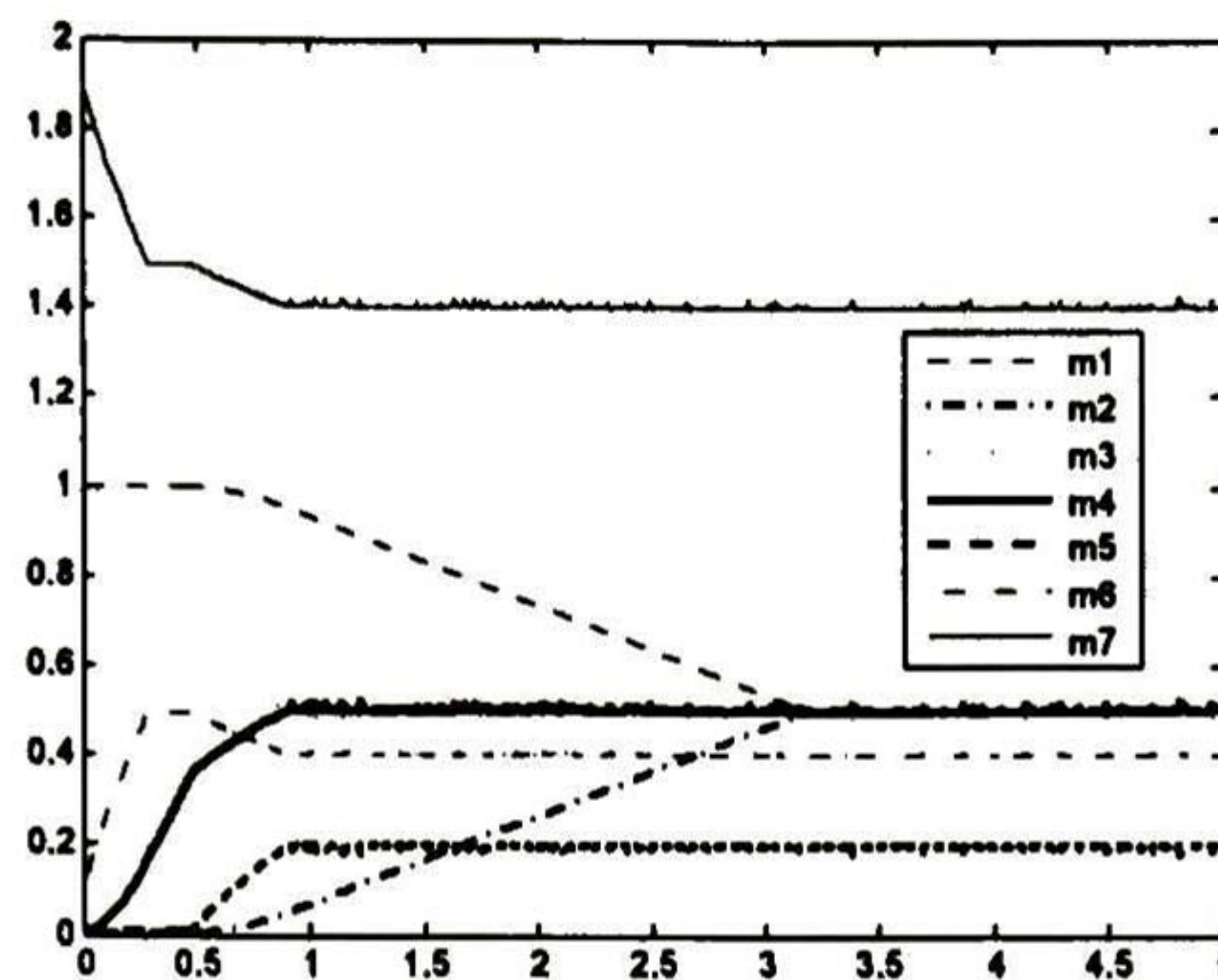


FIGURA 3.6: Evolución de marcado de la red que se muestra en Fig. 3.5. Nótese que el marcado requerido es alcanzado.

la línea. Además, el control se resuelve en tiempo polinomial (ya que sólo requiere de hacer la multiplicación de la matriz de incidencia C por el vector de error e y tantas comparaciones como transiciones en el sistema). Esto facilita la implementación reduciendo los consumos de procesador. De hecho, comparándolo con otras leyes de control en la literatura, es de los que menor tiempo computacional requieren. La demostración de la ley que se propuso se basó en una función de Lyapunov y el uso de algunas propiedades estructurales de las redes de Petri.

La ley de control propuesta es útil en cualquier sistema altamente marcado, como sistemas congestionados de tráfico o sistemas de manufactura atestados. El marcado requerido puede ser computado como un flujo máximo de encendido/apagado, por lo que se obtiene el máximo desempeño del sistema. Sin embargo, si quitamos la hipótesis de que el sistema es altamente marcado, entonces aparece un problema combinatorio. De ser el caso, al llevar este control a las de las RP discretas se convierte en un problema NP completo.

3.4.1 Trabajo Futuro

Proponer una ley de control para redes de Petri fluidificadas con transiciones incontrolables. Las ecuaciones sugieren que el desenvolvimiento de la matriz de controlabilidad puede ser de gran utilidad.

Capítulo 4

Caso de Estudio I: Control del Metaboloma Celular modelado con Redes de Petri Fluidificadas

En esta capítulo se presentan conceptos básicos sobre metabolismo celular y se proponen metodologías de modelado para sistemas metabólicos con RPF.

Las principales características de las RPFs tales como la representación gráfica, el soporte matemático, la sincronización de actividades y la representación de relaciones causales hacen a las RPFs adecuadas para representar reacciones bioquímicas y el metabolismo celular. De hecho, el marcado de las RPFs captura la concentración de especies moleculares mientras que las ecuaciones diferenciales junto con los vectores de disparo representan las velocidades de reacción. Además, la gráfica captura las rutas metabólicas, por lo que resulta sencillo trasladar los modelos biológicos comunes al ámbito de las redes de Petri.

Un importante problema de control en el área de ingeniería metabólica es alcanzar algún estado del metaboloma tal que la producción de una selección de metabolitos es regulada o procesos particulares son limitados o favorecidos. Este trabajo también presenta el problema de alcanzar un estado requerido (marcado) representando cierto estado de concentraciones de un metaboloma. Por ejemplo, una solución aquí propuesta es el vector de velocidades de reacción, el cual es positivo o cero y menor o igual a los máximos fijados por la cinética de Michaelis-Menten para la concentración de enzima actual. Así, si la solución existe, ésta puede implementarse *in vivo* por mutación genética

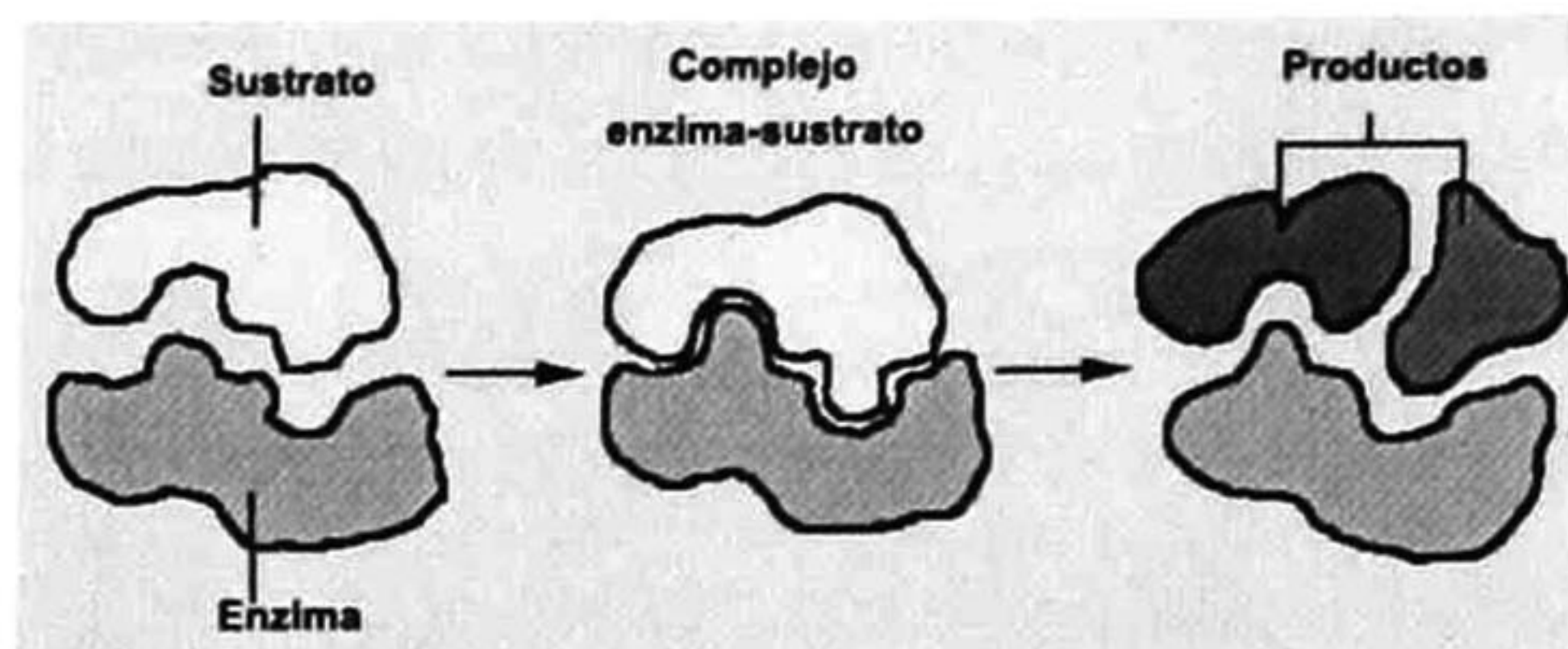


FIGURA 4.1: Catálisis.

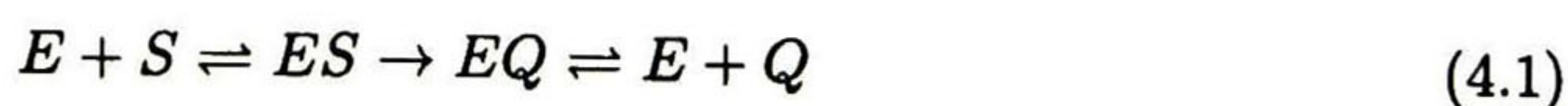
dirigida, estrategias *knock-in* (o *knock-out*) o efectos farmacológicos. El problema de alcanzar un estado requerido no ha sido abordado ya que en la ingeniería metabólica se considera sólo en estado pseudoestacionario, esta es una de las ventajas del control propuesto sobre el metaboloma celular.

4.1 Metabolismo Celular

Para el bienestar de todo organismo vivo, cada una de las células de dicho organismo debe transformar las sustancias disponibles en sus alrededores en moléculas útiles. Tales transformaciones tienen lugar por medio de reacciones químicas catalizadas por enzimas. En estas reacciones, un sustrato se enlaza fuertemente al sitio activo de su enzima con un enlace no-covalente para formar un complejo enzima-sustrato.

Las reacciones biológicas son reacciones químicas que involucran compuestos orgánicos [44]. No existe un límite en el número de posibles mecanismos y reacciones orgánicas. Sin embargo, ciertos patrones generales se presentan, los cuales pueden ser utilizados para describir muchas reacciones comunes.

En bioquímica, un sustrato es una molécula sobre la cual una enzima actúa. Las enzimas catalizan (aceleran/desaceleran) reacciones químicas involucrando el(los) sustrato(s) sin sufrir alteraciones irreversibles durante el proceso de reacción, por eso cada molécula de enzima puede participar en muchas reacciones individuales. En el caso de un solo sustrato, éste se asocia con el sitio activo de la enzima, formándose un complejo enzima-sustrato. El sustrato es transformado en uno o más productos que luego son liberados del sitio activo. Así, el sitio activo queda libre para aceptar otra molécula de sustrato (ver Fig. 4.1). Un esquema general de un proceso completo de reacción es:



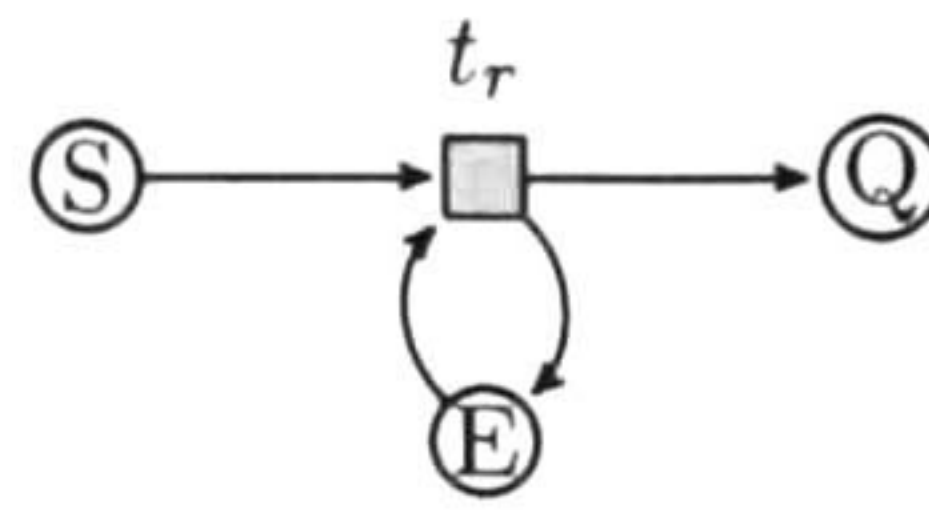


FIGURA 4.2: Módulo representando una reacción $E + S \rightarrow E + Q$.

donde E es una enzima, S es un sustrato, ES y EQ son complejos asociados y Q es el producto.

Usualmente, las velocidades de estas reacciones son fijadas por la cinética de Michaelis-Menten [45]. Bajo este modelo cinético, la enzima y el sustrato reaccionan rápidamente para formar un complejo enzima-sustrato mientras $[E]$ y $[ES]$ (léase concentración de S y ES) se consideran en concentración de equilibrio (lo mismo aplica con $[EQ]$ y $[Q]$), esto es, la velocidad a la cual ES se disocia en $E + S$ es mucho más rápida que la velocidad a la cual ES se transforma en EQ .

4.1.1 Cinética Michaelis-Menten

La cinética enzimática determina el cambio de tasa de reacción sujeta principalmente a una concentración fija de enzima $[E]_{tot}$ y una concentración variable de sustrato $[S]$. La cinética Michaelis-Menten describe la tasa de reacción v por la ecuación:

$$v([S]) = \frac{V_{max}[S]}{K_m + [S]}$$

donde $V_{max} = k_{cat}[E]_{tot}$, k_{cat} denota el máximo número de reacciones enzimáticas catalizadas por segundo y K_m es la constante Michaelis que representa la concentración de sustrato a la cual la tasa de reacción es la mitad de V_{max} . Se dice que una reacción está en saturación cuando $[S]/(K_m + [S]) \rightarrow 1$, i.e., cuando $[S] = [S]_{sat} \gg [E]_{tot}$. Así, $v([S]_{sat}) = V_{max} = k_{cat}[E]_{tot}$. Es por eso que v depende explícitamente en $[E]$ cuando $[S] \gg [E]$. A lo largo de este trabajo consideramos únicamente reacciones bajo la cinética Michaelis-Menten en saturación, i.e., cuando la tasa de reacción depende sólo en la concentración de enzima $[E]$. Por esto, la velocidad de disociación de ES es despreciable y el Esquema (4.1) puede ser reducido como se muestra a continuación:



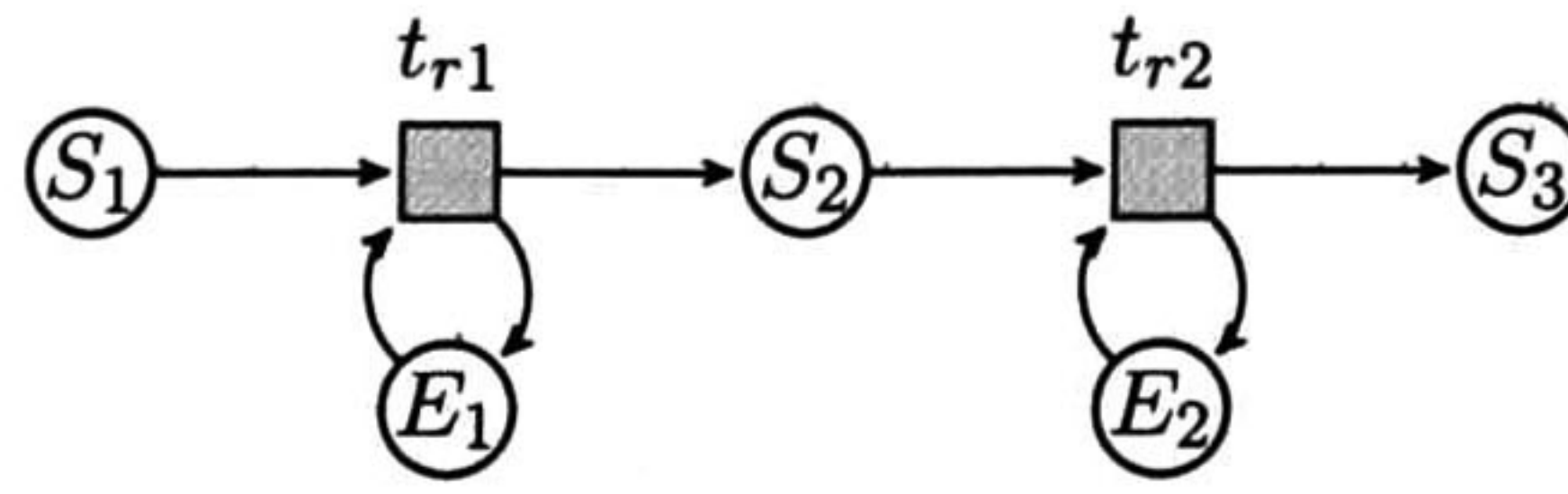
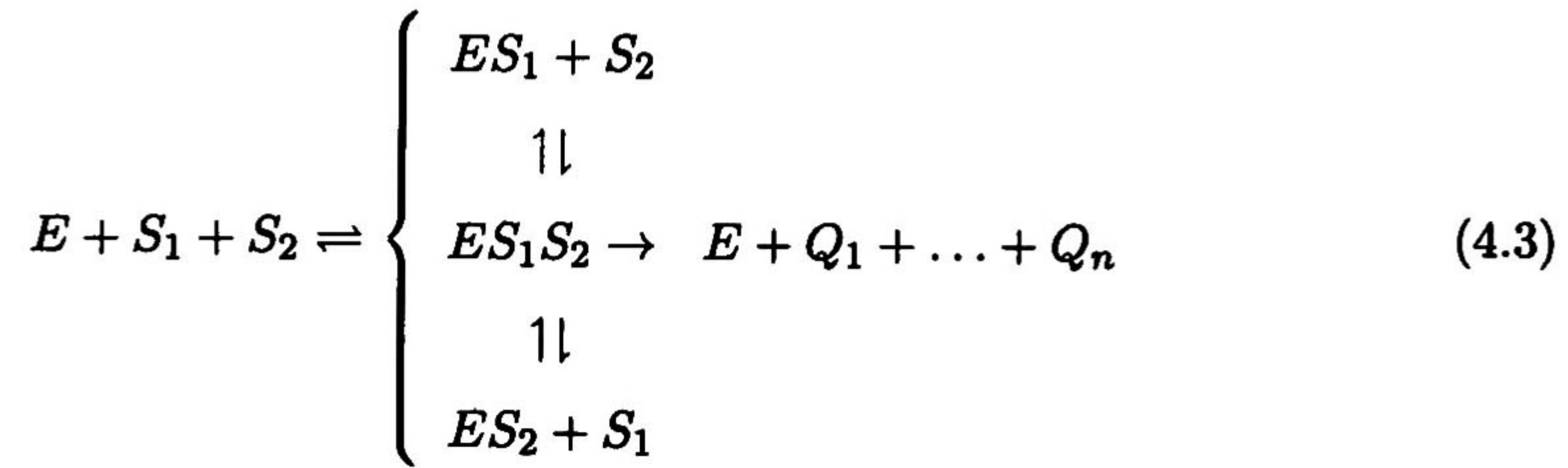


FIGURA 4.3: Módulo ruta representando una cadena metabólica. De igual manera, unificando módulos ruta se obtienen el modelo del metaboloma.

donde la asociación-disociación queda implícita.

En reacciones con más de un sustrato los enlaces pueden ocurrir en diferentes secuencias; por ejemplo, el siguiente esquema representa un sistema enzimático con dos sustratos y todas sus posibles secuencias:



Frecuentemente, el producto de una enzima es el sustrato de otra reacción y así sucesivamente, construyéndose una cadena de reacciones llamadas rutas metabólicas representadas por $MP^j = \Gamma_1^j \Gamma_2^j \dots \Gamma_n^j$ donde Γ_i^j es una reacción (4.2) o (4.3) de una ruta j y Γ_k^j utiliza uno o más productos de Γ_i^m . Nótese que j y m pueden representar diferentes rutas.

Entonces el metaboloma (celular) es $CM = \{MP^i \mid MP^i \text{ es una ruta metabólica}\}$, y el propósito de CM es producir un conjunto particular de metabolitos.

4.2 Modelando el Metaboloma Celular

A continuación se propone una metodología ascendente en la que las reacciones bioquímicas son modeladas a través de módulos elementales, y luego se muestra cómo éstos se van uniendo para formar rutas metabólicas, y por último el metaboloma. El modelo resultante captura ambas dinámicas, la del estado transitorio y la del estado estacionario del metaboloma. Es importante notar que el modelo RPF derivado consensa muchos comportamientos representados por un conjunto de ecuaciones diferenciales generados

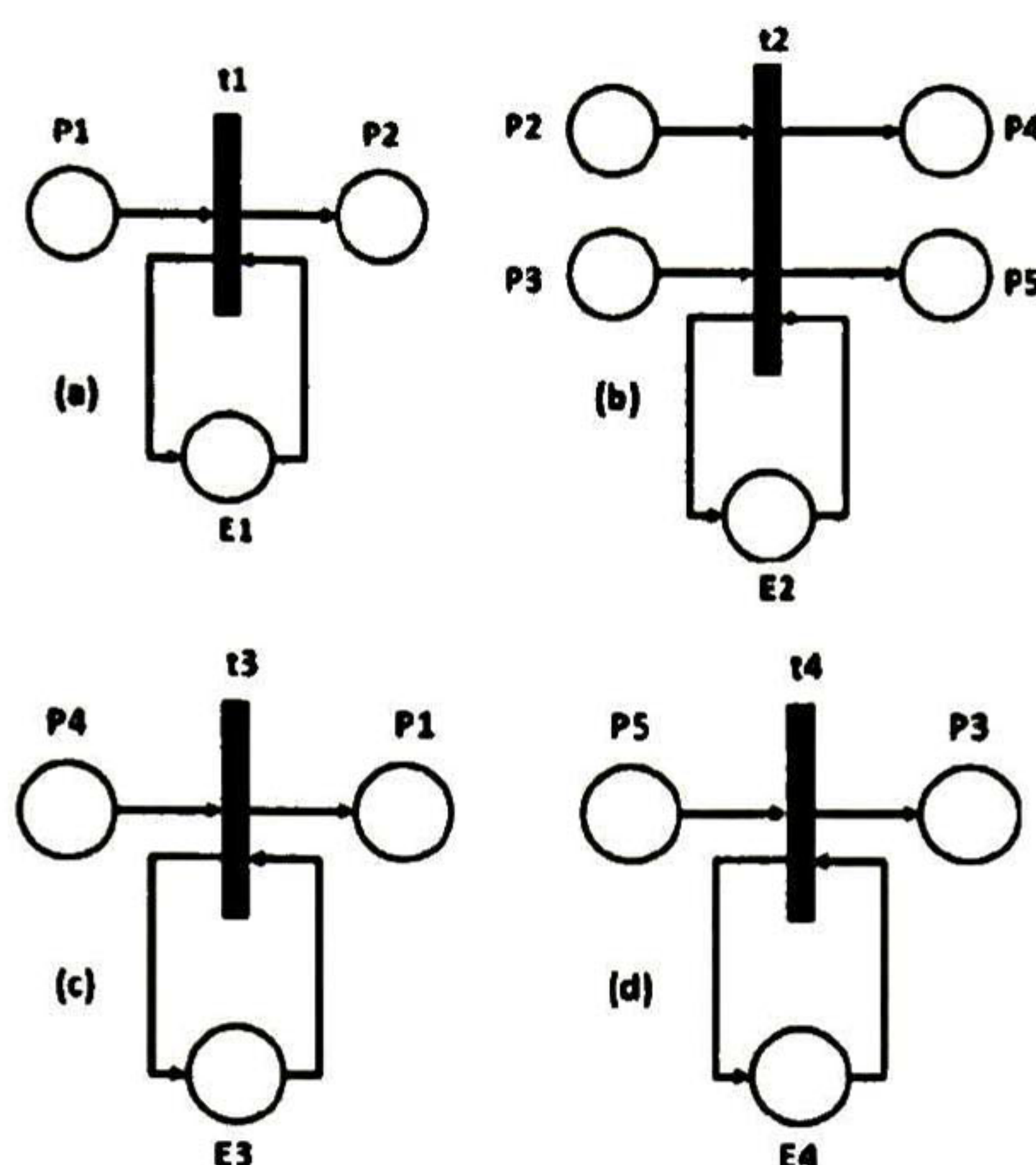


FIGURA 4.4: Ejemplos de módulos elementales representando reacciones.

por la RPF en sí misma. Por ejemplo, una sola transición con cuatro lugares de entrada (una reacción que requiere cuatro sustratos) genera un conjunto de cuatro ecuaciones diferenciales posibles, mientras que dos transiciones con cuatro lugares de entrada cada uno generarán un conjunto de dieciseis ecuaciones diferenciales posibles. Por eso se pueden presentar comportamientos muy complejos partiendo de pocos compuestos.

Con el fin de modelar el metaboloma usando RPF es necesario indentificar cómo serán representados los elementos involucrados. La siguiente tabla relaciona el significado de cada elemento de la RPF respecto a las reacciones metabólicas.

Término RPF	Interpretación Molecular
Lugar	Especie Molecular
Marcado	Concentración
Transición	Reacción
Velocidad de Disparo	Velocidad de Reacción
Pesos de arcos	Coefficientes Estequiométricos

La aproximación aquí propuesta para modelar el metaboloma consiste de *a)* representación de reacciones, de esta fase se obtienen los módulos elementales; *b)* unión de módulos elementales, los lugares de los módulos elementales que representan una misma especie molecular deben unificarse, quedando un lugar por especie, de esta fase se obtienen los módulos ruta; y *c)* unión de los módulos ruta, los lugares de los módulos ruta que representan la misma especie molecular deben unificarse, quedando un lugar por especie,

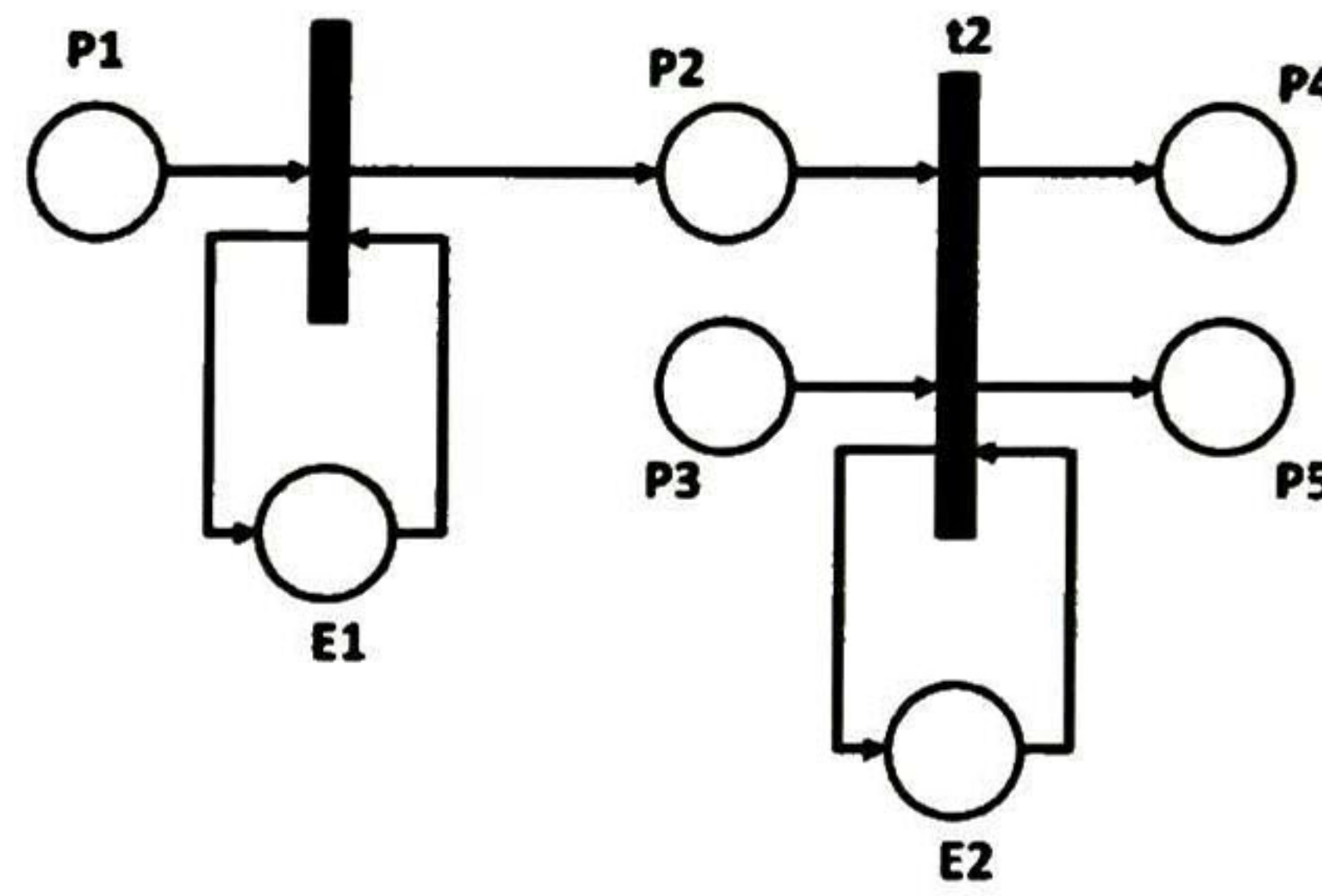


FIGURA 4.5: Ejemplo de módulo ruta.

de esta fase se obtiene el modelo metabólico celular. La siguiente sección describe estas fases.

4.2.1 Procedimiento de Modelado de Reacción

Para representar cada reacción Γ_i con RPF se construyen módulos elementales representando los Esquemas (4.2) o (4.3) según sea el caso.

- 1 Se crea un lugar p_j por cada especie molecular ms_j y una transición t_i para representar la reacción Γ_i .
- 2 Se pone un arco (p_s, t_i) si p_s representa un sustrato, se pone un arco (t_i, p_q) si p_q representa un producto. Por último, se pone un autolazo sobre p_e y t_i si p_e representa una enzima.
- 3 El marcado inicial $m_0 [p_j]$ es la concentración de cada especie molecular ms_j al tiempo $\tau = 0$.
- 4 La transición t_i tiene asociada λ_i con el valor de la velocidad máxima de la reacción Γ_i .

Ejemplo 4.1. Sea $P1 + E1 \rightarrow P2 + E1$ la reacción Γ_1 . Se le asocia un lugar a cada especie molecular ($P1, P2$ y $E1$) y una transición t_1 representando Γ_1 . Por último, se agregan arcos en la forma mostrada en la Fig. 4.4a.

Por otro lado, suponiendo que la concentración de sustrato ha de permanecer mucho mayor que la concentración de enzima (es un comportamiento esperado del sistema), el

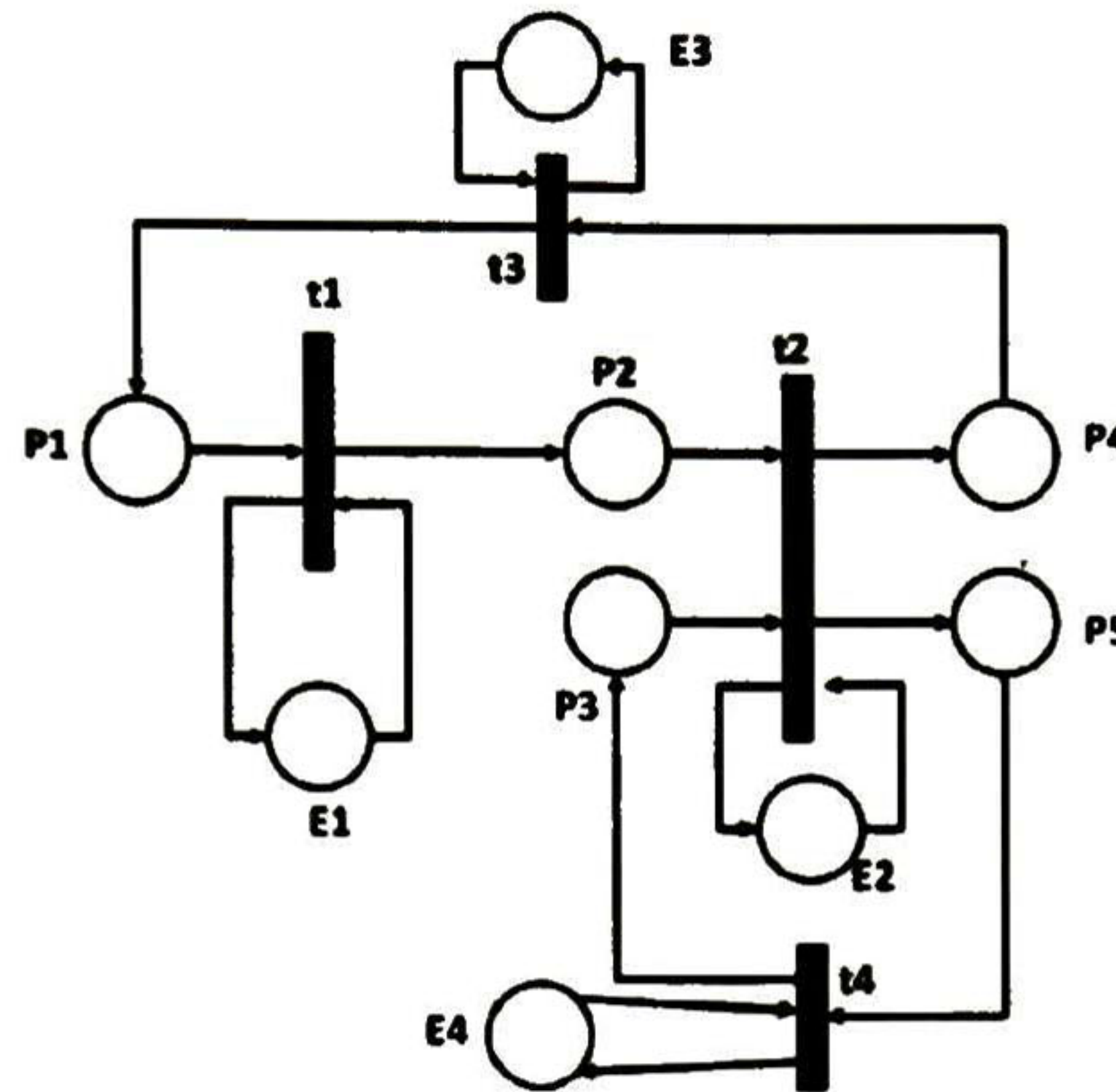


FIGURA 4.6: Ejemplo de módulo metaboloma.

conflicto entre sustrato y enzima puede ser ignorado. Así, si un sistema tiene 2^n configuraciones originadas por las n enzimas en conflicto con sustratos, todas esas configuraciones son eliminadas debido a que $\min([E], [E]) = [E]$ en todo tiempo $\tau \geq 0$.

4.2.2 Procedimiento de Modelado de Ruta Metabólica

- Sean N^1 y N^2 dos módulos elementales, entonces la unificación N es tal que $N = (P, T, \text{Pre}, \text{Post})$ donde $P = P^1 \cup P^2$, $T = T^1 \cup T^2$, $\text{Pre} = \text{Pre}^1 \cup \text{Pre}^2$ y $\text{Post} = \text{Post}^1 \cup \text{Post}^2$. Nótese que los lugares que representan la misma especie molecular se unifican, quedando en un solo lugar.
- El marcado inicial de cada lugar se conserva.

Al hacer la unión de módulos elementales se obtienen módulos ruta representando rutas metabólicas.

Ejemplo 4.2. Sean $N^1 = (P^1, T^1, \text{Pre}^1, \text{Post}^1)$ y $N^2 = (P^2, T^2, \text{Pre}^2, \text{Post}^2)$ dos módulos elementales como se muestran en la Fig. 4.4a y 4.4b respectivamente. Entonces el resultado de la unión es $N = (P, T, \text{Pre}, \text{Post})$ donde $P = P^1 \cup P^2$, o lo que es lo mismo, $P = \{P1, P2, P3, P4, P5, E1, E2\}$, $T = T^1 \cup T^2 = \{T1, T2\}$, y por último, se agregan arcos en la forma mostrada en la Fig. 4.5.

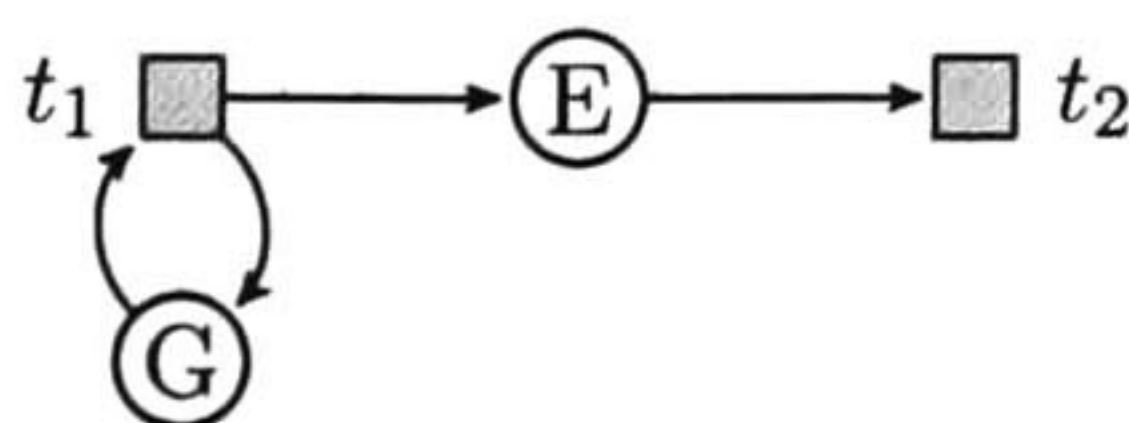


FIGURA 4.7: RPF representando la topología de control genético.

4.2.3 Procedimiento de Modelado del Metaboloma

- 1 Sea N^1 un módulo ruta y sea N^2 un módulo ruta o un módulo elemental, entonces de la unión resulta $N = (P, T, \text{Pre}, \text{Post})$ donde $P = P^1 \cup P^2$, $T = T^1 \cup T^2$, $\text{Pre} = \text{Pre}^1 \cup \text{Pre}^2$ y $\text{Post} = \text{Post}^1 \cup \text{Post}^2$. Nótese que los lugares que representan la misma especie molecular se unifican, quedando en un solo lugar.
- 2 El marcado inicial de cada lugar se conserva.

Al hacer la unión de módulos ruta se obtiene el modelo metabólico.

Ejemplo 4.3. Sea $N^1 = (P^1, T^1, \text{Pre}^1, \text{Post}^1)$ el módulo ruta mostrado en la Fig. 4.5. Sean $N^2 = (P^2, T^2, \text{Pre}^2, \text{Post}^2)$ y $N^3 = (P^3, T^3, \text{Pre}^3, \text{Post}^3)$ dos módulos elementales mostrados en las Fig. 4.4c y 4.4d respectivamente. Entonces de la unión de ellos resulta $N = (P, T, \text{Pre}, \text{Post})$, donde $P = \cup P^i = \{P1, P2, P3, P4, P5, E1, E2, E3, E4\}$, $T = \cup T^i = \{t1, t2, t3, t4\}$ para $i = 1, \dots, 4$. Los arcos se agregan como se muestra en la Fig. 4.6, donde se presenta el modelo metabólico obtenido.

4.3 Control Genético del Metaboloma

Un problema importante de control en el área de ingeniería metabólica es alcanzar algún estado del metaboloma tal que la producción de una selección de metabolitos es regulada o procesos particulares son limitados o favorecidos. Este problema es capturado en las RPFs como problema de alcanzabilidad, i.e., alcanzar un estado requerido \mathbf{m}_r partiendo de un estado inicial \mathbf{m}_0 por medio de una acción de control apropiada.

4.3.1 Manipulación Genética y Control Metabólico por Expresión Genética

Como ya se mencionó, el metaboloma depende de sus enzimas. En este contexto todas las enzimas son proteínas, y de acuerdo al dogma central de la biología molecular, las

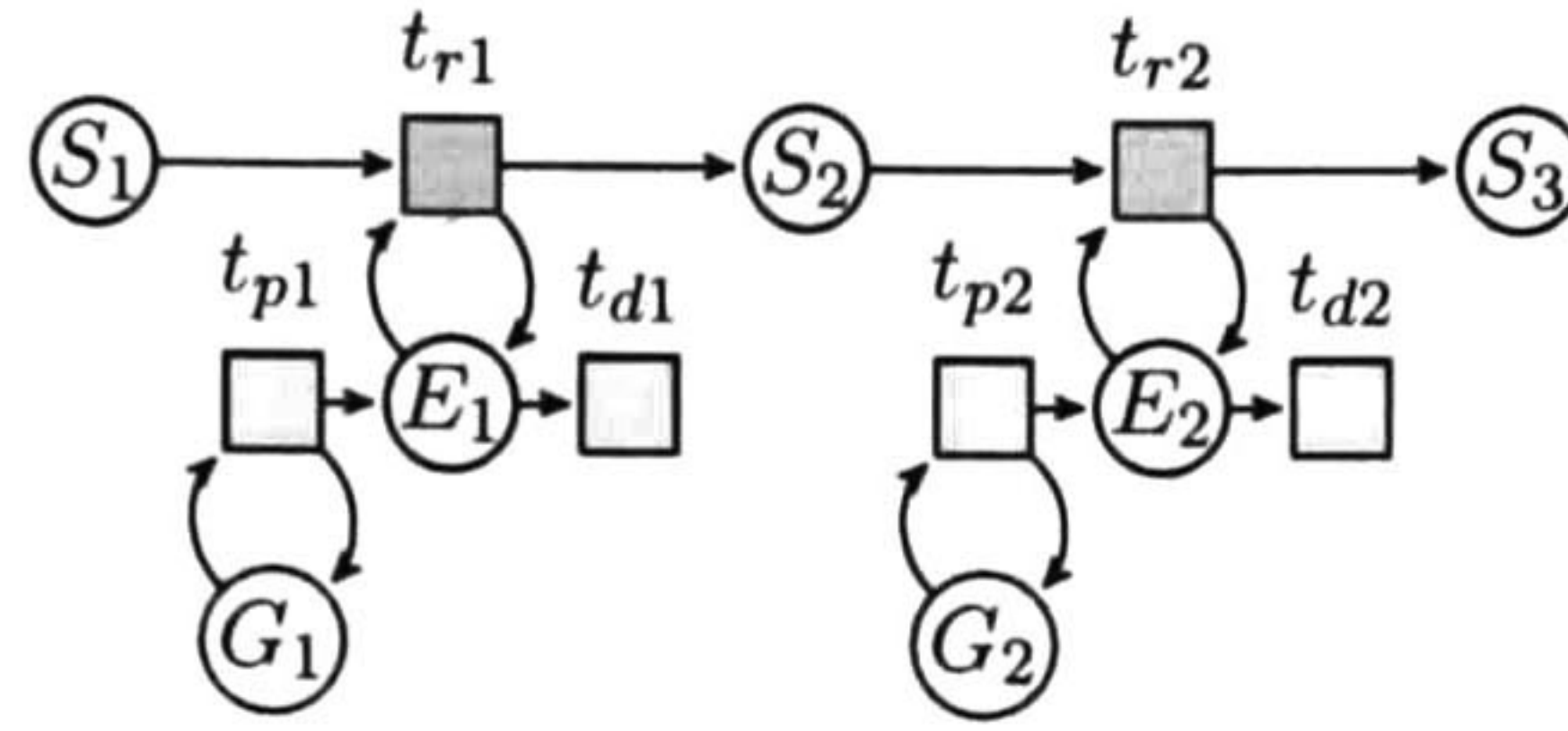


FIGURA 4.8: Ejemplo de uso de la topología de control genético.

proteínas resultan del proceso de la expresión genética. Desde el punto de vista del modelado, este proceso se representa por la tasa de producción de la proteína. Entonces, la concentración de ciertas proteínas puede controlarse manipulando la expresión de su gen específico. Esto puede realizarse por medio de ingeniería genética, i.e. *yeast two-hybrid promoter regulation*, *RNA silencing*, *synthetic bioswitching*, etc.

4.3.2 Topología de Control Genético

Definición 4.1. El módulo de control genético N_G es la RPF de la Fig. 4.7, donde $m_G = m[G]$ representa la cantidad constante de genes disponible para la expresión en la red, $m_E = m[E]$ representa la concentración de enzima, la transición t_1 es controlable y representa la producción de enzima y la transición t_2 es no-controlable y representa la degradación natural de la enzima.

La ecuación de estados de N_G es

$$\begin{aligned} \dot{m}_{G_i} &= 0 \\ \dot{m}_{E_i} &= \lambda_{i,1} I_{c_i} m_{G_i} - \lambda_{i,2} m_{E_i} \end{aligned} \quad (4.4)$$

donde el subíndice i se refiere al i -ésimo módulo genético. Con el objetivo de mantener una concentración dada de enzima podemos forzar un punto de equilibrio $\dot{m}_{E_i} = 0$ usando

$$I_{c_i} = I_{ceq_i} = \frac{\lambda_{i,2} m_{Eeq_i}}{\lambda_{i,1} m_{G_i}} \quad (4.5)$$

donde m_{Eeq} es el marcado de equilibrio de la enzima. Como $0 \leq I_{ceq} \leq 1$ entonces $0 \leq m_{Eeq} \leq m_{E_{max}}$, donde $m_{E_{max}} = (\lambda_{i,1}/\lambda_{i,2})m_G$ es el marcado máximo que puede alcanzar el lugar representando a la enzima. Esto es de esperarse porque la tasa de producción de la enzima es acotada y la degradación enzimática es incontrolable.

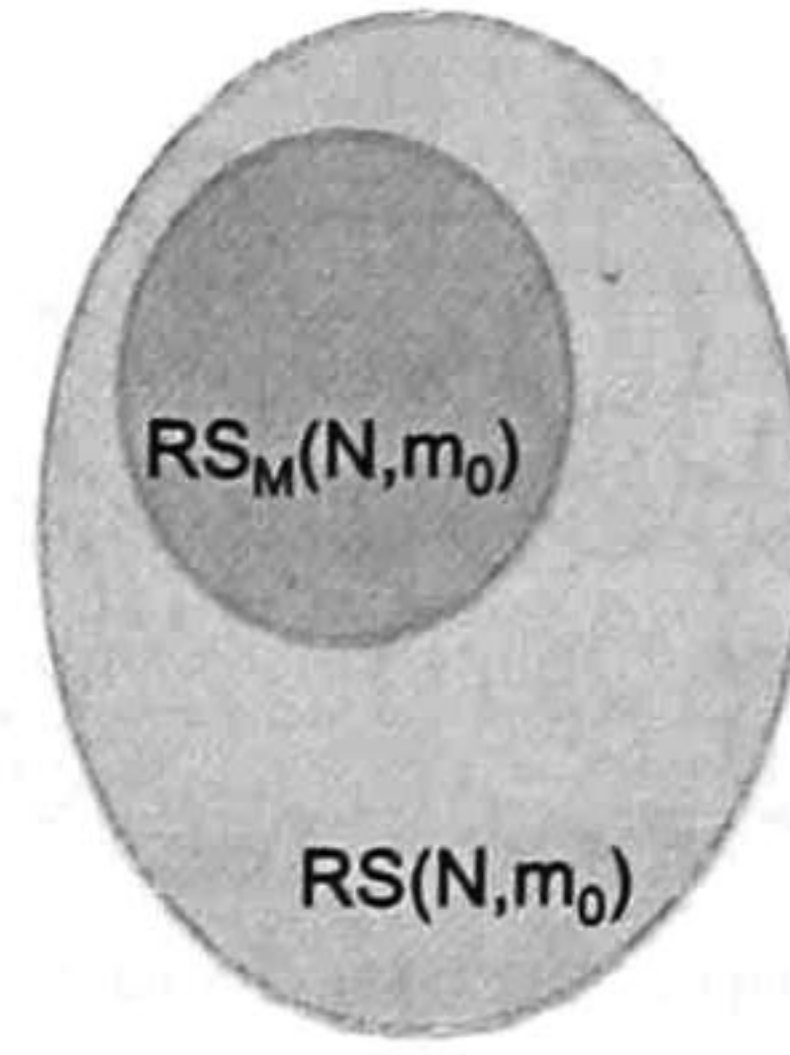


FIGURA 4.9: Conjuntos de alcanzabilidad $RS(N, m_0)$ y M-alcanzable $RS_M(N, m_0)$.

Para controlar el flujo en un modelo metabólico podemos unir un módulo de control genético N_G a cada módulo elemental. De esta manera obtenemos un **modelo metabólico genéticamente controlado**.

4.3.3 Control Genético del Metaboloma con RPF

La controlabilidad de los sistemas RPF con transiciones no-controllables es, hasta ahora, un problema abierto. Sin embargo, el modelo metabólico genéticamente controlado bajo las restricciones de la cinética de Michaelis-Menten en punto de saturación hace que la controlabilidad de estos sistemas en particular sea tratable, como se mostrará en esta sección.

Al conjunto que satisface la cinética de Michaelis-Menten en punto de saturación es llamado conjunto M-alcanzable, lo cual queda formalizado a continuación.

Definición 4.2. Sea $M = (N, \lambda, m_0)$ un modelo metabólico genéticamente controlado. El conjunto M-alcanzable $RS_M(N, m_0)$ queda definido por

$$RS_M(N, m_0) = \{ \mathbf{m} \mid \mathbf{m} = [m_S \quad m_E \quad m_G]^T \in RS(N, m_0) \text{ y } \forall m_{S_j}, m_{E_i} \in \mathbf{m}[\bullet t_i] \text{ se cumple } m_{S_j} \gg m_{E_i} \}$$

donde m_S es el marcado de los sustratos, m_E es el marcado de las enzimas y m_G es el marcado de los genes de expresión.

Para la regulación del metaboloma nos interesa mantener un marcado de sustratos dado. El siguiente lema establece que cualquier marcado de sustratos puede ser mantenido si consideramos la cinética de Michaelis-Menten en punto de saturación.

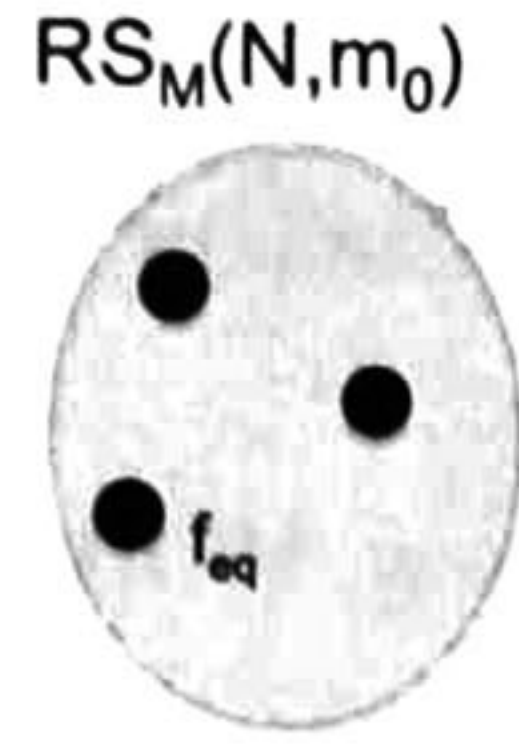


FIGURA 4.10: Flujos de equilibrio.

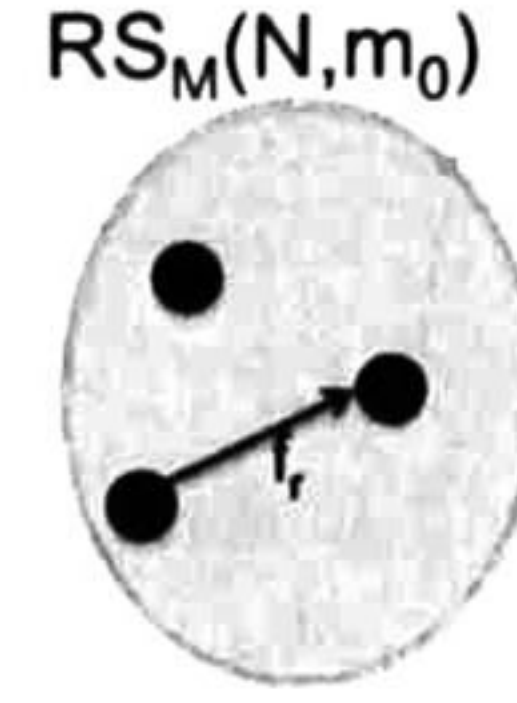


FIGURA 4.11: Flujos requeridos.

Lema 4.3. Sea $M = (N, \lambda, \mathbf{m}_0)$ un modelo metabólico genéticamente controlado que es vivo y acotado. Entonces $\forall \mathbf{m}_S \exists \mathbf{m}_E > \mathbf{0}$ realizable tal que $\mathbf{m} = [\mathbf{m}_S \ \mathbf{m}_E]^T \in \text{int}(RS_M(N, \mathbf{m}_0))$ es un marcado de equilibrio.

Prueba 7. Sea la ecuación de estados del metaboloma $\dot{\mathbf{m}} = \mathbf{C}\Lambda\Pi_E \cdot \mathbf{m}^T$, como $\mathbf{m} \in \text{int}(RS_M(N, \mathbf{m}_0))$ entonces la matriz de configuración $\Pi_E = \begin{bmatrix} \mathbf{0}^{|T| \times |P_S|} & \mathbf{I}^{|T| \times |P_E|} \end{bmatrix}$ es única. Así, $\dot{\mathbf{m}} = \mathbf{C}\Lambda\mathbf{m}_E$ lo que implica que $\mathbf{f} = \Lambda\mathbf{m}_E$, i.e., los flujos dependen explícitamente de las concentraciones de las enzimas (\mathbf{m}_E). Como Λ es una matriz positiva de rango pleno, si $\forall i \ m_{E_i} > 0$ entonces $f_i = [\Lambda\mathbf{m}_E]_i > 0$. Como N es viva y acotada, entonces existe un flujo $\mathbf{f} > \mathbf{0}$ tal que $\mathbf{C}\mathbf{f} = \mathbf{0}$. Por eso, existe $\mathbf{m}_E = \mathbf{m}_{Ez} > \mathbf{0}$ tal que $\mathbf{C}\mathbf{f} = \mathbf{C}\Lambda\mathbf{m}_{Ez} = \mathbf{C}\mathbf{f}_{eq} = \mathbf{0}$. De (4.5) podemos usar I_{c_i} tal que cada $m_{Eeq_i} = m_{Ez_i}$ para algún \mathbf{m}_{Ez} tal que $\text{máx}(\mathbf{m}_{Ez}) \leq \text{mín}(\mathbf{m}_{E_{\max}})$.

□

Para encontrar un marcado de equilibrio usamos $\text{kernel}(\mathbf{C}\Lambda\Pi_E) = \text{span}\{\mathbf{v}_1, \dots, \mathbf{v}_k\}$ y calculamos un marcado de:

$$\begin{aligned} \mathbf{m}_{eq} &= \alpha_1 \mathbf{v}_1 + \dots + \alpha_k \mathbf{v}_k \text{ con } \alpha_i \in \{\mathbb{R}^+ \cup 0\}, \\ \mathbf{B}\mathbf{m}_0 &= \mathbf{B}\mathbf{m}_{eq} \end{aligned} \tag{4.6}$$

tal que $\mathbf{m}_{eq} \in \text{int}(RS_M(N, \mathbf{m}_0))$.

Definición 4.4. Sea N un modelo metabólico genéticamente controlado con marcado $\mathbf{m} = [\mathbf{m}_S \ \mathbf{m}_E]$. Entonces el *Problema de Regulación Genética del Metaboloma (PRGM)* trata con el cómputo de una ley de control $\mathbf{I}_c(\tau)$ que lleva al sistema de un marcado de sustratos inicial $\mathbf{m}_S(0)$ al marcado de sustratos requerido $\mathbf{m}_S(\tau_f) = \mathbf{m}_{Sr}$ cumpliendo $\mathbf{m}(\tau) \in \text{int}(RS_M(N, \mathbf{m}_0))$ para $\tau = (0, \tau_f)$ y $\mathbf{m}_S(\tau) = \mathbf{m}_{Sr}$ para $\tau > \tau_f$.

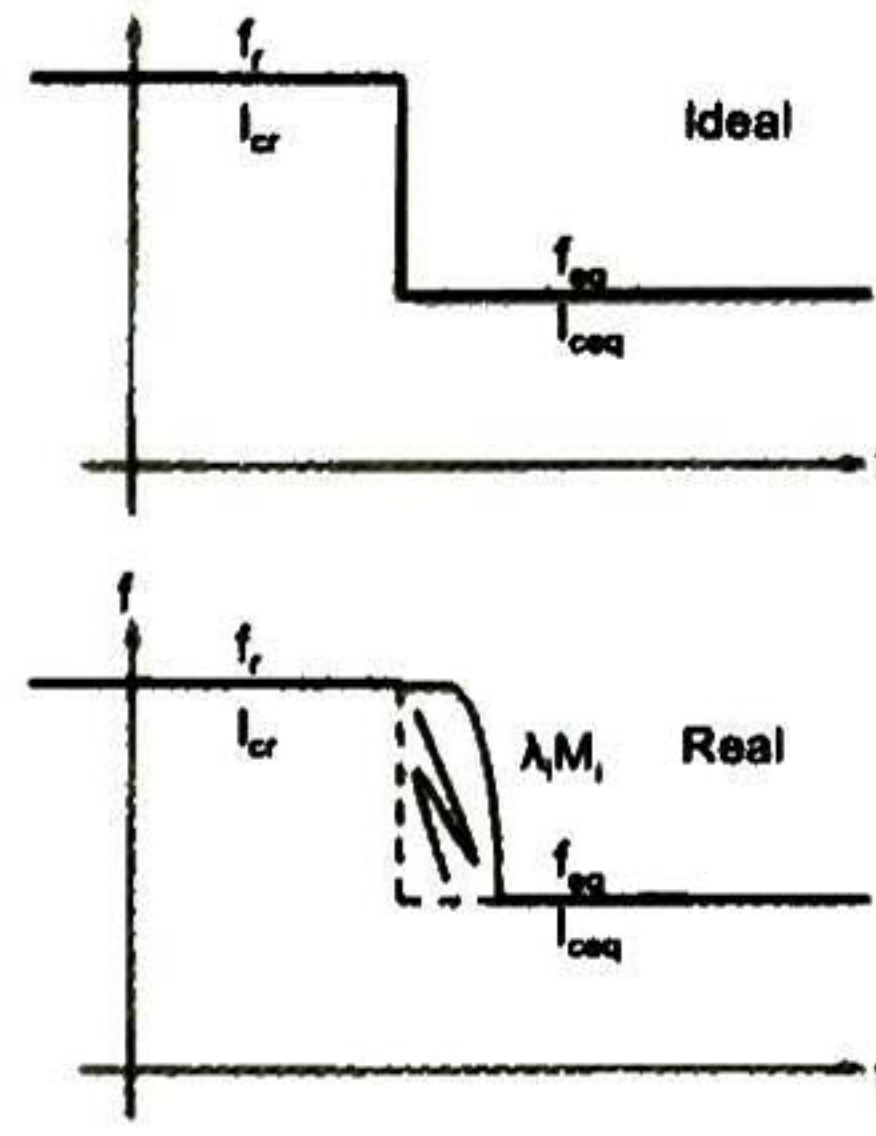


FIGURA 4.12: Comparación de la respuesta ideal contra la respuesta real se la señal de control.

Para alcanzar un marcado de sustratos requerido necesitamos asegurar que esto puede lograrse cumpliendo la cinética de Michaelis-Menten en punto de saturación a lo largo de toda la trayectoria. Esto se debe a que esta cinética es la que está modelada en nuestro modelo metabólico, de otra forma pueden ocurrir comportamientos inesperados. El siguiente lema muestra que el marcado puede moverse en un camino lineal desde el marcado de sustratos inicial \mathbf{m}_{S_0} al requerido \mathbf{m}_{S_r} tal que $\mathbf{m} \in \text{int}(RS_M(N, \mathbf{m}_0)) \forall \mathbf{m}$ a lo largo de la trayectoria del marcado fijando un flujo requerido \mathbf{f}_r .

Lema 4.5. *Sea $M = (N, \lambda, \mathbf{m}_0)$ un modelo metabólico genéticamente controlado que es vivo y acotado y sea \mathbf{m}_{S_r} un marcado de sustratos requerido. Entonces existe un flujo $\mathbf{f}(\tau)$ capaz de llevar cualquier marcado $\mathbf{m}_S(0)$ a $\mathbf{m}_S(\tau_f) = \mathbf{m}_{S_r}$ tal que $\mathbf{m}(\tau) \in \text{int}(RS_M(N, \mathbf{m}_0)) \forall \tau$.*

Prueba 8. Si el sistema es vivo y acotado entonces existe una solución positiva realizable σ_r tal que

$$\mathbf{m}_r = \mathbf{m}_0 + \mathbf{C}\sigma_r = \mathbf{m}_0 + \mathbf{C}(\sigma_{\text{inv}} + \sigma_N) \quad (4.7)$$

donde $\mathbf{m}_r = [\mathbf{m}_{S_r} \ \mathbf{m}_{E_r}]^T \in \text{int}(RS_M(N, \mathbf{m}_0))$, $\mathbf{C}\sigma_{\text{inv}} = \mathbf{0}$, $\sigma_{\text{inv}} > \mathbf{0}$ y $\sigma_N > \mathbf{0}$ no incluye invariantes de \mathbf{C} .

Ahora, podemos construir una función $\sigma(\tau) = (\mathbf{f}_{\text{inv}} + \mathbf{f}_N)\tau$ tal que $\sigma(\tau_f) = \sigma_r$ para algún tiempo $\tau_f > 0$, $\mathbf{C}\mathbf{f}_{\text{inv}} = \mathbf{0}$, $\mathbf{f}_{\text{inv}} > \mathbf{0}$, $\mathbf{m}_E(\tau) = \mathbf{m}_E(0)$ para $\tau = (0, \tau_f)$ y $\mathbf{C}\mathbf{f}_N = \alpha(\mathbf{m}_r - \mathbf{m}_0)$ con $\alpha \in \mathbb{R}^+$. Escogiendo $\mathbf{f}_r(\tau) = \dot{\sigma}(\tau)$ como el flujo de la ecuación de estado, tenemos

$$\int_0^{\tau_f} \mathbf{C}\mathbf{f}_r(\tau) d\tau = \mathbf{m}_0 + \mathbf{C}\sigma_r = \mathbf{m}_r$$

Además, como Λ es una matriz de rango pleno entonces existe algún marcado $\mathbf{m}_E = \mathbf{m}_{E_r} > \mathbf{0}$ tal que $\Lambda\mathbf{m}_{E_r} = \mathbf{f}_r$. De (4.5) podemos usar I_{c_i} tal que cada $m_{Eeq_i} = m_{E_r_i}$ para algún

\mathbf{m}_{E_r} tal que $\text{máx}(\mathbf{m}_{E_r}) \leq \text{mín}(\mathbf{m}_{E_{\text{max}}})$. Como $\mathbf{m}(\tau) = \mathbf{m}_0 + \mathbf{C}\sigma(\tau)$ es una función lineal entonces $\mathbf{m}(\tau) \in \text{int}(RS_M(N, \mathbf{m}_0)) \forall \tau$.

Para resolver el *PRGM* nos podemos referir al Lema 4.3 y Lema 4.5 y hacer uso del siguiente esquema de control:

$$\mathbf{f} = \begin{cases} \mathbf{f}_r & \text{if } \int_0^\tau \mathbf{C}\mathbf{f}(\tau) d\tau < \sigma_r \\ \mathbf{f}_{\text{eq}} & \text{otro caso} \end{cases} \quad (4.8)$$

donde $\mathbf{m}_r = \mathbf{m}_0 + \mathbf{C}\sigma_r$. Sin embargo, debido a la dinámica del módulo de control genético, no podemos forzar \mathbf{f}_r y \mathbf{f}_{eq} instantáneamente ya que ocurre una respuesta transitoria en la evolución del flujo inicial \mathbf{f}_0 al flujo requerido \mathbf{f}_r y también de \mathbf{f}_r al flujo de equilibrio \mathbf{f}_{eq} .

4.3.3.1 Transitorio $\mathbf{f}_0 \rightarrow \mathbf{f}_r$.

De la ecuación de estados tenemos $\mathbf{f}_0 = \Lambda \mathbf{m}_{E_0}$, donde $\mathbf{m}_{E_0} = \mathbf{m}_E(0)$, and $\mathbf{f}_r = \Lambda \mathbf{m}_{E_r}$. De (4.5) podemos usar $\mathbf{I}_c = \mathbf{I}_r$ tal que el control force $\mathbf{f} = \mathbf{f}_r$. El transitorio será descrito por la solución de (4.4):

$$m_{E_i}(\tau) = \frac{\lambda_{i,1}}{\lambda_{i,2}} I_{c_i} m_{G_i} (1 - e^{-\lambda_{i,2}\tau}) + m_{E_i}(\tau_0) e^{-\lambda_{i,2}\tau} \quad (4.9)$$

donde τ_0 es el instante en que I_{c_i} es aplicado. Nótese que si $I_{c_i} = I_{r_i}$ entonces $\lim_{\tau \rightarrow \infty} m_{E_i}(\tau) = m_{E_{r_i}}$. Así, el marcado se sale de la trayectoria recta mientras el transitorio ocurre y hasta que \mathbf{f}_r es alcanzado. Por esto, es necesario asegurar que este movimiento transitorio no lleve al sistema fuera de $\text{int}(RS_M(N, \mathbf{m}_0))$. La *materia acumulada* M_i durante el transitorio $\Lambda \mathbf{m}_{E_0} = \mathbf{f}_0 \rightarrow \mathbf{f}_r$ se obtiene de

$$M_i(\tau) = \frac{\lambda_{i,1}}{\lambda_{i,2}} I_{r_i} m_{G_i} \left(-\frac{1}{\lambda_{i,2}} + \tau + \frac{1}{\lambda_{i,2}} e^{-\lambda_{i,2}\tau} \right) - \frac{m_{E_0 i}}{\lambda_{i,2}} e^{-\lambda_{i,2}\tau} + \frac{m_{E_0 i}}{\lambda_{i,2}} \quad (4.10)$$

Nótese que el estado estacionario de (4.18) se alcanza en 7 constantes de tiempo, i.e., $\tau = \tau_s = 7/\lambda_{i,2}$. Así, la materia acumulada de sustrato consumida por la transición t_i durante el transitorio $\mathbf{f}_0 \rightarrow \mathbf{f}_r$ es $\lambda_i M_i$. Con esto, para mantener al sistema dentro de la cinética de Michaelis-Menten es necesario que el marcado de sustratos sea mayor al marcado de enzimas en todo tiempo, i.e., la siguiente consideración debe satisfacerse.

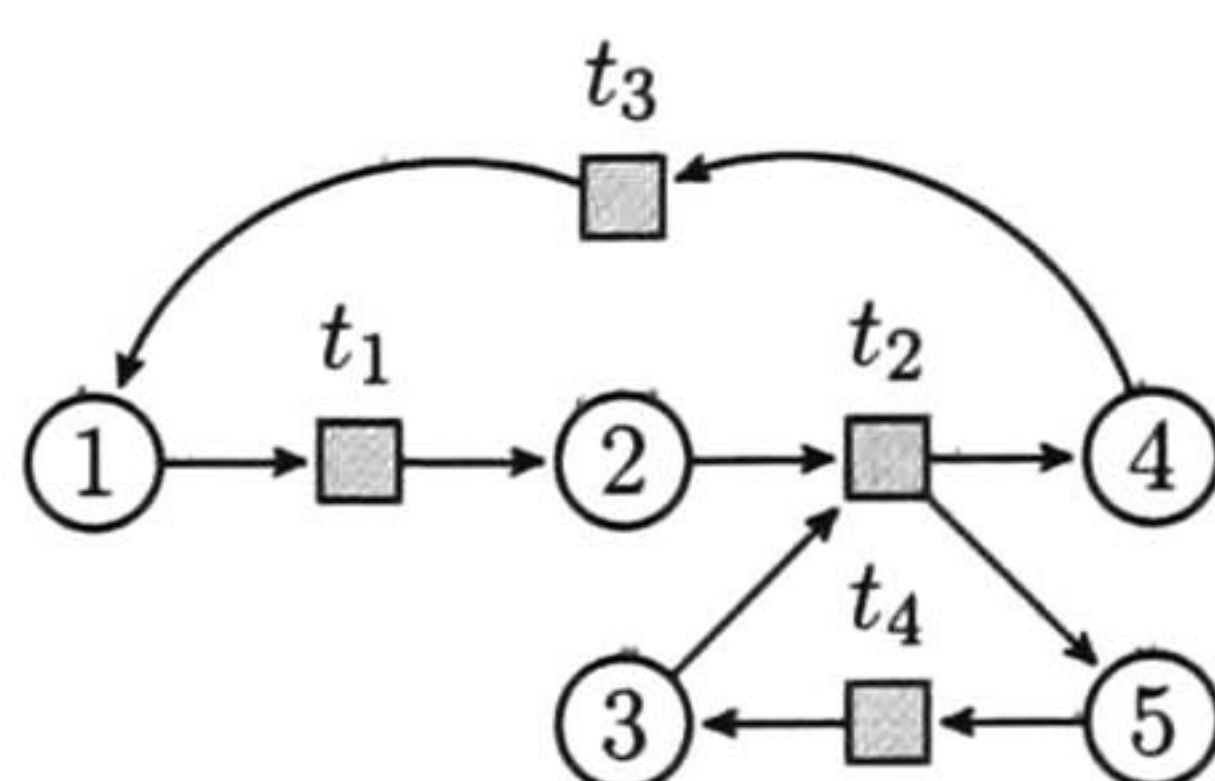


FIGURA 4.13: Red para el ejemplo de control genético.

Condición 4.1. $\forall i \text{ mín}(m_{S_0}[\bullet t_i]) - \lambda_i M_i \gg m_{E_i}$.

En términos coloquiales, la condición previa significa que el consumo del sustrato debe estar acotado durante el transitorio para poder satisfacer $m_{S_i} \gg m_{E_i}$, i.e. para permanecer dentro de $\text{int}(RS_M(N, \mathbf{m}_0))$.

El transitorio $\mathbf{f}_r \rightarrow \mathbf{f}_{eq}$ se considerará dentro de la ley de control propuesta.

4.3.3.2 Ley de Control

Teorema 4.6. *Sea $M = (N, \lambda, \mathbf{m}_0)$ un modelo metabólico genéticamente controlado que es vivo y acotado y satisface la Condición 4.1. Entonces existe una ley de control capaz de llevar un marcado de sustratos inicial \mathbf{m}_{S_0} a uno requerido \mathbf{m}_{S_r} satisfaciendo $m \in \text{int}(RS_M(N, \mathbf{m}_0))$ para todo \mathbf{m} a lo largo de la trayectoria.*

Prueba 9. Extendemos las RPF con en [5] agregando un lugar de salida p_{a_i} a cada transición t_i , el marcado $\mathbf{m}_a = \mathbf{m}[p_a]$ es tal que $m_{a_i} = \int f_i d\tau = \sigma(\tau)$ y $\mathbf{m}(\tau) = \mathbf{m}_0 + \mathbf{C}\sigma(\tau)$. Proponemos la siguiente ley de control:

$$I_{c_i} = \begin{cases} I_{r_i} & \text{si } m_{a_i} - \text{mín}(\mathbf{m}_a) < \sigma_{N_i} - (\lambda_i M_i - \tau_s f_{eq_i}) \\ I_{ceq_i} & \text{de otro modo} \end{cases} \quad (4.11)$$

donde $0 < I_{r_i} \leq 1$ es tal que $\lambda_{i,1} m_{G_i} I_{r_i} = \lambda_{i,2} m_{E_{r_i}}$, $\Lambda \mathbf{m}_{E_r} = \mathbf{f}_r$ como en el Lema 4.5, $\lambda_{i,1} m_{G_i} I_{ceq_i} = \lambda_{i,2} m_{E_{eq_i}}$, $\Lambda \mathbf{m}_{E_{eq}} = \mathbf{f}_{eq}$ como en el Lema 4.3, $\forall i f_{r_i} \geq f_{eq_i}$, σ_N satisface (4.7) y $\lambda_i M_i$ es la materia acumulada durante el transitorio $\mathbf{f}_r \rightarrow \mathbf{f}_{eq}$ la cual es calculada con (4.19) usando I_{ceq_i} en vez de I_{r_i} y $\mathbf{m}_E(\tau)$ en vez de \mathbf{m}_{E_0} .

La convergencia de la ley de control (4.11) puede demostrarse de igual manera que en el Teorema 1 de [5]. Como la Condición 4.1 se mantiene, entonces $\mathbf{m} \in \text{int}(RS_M(N, \mathbf{m}_0))$ para todo \mathbf{m} a lo largo de toda la trayectoria usando (4.11).

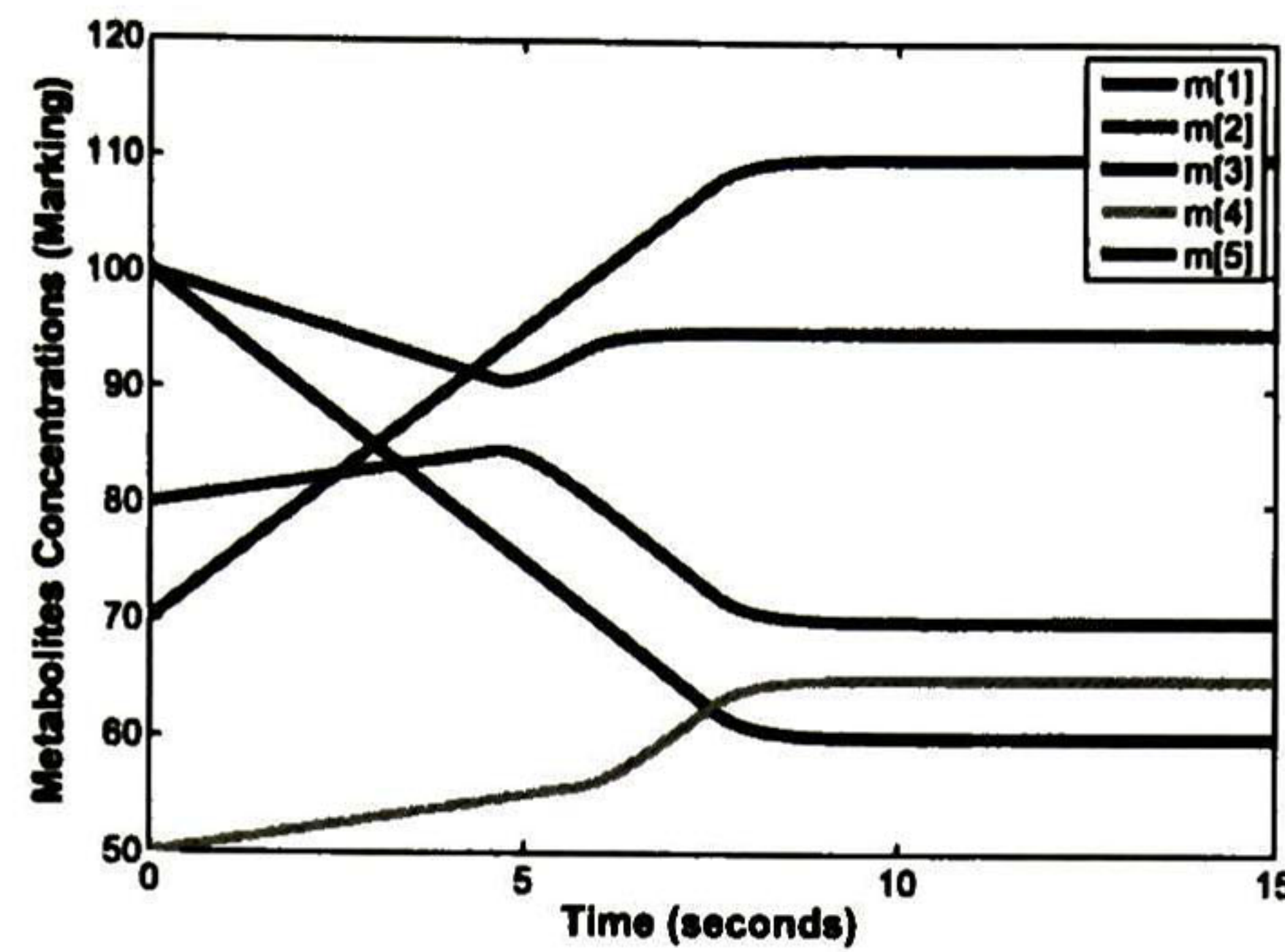


FIGURA 4.14: Evolución del marcado para el ejemplo de topología de control genético.

□

Nótese que \mathbf{f}_r asegura que $\mathbf{m}(\tau) \in \text{int}(RS_M(N, \mathbf{m}_0))$ para todo τ . Este control supone que el flujo inicial $\mathbf{f}(0) = \mathbf{f}_0 = \mathbf{f}_r$. Sin pérdida de generalidad, dado cualquier \mathbf{f}_0 , el transitorio dinámico $\mathbf{f}_0 \rightarrow \mathbf{f}_r$ será compensado por (4.11) porque estamos forzando $\mathbf{m}_a(\tau_f) = \sigma_N + \sigma_{\text{inv}} = \sigma_r$, satisfaciendo (4.7).

Ejemplo 4.4. Sea la RPF de la Fig. 4.13 un modelo del metaboloma $(N, \lambda, \mathbf{m}_0)$ con $\Lambda = \text{diag}(2, 3, 4, 1)$ y $\mathbf{m}_0 = [\mathbf{m}_S(0) \quad \mathbf{m}_E(0)]^T$ con $\mathbf{m}_S(0) = [100 \quad 80 \quad 100 \quad 50 \quad 70]^T$ y $\mathbf{m}_E(0) = [5 \quad 3 \quad 2 \quad 4]^T$. Ahora, sea $\mathbf{m}_{Sr} = [95 \quad 70 \quad 60 \quad 65 \quad 110]^T$ el marcado de sustratos requerido. Hacemos la extensión del sistema con el procedimiento presentado en [5]. Necesitamos la solución σ_N de (4.7), la cual es:

$$\sigma_N = [30 \quad 40 \quad 25 \quad 0]^T$$

Usando la topología de control genético podemos aplicar (4.11) al sistema. La evolución de las concentraciones de metabolitos se muestra en Fig. 4.14.

4.4 Control Exógeno del Metaboloma

4.4.1 Inhibidores y Control Metabólico con Fármacos

Un inhibidor enzimático es una molécula con la capacidad de enlazarse a una enzima, ya sea en su sitio catalítico o en un sitio activo diferente del catalítico. Cuando el inhibidor

se enlaza a una enzima específica, su sustrato particular queda imposibilitado de entrar al sitio activo, dificultando la habilidad de la enzima de catalizar su reacción.

Muchos medicamentos son inhibidores enzimáticos, su descubrimiento y mejoramiento es un área activa de investigación en bioquímica y farmacología.

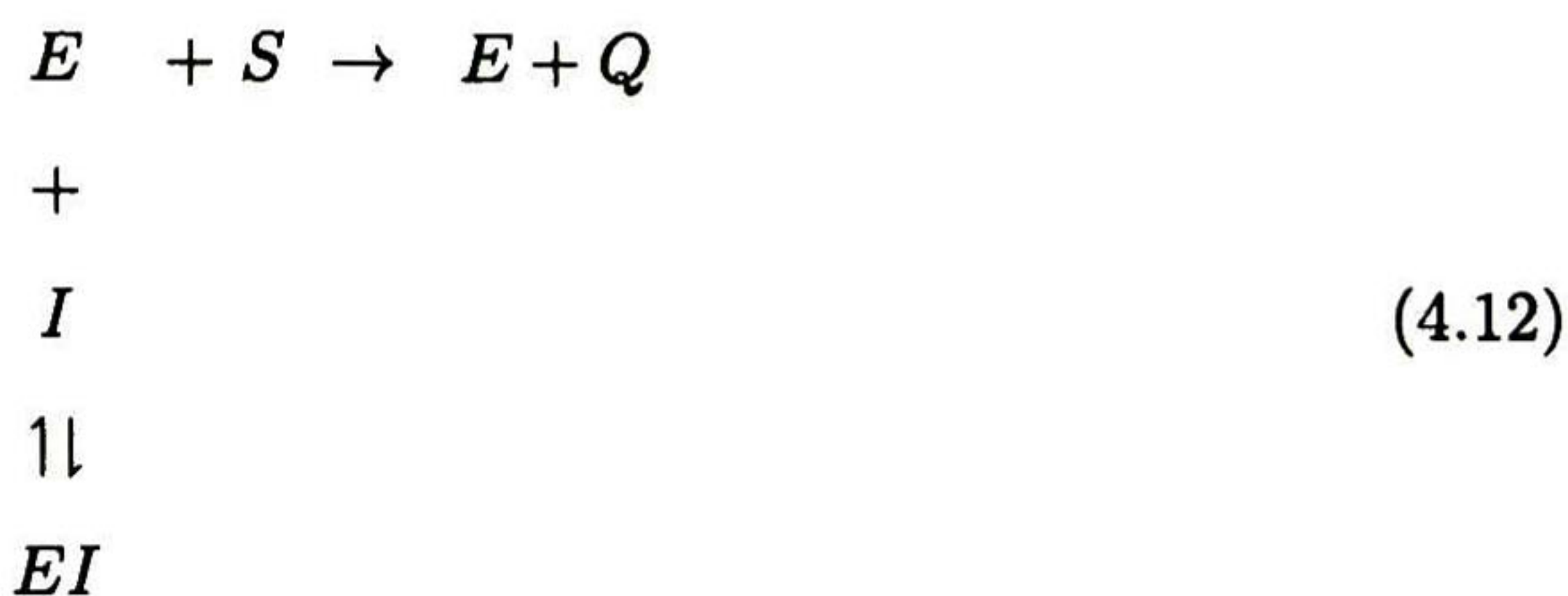
El enlace de inhibidores puede ser reversible o irreversible. En nuestro caso de estudio sólo consideramos inhibidores reversibles.

Los inhibidores enzimáticos también se dan naturalmente y están involucrados en la regulación del metabolismo. Por ejemplo, las enzimas en una ruta metabólica pueden ser inhibidas por productos anteriores a ellas que están dentro de la misma ruta.

Respecto a la relación de la cinética enzimática y la inhibición reversible, podemos considerar dos tipos:

- Inhibidores *Competitivos*. Se enlazan al sitio catalítico; así, la estructura de estos inhibidores y la de los sustratos son con frecuencia similares. Como la enzima se enlaza, ya sea al inhibidor o al sustrato en el mismo sitio de la reacción, la inhibición depende de la proporción entre las concentraciones de sustrato e inhibidor.
- Inhibidores *Mixtos*. Se enlazan a un sitio activo de la enzima diferente del sitio catalítico del sustrato. Esto puede afectar de dos maneras distintas: Los inhibidores *alostéricos*, que cuando se enlazan inducen a la enzima a un cambio tridimensional que cierra el sitio catalítico. Los inhibidores *No-Competitivos* afectan la habilidad catalizadora sin alterar el enlace de sustrato.

Como los inhibidores mixtos no se enlazan al sitio catalítico, el efecto de la inhibición depende únicamente de la concentración de inhibidor. A continuación se presenta el esquema de una reacción con inhibidor mixto:



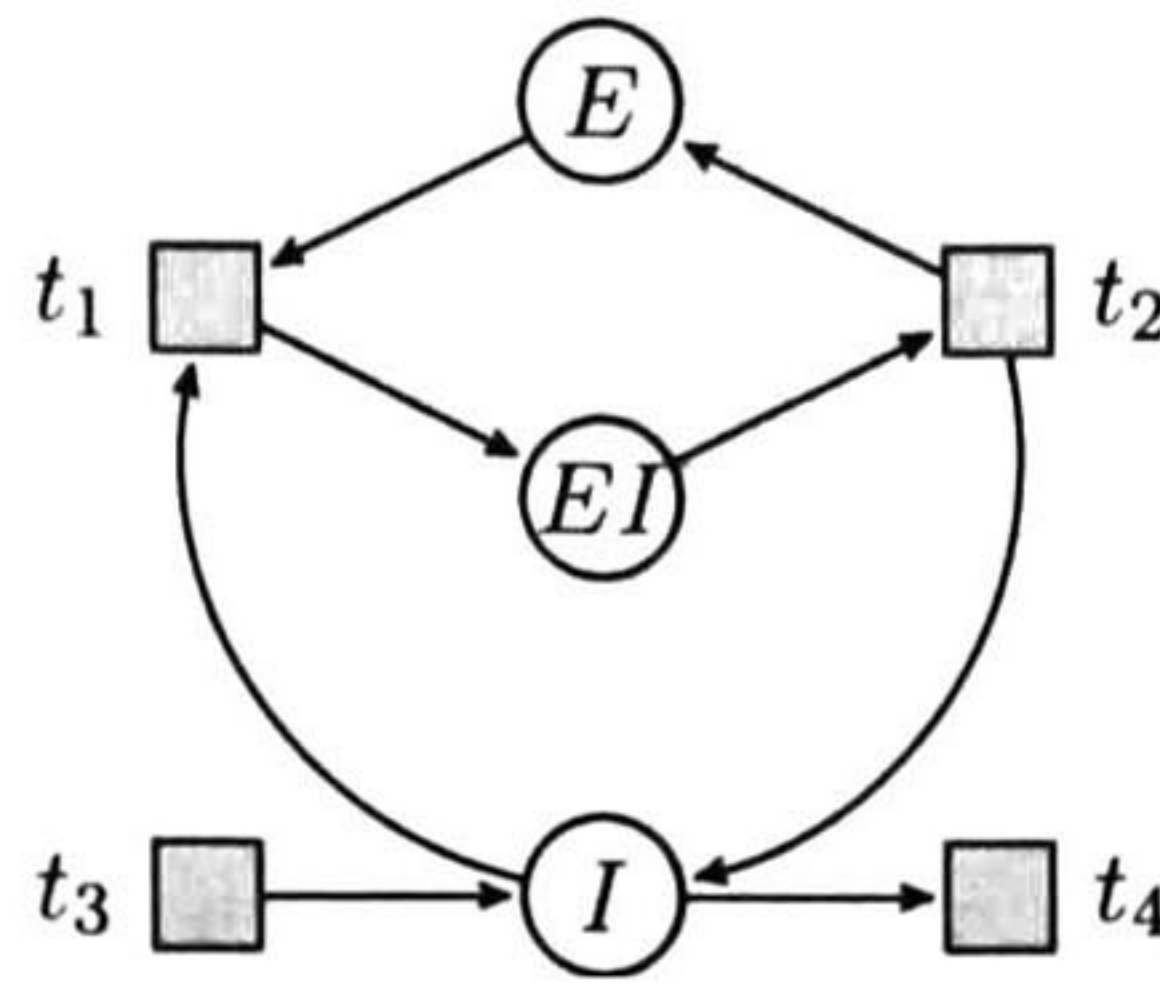


FIGURA 4.15: Topología de control inhibidor.

4.4.2 Topología de Control Inhibidor

Definición 4.7. El módulo de control inhibidor es la RPF mostrada en Fig. 4.15 donde $m_1 = \mathbf{m}[E]$ representa la concentración de enzima, $m_2 = \mathbf{m}[EI]$ representa la concentración del compuesto enzima-inhibidor, $m_3 = \mathbf{m}[I]$ representa la concentración del inhibidor, la transición t_1 es no-controllable y representa la asociación enzima-inhibidor, la transición t_2 es no-controlable y representa la disociación enzima-inhibidor. La transición no temporizada t_3 es controlable y representa la adición de inhibidor y la transición no temporizada t_4 es controlable y representa la sustración de inhibidor.

Como t_3 y t_4 son instantáneas, la ecuación de estados del módulo inhibidor queda:

$$\dot{\mathbf{m}} = \begin{bmatrix} 0 & \lambda_2 & -\lambda_1 \\ 0 & -\lambda_2 & \lambda_1 \\ 0 & \lambda_2 & -\lambda_1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} m_1 \\ m_2 \\ m_3 \end{bmatrix} \quad (4.13)$$

Los puntos de equilibrio del módulo inhibidor están definidos por:

$$\text{kernel}(\mathbf{CA}\Pi) = \text{span} \left\{ \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} 0 \\ \frac{\lambda_1}{\lambda_2} \\ 1 \end{bmatrix} \right\}$$

Así, podemos construir un punto de equilibrio tal que $\mathbf{m}_{eq} = [1 \ 0 \ 0]^T m_{1eq} + [0 \ \frac{\lambda_1}{\lambda_2} \ 1]^T m_{3eq}$

y $m_{3eq} \leq m_{1eq}$. Obtenemos:

$$\mathbf{m}_{eq} = \begin{bmatrix} m_{1eq} \\ \frac{\lambda_1}{\lambda_2} m_{3eq} \\ m_{3eq} \end{bmatrix} \quad (4.14)$$

Además, el módulo inhibidor tiene dos P-invariantes, $P_{inv1} = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 0 \end{bmatrix}$ y $P_{inv2} = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 1 \end{bmatrix}$ con $B_{12} = m_1 + m_2$ y $B_{23} = m_2 + m_3$ como su P-cota respectivamente. De B_{12} y (4.14) tenemos:

$$B_{12} = m_1 + m_2 = m_{1eq} + \frac{\lambda_1}{\lambda_2} m_{3eq}$$

Nótese que B_{12} está fijado por la cantidad total de enzima en la red, enlazada o no. Para fijar la concentración de enzima requerida $m_1 = m_{1req}$ podemos escoger m_3 de:

$$m_3 = m_{3eq} = \frac{\lambda_2}{\lambda_1} (B_{12} - m_{1req}) \quad (4.15)$$

Similarmente, B_{23} es determinado por la cantidad total de inhibidor en la red. Una vez fijado $m_1 = m_{1req}$ y calculado m_3 de (4.15), podemos calcular la cantidad total de inhibidor necesario de:

$$B_{23r} = m_{2r} + m_{3r} = \frac{\lambda_1}{\lambda_2} m_{3eq} + m_{3eq} = \left(\frac{\lambda_1}{\lambda_2} + 1 \right) m_{3eq} \quad (4.16)$$

La cantidad total de inhibidor B_{23} puede regularse con el disparo de las transiciones t_3 y t_4 , las cuales son las únicas controlables en la red.

Para controlar el flujo en un modelo metabólico podemos unir un módulo de control inhibidor a cada módulo elemental. De esta manera obtenemos un **modelo metabólico controlado con inhibidor**.

4.4.3 Control Exógeno del Metaboloma con RPF

Definición 4.8. Sea (N, \mathbf{m}_0) un modelo del metaboloma controlado con inhibidor y $\mathbf{m} = [m_S \quad m_E]$ su marcado. Entonces el **Problema de Regulación por Inhibidor**

del Metaboloma (*PRIM*) trata con el cálculo de una ley de control $I_c(\tau)$ que lleve al sistema de un marcado de sustrato inicial $m_S(0)$ al marcado de sustrato requerido $m_{Sr}(\tau_f) = m_{Sr}$ cumpliendo $m(\tau) \in \text{int}(RS_M(N, m_0))$ para $\tau = (0, \tau_f)$ y $m_S(\tau) = m_{Sr}$ para $\tau > \tau_f$.

Al igual que para el control genético, tenemos que asegurar que es posible ir de un marcado de sustrato inicial $m_S(0)$ a uno requerido $m_{Sr}(\tau_f)$ cumpliendo la cinética de Michaelis-Menten en toda la trayectoria.

Lema 4.9. *Sea $M = (N, \lambda, m_0)$ un modelo del metaboloma controlado con inhibidor, siendo M viva y acotada, y sea m_{Sr} un marcado requerido de sustratos. Entonces existe un flujo $f(\tau)$ que lleva de $m_S(0)$ a $m_S(\tau_f) = m_{Sr}$ tal que $m(\tau) \in \text{int}(RS_M(N, m_0)) \forall \tau$.*

Prueba 10. La demostración es similar a la del Lema 4.5.

□

También, al igual que para el caso del control genético, en los transitorios habrán retrasos que hay que tomar en cuenta antes de poder usar el Esquema 4.8.

4.4.3.1 Transitorio $f_0 \rightarrow f_r$.

De la ecuación de estados tenemos $f_0 = \Lambda m_{E0}$, donde $m_{E0} = m_E(0)$, y $f_r = \Lambda m_{Er}$. Usando (4.16) podemos forzar $f = f_r$. El transitorio estará descrito por la solución de (4.13):

$$m_1(\tau) = m_1(0) + (m_3(0)\lambda_1 - m_2(0)\lambda_2) \left(\frac{e^{-\tau(\lambda_1 + \lambda_2)} - 1}{\lambda_1 + \lambda_2} \right)$$

Como $f_i = \lambda_i m_1$, entonces

$$M_i = m_1(0)\tau_s + (m_2(0)\lambda_{i,2} - m_3(0)\lambda_{i,1}) \left(\frac{\tau_s}{\lambda_{i,1} + \lambda_{i,2}} + \frac{e^{-\tau_s(\lambda_{i,1} + \lambda_{i,2})} - 1}{\lambda_{i,1}^2 + 2\lambda_{i,1}\lambda_{i,2} + \lambda_{i,2}^2} \right)$$

Si escogemos $\tau_s = 7/(\lambda_{i,1} + \lambda_{i,2})$ entonces M_i representa la materia acumulada durante el transitorio.

Así, proponemos la siguiente estrategia de control para la topología de control inhibidor:

$$B_{23_i} = \begin{cases} B_{23_{r_i}} & \text{si } m_{a_i} - \min(\mathbf{m}_a) < \sigma_{N_i} - (\lambda_i M_i - \tau_s f_{eq}) \\ B_{23_{eq_i}} & \text{de otro modo} \end{cases} \quad (4.17)$$

donde m_{a_i} es el marcado de los lugares agregados $p_a[i]$, σ_N satisface (4.7) y $\lambda_i M_i = \int_0^{\tau_s} f_i d\tau$.

$$m_{E_i}(\tau) = \frac{\lambda_{i,1}}{\lambda_{i,2}} I_{c_i} m_{G_i} (1 - e^{-\lambda_{i,2}\tau}) + m_{E_i}(\tau_0) e^{-\lambda_{i,2}\tau} \quad (4.18)$$

donde τ_0 es el instante cuando I_{c_i} es aplicado. Nótese que si $I_{c_i} = I_{r_i}$ entonces $\lim_{\tau \rightarrow \infty} m_{E_i}(\tau) = m_{E_{r_i}}$. Así, el marcado sale de la trayectoria lineal mientras el transitorio está ocurriendo y hasta que \mathbf{f}_r es alcanzado. Es por esto que es necesario asegurar que el comportamiento del transitorio no lleve al sistema fuera de $\text{int}(RS_M(N, m_0))$. La materia acumulada durante el transitorio $[\Lambda \mathbf{m}_{E_0}]_i = f_{0_i} \rightarrow f_{r_i}$ se obtiene de

$$M_i(\tau) = \frac{\lambda_{i,1}}{\lambda_{i,2}} I_{r_i} m_{G_i} \left(-\frac{1}{\lambda_{i,2}} + \tau + \frac{1}{\lambda_{i,2}} e^{-\lambda_{i,2}\tau} \right) - \frac{m_{E_0_i}}{\lambda_{i,2}} e^{-\lambda_{i,2}\tau} + \frac{m_{E_0_i}}{\lambda_{i,2}} \quad (4.19)$$

Nótese que el estado estacionario de (4.18) se alcanza en 7 constantes de tiempo, i.e. $\tau = \tau_s = 7/\lambda_{i,2}$. Así, el sustrato consumido por la transición de reacción t_i durante el transitorio $\mathbf{f}_0 \rightarrow \mathbf{f}_r$ es $\lambda_i M_i$.

El transitorio $\mathbf{f}_r \rightarrow \mathbf{f}_{eq}$ se considerará dentro de la ley de control propuesta en la siguiente sección.

4.4.3.2 Ley de Control

Teorema 4.10. *Sea $M = (N, \lambda, \mathbf{m}_0)$ un modelo del metaboloma controlado por inhibidor que es vivo y acotado, y que además cumple la Condición 4.1. Entonces existe una ley de control que lleva de un marcado de sustratos inicial \mathbf{m}_{S_0} al requerido \mathbf{m}_{S_r} cumpliendo $m \in \text{int}(RS_M(N, \mathbf{m}_0))$ para todo \mathbf{m} a lo largo de la trayectoria.*

Prueba 11. Extendemos la RPF como en [5], agregando un lugar de salida p_{a_i} a cada transición t_i , el marcado $\mathbf{m}_a = \mathbf{m}[p_a]$ es tal que $m_{a_i} = \int f_i d\tau = \sigma(\tau)$ y $\mathbf{m}(\tau) =$

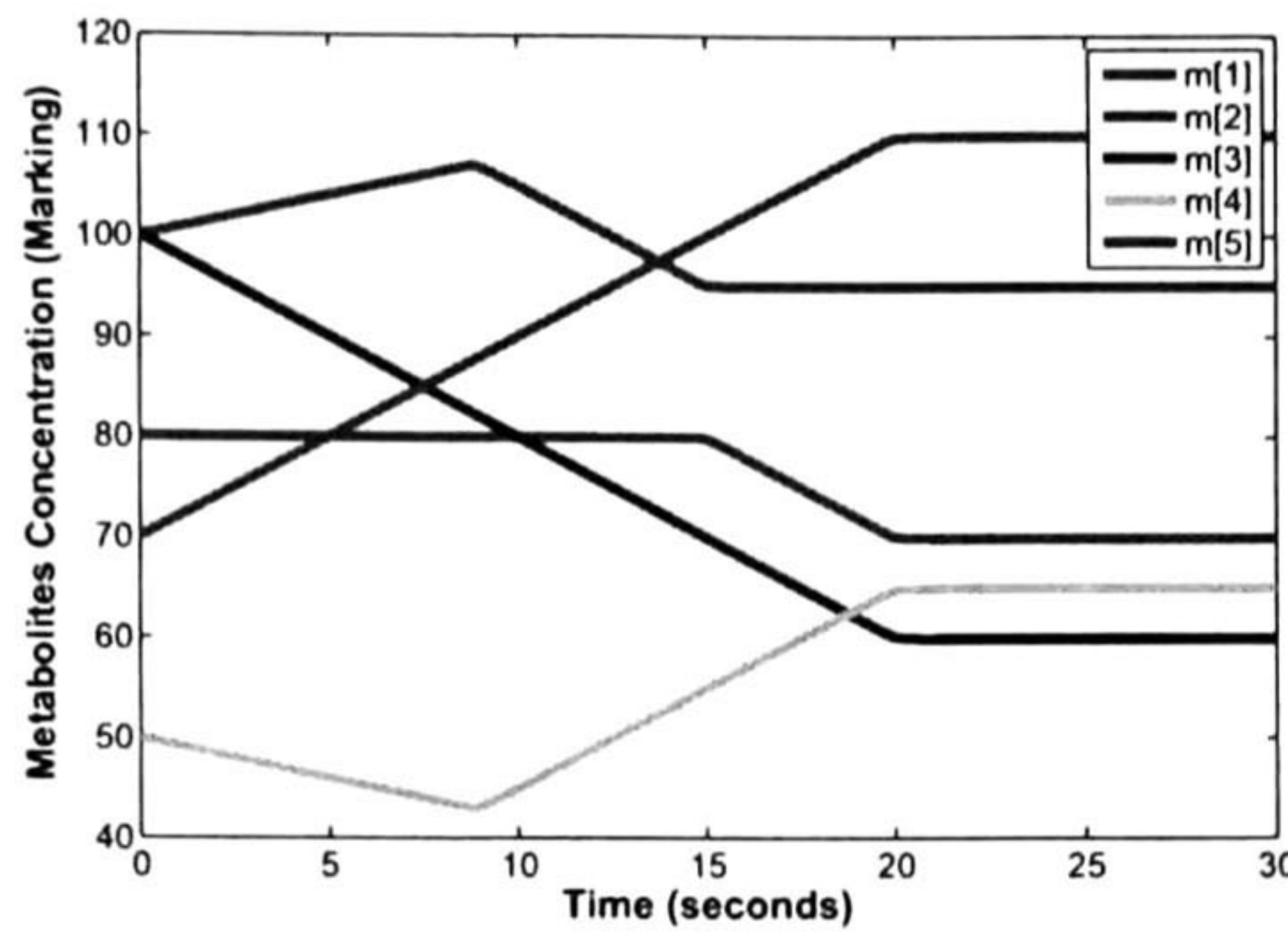


FIGURA 4.16: Evolución del marcado aplicando la topología de control inhibitor.

$\mathbf{m}_0 + \mathbf{C}\sigma(\tau)$. Proponemos la siguiente ley de control:

$$I_{c_i} = \begin{cases} I_{r_i} & \text{si } m_{a_i} - \text{mín}(m_a) < \sigma_{N_i} - (\lambda_i M_i - \tau_s f_{eq_i}) \\ I_{ceq_i} & \text{de otro modo} \end{cases} \quad (4.20)$$

donde $0 < I_{r_i} \leq 1$ es tal que $\lambda_{i,1} m_{G_i} I_{r_i} = \lambda_{i,2} m_{E_{r_i}}$, $\Lambda \mathbf{m}_{E_r} = \mathbf{f}_r$ como en el Lema 4.5, $\lambda_{i,1} m_{G_i} I_{ceq_i} = \lambda_{i,2} m_{E_{eq_i}}$, $\Lambda \mathbf{m}_{E_{eq}} = \mathbf{f}_{eq}$ como en el Lema 4.3, $\forall i f_{r_i} \geq f_{eq_i}$, σ_N satisface (4.7) y $\lambda_i M_i$ es la materia acumulada durante el transitorio $\mathbf{f}_r \rightarrow \mathbf{f}_{eq}$ calculada con (4.19) usando I_{ceq_i} en vez de I_{r_i} y $\mathbf{m}_E(\tau)$ en vez de \mathbf{m}_{E0} .

La convergencia de la ley de control (4.20) puede demostrarse como en el Teorema 1 de [5]. Como la Condición 4.1 se mantiene, entonces $\mathbf{m} \in \text{int}(RS_M(N, \mathbf{m}_0))$ para todo \mathbf{m} a lo largo de la trayectoria usando (4.20).

□

Ejemplo 4.5. Sea la RPF de la Fig. 4.13 un modelo del metaboloma controlado con inhibitor $(N, \lambda, \mathbf{m}_0)$ con $\Lambda = \text{diag}(2, 3, 4, 1)$ y $\mathbf{m}_0 = [\mathbf{m}_S(0) \quad \mathbf{m}_E(0)]^T$ con $\mathbf{m}_S(0) = [100 \quad 80 \quad 100 \quad 50 \quad 70]^T$ y $\mathbf{m}_E(0) = [3 \quad 2 \quad 1,7 \quad 4]^T$. Ahora, sea $\mathbf{m}_{Sr} = [95 \quad 70 \quad 60 \quad 65 \quad 110]^T$ un marcado requerido. Hacemos la extensión del sistema con el procedimiento presentado en [5]. Necesitamos la solución de σ_N de (4.7), la cual es:

$$\sigma_N = [30 \quad 40 \quad 25 \quad 0]^T$$

Usando la topología de control inhibitor podemos aplicar (4.17) al sistema. La evolución de las concentraciones de los metabolitos se muestra en la Fig. 4.16.

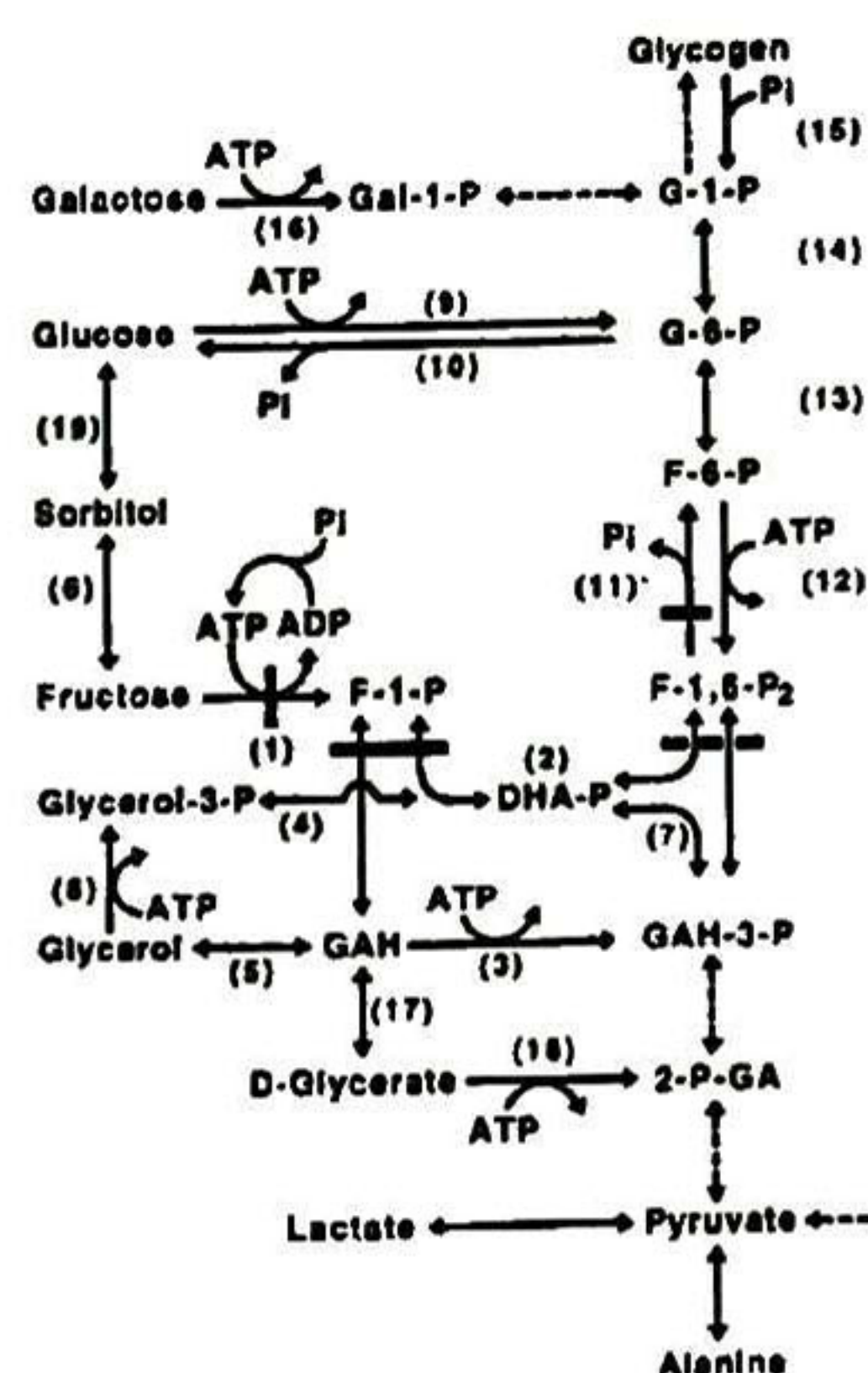


FIGURA 4.17: Ruta metabólica de la fructosa en el hígado.

4.5 Metabolismo de la Fructosa

La fructosa es el principal azúcar que se encuentra de forma natural en la miel y la fruta. Asimismo, la fructosa está unida a la glucosa en el azúcar común en proporciones iguales (50 %-50 %). La fructosa ingerida se metaboliza en el hígado para producir principalmente glucosa (aprox. 50 %) y cantidades menores de glucógeno (>17 %) y lactato (aprox. 25 %). La glucosa viaja a través del flujo sanguíneo hacia todos los tejidos, y las células se encargan de transformarla en energía [46].

No obstante, algunos estudios ([47],[48]) reflejan que las ingestas altas de fructosa pueden provocar alteraciones metabólicas. Estas alteraciones metabólicas pueden ser reguladas dependiendo de la genética y salud del hígado de la persona. Una de las alteraciones genéticas de mayor relevancia médica es la intolerancia hereditaria a la fructosa.

En la intolerancia hereditaria a la fructosa, las manifestaciones clínicas se presentan a edad temprana durante el proceso de ablactación una vez que se introducen fórmulas con azúcar, medicamentos con azúcar o frutas. Entre sus síntomas se manifiestan náuseas, vómitos, palidez, sudoración, temblor, letargia e incluso convulsiones provocados por la hipoglicemia. Si no se sospecha y no se suspende la fructosa, los pacientes (bebés) dejan de crecer a su ritmo regular, aparece hepatomegalia con aumento de bilirrubina y transaminasas, ictericia, sangramiento, edema y ascitis. Si se mantiene el consumo de fructosa presentan insuficiencia hepática y alteración de la función tubular proximal renal con proteinuria e hiperaminoaciduria. Se ha observado que los lactantes afectados en forma espontánea dejan de tolerar alimentos con azúcar y las madres los excluyen de

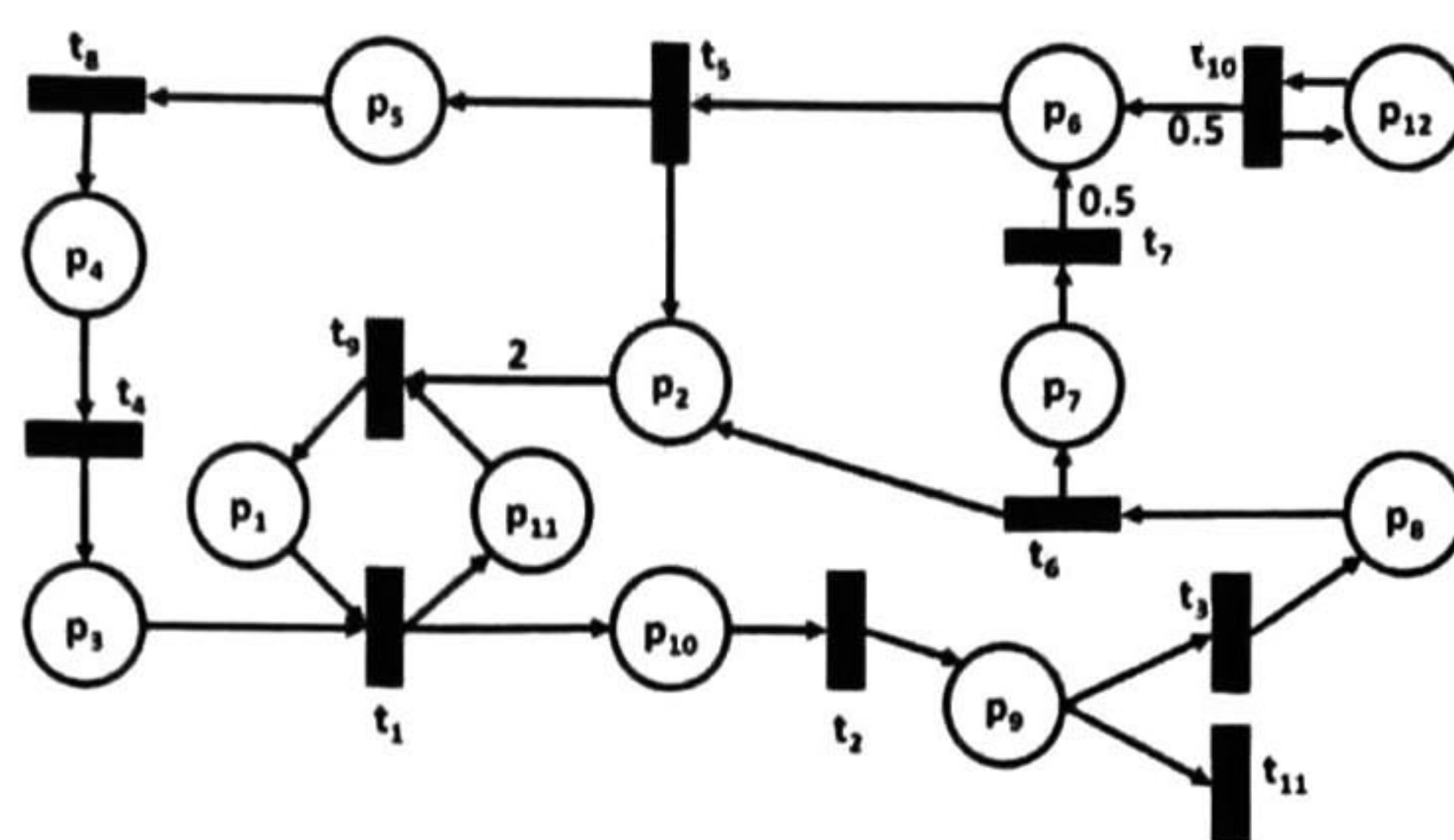


FIGURA 4.18: Modelo del metabolismo de la Fructosa en red de Petri.

la dieta. En niños mayores se puede producir una aversión por alimentos con fructosa, aunque esto puede ser interpretado como rasgos psicóticos. En estos casos el tratamiento consiste en eliminar de la dieta toda fuente de fructosa como la sacarosa, fructosa y sorbitol. En la mayoría de los casos el tratamiento precoz tiene excelente resultado. En la deficiencia de fructosa 1-6 difosfatasa, en la mitad de los casos, las manifestaciones ocurren desde las primeras horas con grave acidosis láctica e hipoglicemia. Se produce hiperventilación, disnea, taquicardia, apnea junto a irritabilidad o somnolencia, letargia y también puede conducir al coma y convulsiones. En la mitad de los casos, ante esta deficiencia se observa debilidad muscular y hepatomegalia. Estas alteraciones pueden ocurrir después de ingerir fructosa o sacarosa. El otro 50 % de los casos puede no presentar crisis en meses o años, y cuando ocurren están relacionadas con cuadros infecciosos. Es importante señalar que la hipoglicemia por sí sola puede dejar como secuela un retardo mental. A pesar de que los primeros episodios pueden ser fatales, la mayoría de los que sobreviven a las crisis tienen crecimiento y desarrollo intelectual normal.

Afortunadamente, existen tratamientos para prevenir hipoglicemias y evitar la neoglucogénesis. Uno de ellos consiste en proporcionar una dieta fraccionada, con ingesta elevada de carbohidratos compuestos (cereales integrales, verduras permitidas al dente) y especialmente almidón crudo (1.5 a 2.5 g/kg/da). El tratamiento a largo plazo consiste en mantener concentraciones de glucosa en plasma y suero entre los 70 y 120 mg/dL post prandial, evitar ayunos prolongados de 5 a 7 hrs y la acumulación de lípidos en el hígado. Los episodios agudos graves a través de la vida pueden ser fatales y requieren hospitalización y alimentación parenteral. Muchos niños con deficiencia de 1-6-difosfatasa que han sido diagnosticados y tratados adecuadamente, han tenido una evolución satisfactoria. Su crecimiento y desarrollo es normal, y con la edad aumenta la tolerancia al ayuno [49].

4.5.1 Modelado del ciclo de digestión de la Fructosa

En [50] se presenta un estudio experimental basado en espectroscopía de resonancia P-magnética (*P-MRS*) para realizar la estimación de concentraciones absolutas de ciertos compuestos con fósforo en el hígado. La validación de dicho estudio se hizo mediante la medición por P-MRS de ATP, fosfomonoesteres (PME) y fosfato inorgánico (Pi) en la adición intravenosa de un bolo (*bolus* en inglés) de fructosa en adultos sanos y en adultos con algún desorden relacionado con el metabolismo de la fructosa, para realizar comparaciones con las mediciones obtenidas químicamente.

Con el fin de mostrar el poder de las RPF para modelar sistemas bioquímicos reales, hemos utilizado el estudio mencionado para hacer una comparación con un modelo obtenido en redes de Petri. En Fig. 4.17 se muestra la ruta metabólica completa de la fructosa. Nosotros utilizamos tan sólo una porción de la red, ya que el estudio no especifica las concentraciones de todos los metabolitos, por lo que calcular todas las concentraciones iniciales y parámetros de reacción requeriría hacer un barrido en las soluciones posibles considerando las variables dependientes.

En Fig. 4.18 se muestra el modelo en redes de Petri de la ruta metabólica de la fructosa, pero en este caso la ruta ha sido reducida. En las siguientes tablas se muestra la relación entre los lugares/metabolitos y las transiciones/enzimas:

Lugar	Metabolito
p_1	ATP
p_2	Pi
p_3	Fructosa
p_4	Sorbitol
p_5	Glucosa
p_6	G-6-P
p_7	F-6-P
p_8	F1,6-P2
p_9	DHA-P
p_{10}	F-1-P
p_{11}	ADP
p_{12}	Artificial

Transición	No. de Enzima	Enzima
t_1	(1)	Fructokinasa
t_2	(2)	Fructoaldolasa
t_3	(2)	Fructoaldolasa
t_4	(6)	Sorbitol-dehidrogenasa
t_5	(10)	Glucosa 6-Fosfatasa
t_6	(11)	Fructosa 1,6-bifosfatasa
t_7	(13)	Fosfohexosa isomerasa
t_8	(19)	Aldosa reductasa
t_9	Artificial	Artificial
t_{10}	(14)	Fosfoglucomutosa
t_{11}	(7)	Triosa fosfato isomerasa

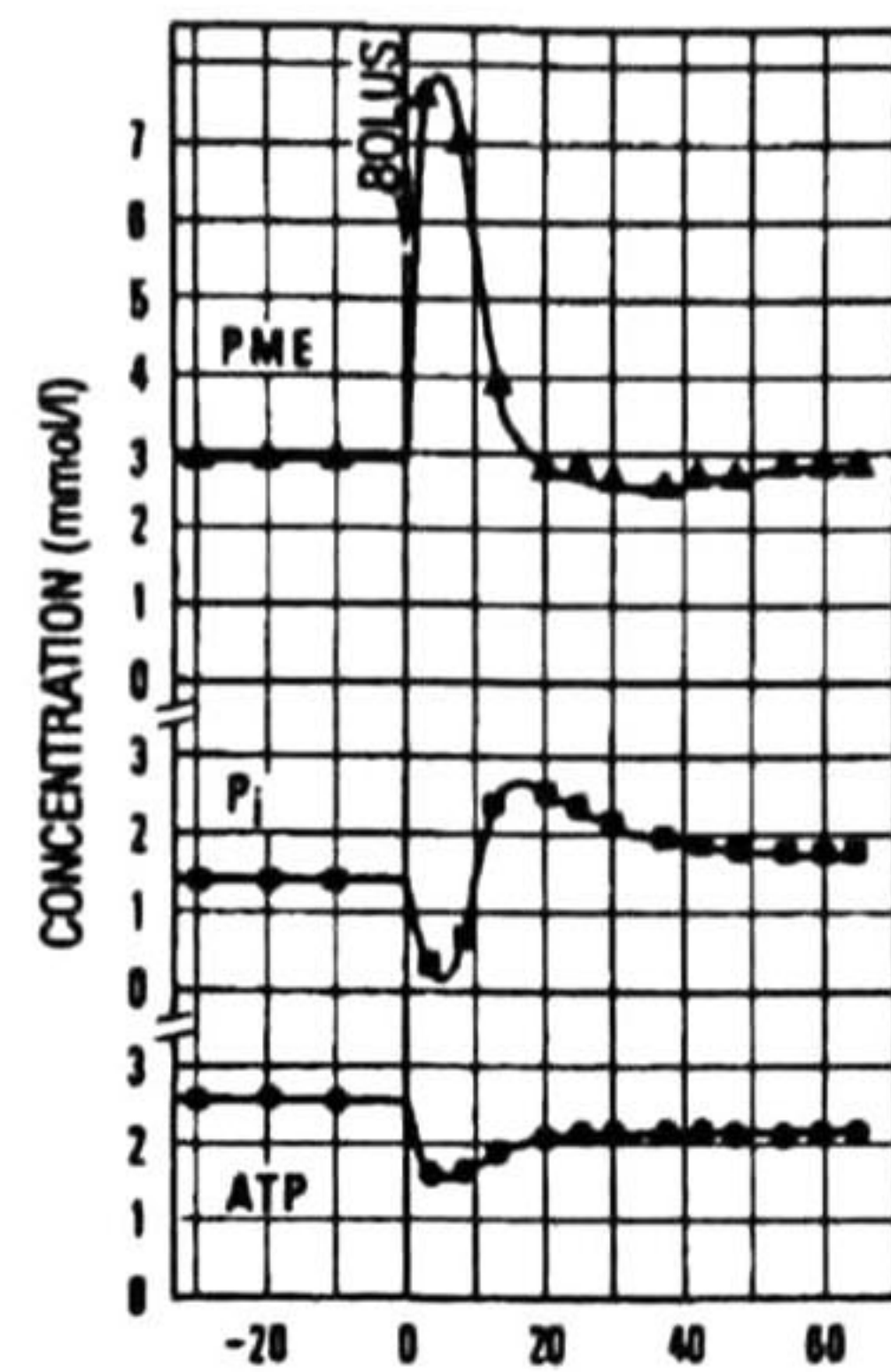


FIGURA 4.19: Datos obtenidos experimentalmente del metabolismo de la Fructosa de un hígado sano.

El lugar p_{12} y la transición t_9 son elementos artificiales que hemos agregado con el fin de representar la llegada de metabolitos externos al ciclo digestivo de la fructosa, que es lo que en Fig. 4.17 podemos ver como un flujo de entrada a G-6-P.

Del estudio en [50] únicamente conocemos las condiciones iniciales de PME, Pi y ATP. Es importante indicar que $[PME]=[F-1-P]+[F-6-P]$, por lo que desconocemos los valores exactos en cada uno de estos monofosfatos, debido a esto hemos tenido que proponerlos. Así, las concentraciones de metabolitos iniciales de interés fueron:

$$\begin{aligned}
 m_1(0) &= 2,7 \\
 m_2(0) &= 1,4 \\
 m_7(0) &= 1,5 \\
 m_{10}(0) &= 1,5
 \end{aligned}
 \tag{4.21}$$

donde $m_1 = [ATP]$, $m_2 = [Pi]$, $m_7 = [F - 6 - P]$ y $m_{10} = [F - 1 - P]$.

En lo que respecta a las velocidades de reacción, en la literatura sólo hemos conseguido las siguientes velocidades máximas:

$$\begin{aligned}
 \lambda_1 &= 10 \\
 \lambda_2 &= 2,5 \\
 \lambda_{11} &= 6,5
 \end{aligned}
 \tag{4.22}$$

donde λ_1, λ_2 y λ_{11} son las velocidades máximas de las reacciones (1), (2) y (11) en Fig. 4.17 respectivamente.

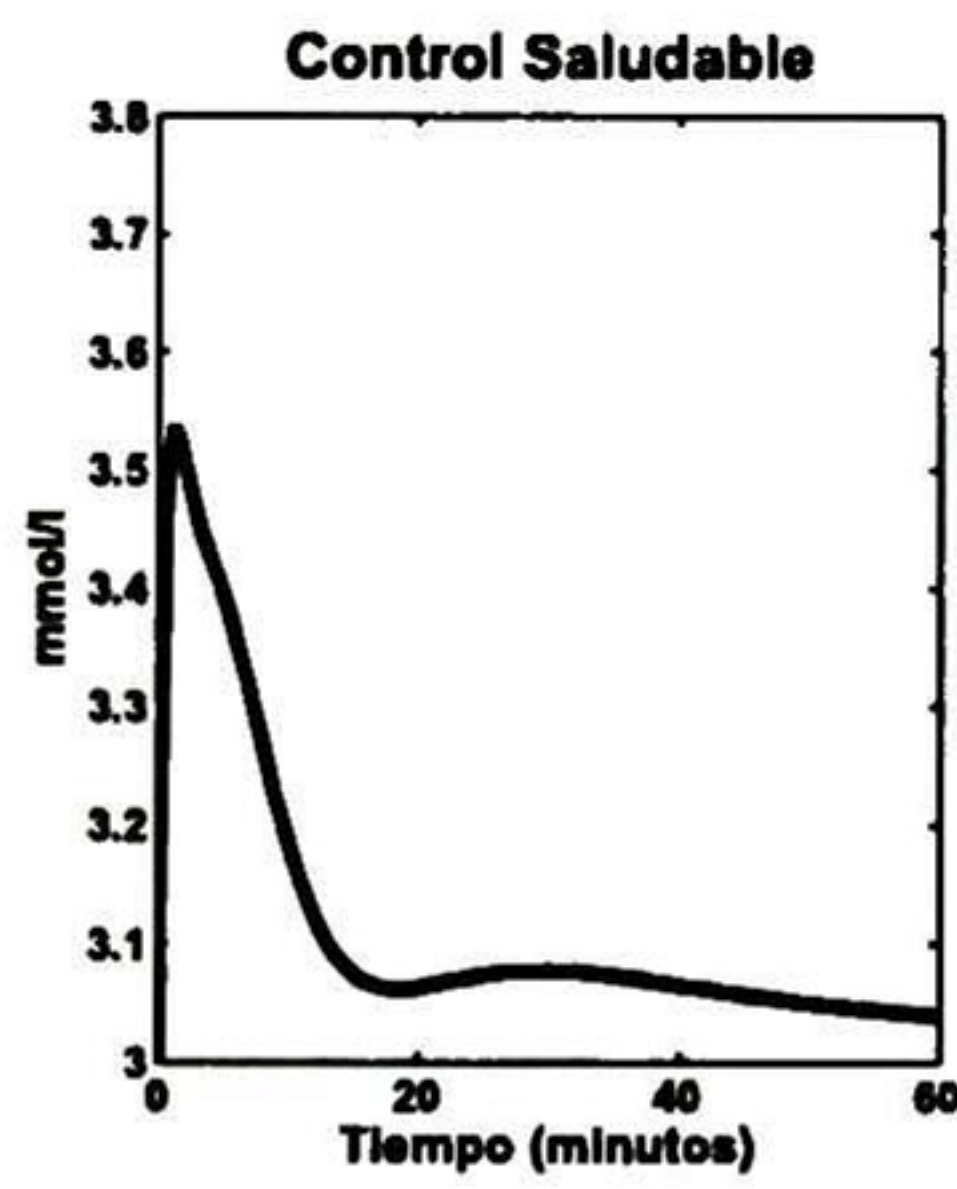


FIGURA 4.20: Evolución del PME en el modelo de metabolismo de la red de Petri de un adulto sano.

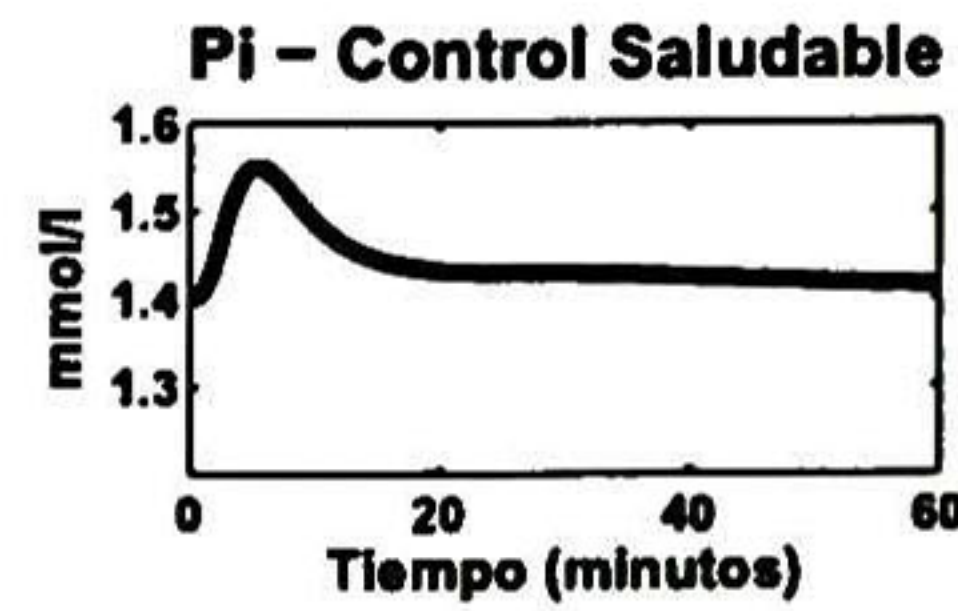


FIGURA 4.21: Evolución del Pi en el modelo de metabolismo de la red de Petri de un adulto sano.

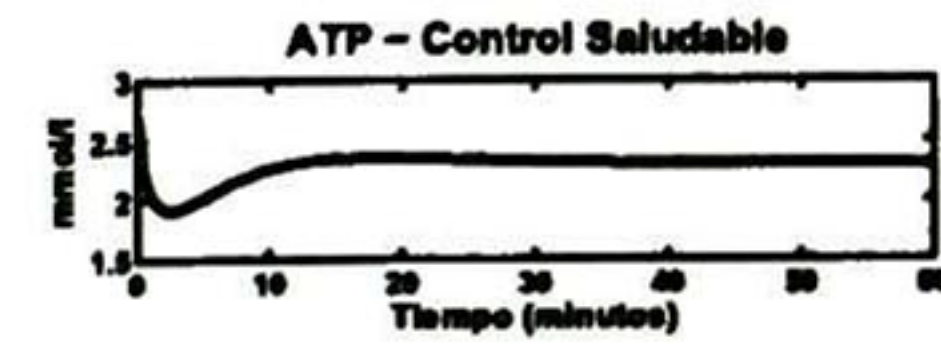


FIGURA 4.22: Evolución del ATP en el modelo de metabolismo de la red de Petri de un adulto sano.

El resto de las concentraciones iniciales de metabolitos y de las velocidades máximas de reacción se calcularon de tal forma que cumplieran la condición de punto de equilibrio $\dot{m} = 0$. Debido a las dependencias tuvimos que proponer algunas concentraciones de metabolitos iniciales y algunas velocidades de reacción. Así, el marcado inicial en equilibrio calculado quedó:

$$m_0 = [2,7 \quad 1,4 \quad 0,375 \quad 3,75 \quad 3,75 \quad 3,75 \quad 1,5 \quad 0,5769 \quad 0,75 \quad 1,5 \quad 0,7 \quad 3,75]^T \tag{4.23}$$

y las tasas máximas de disparo calculadas/propuestas son las siguientes:

$$\Lambda = diag(0,2[10 \quad 2,5 \quad 2,5 \quad 1 \quad 1 \quad 6,5 \quad 2,5 \quad 1 \quad 5,3571 \quad 1 \quad 2,5]). \tag{4.24}$$

El factor 0.2 en (4.24) se agrega para lograr la misma escala temporal que la del estudio con el que estamos comparando.

En el estudio hecho en [50], mediante una inyección, se le dio un bolo de fructosa a una persona sana, dando como respuesta las gráficas mostradas en Fig. 4.19. Para efectos de comparación, en el modelo de red de Petri se le agregó también un bolo de fructosa. En la Fig. 4.20 que, a diferencia de la evolución del PME en Fig. 4.19, el pico máximo llega a un valor menor. Sin embargo, en tiempo de respuesta ambas gráficas coinciden. Algo similar ocurre con la amplitud en la Fig. 4.21, además de que no ocurre el sobreconsumo inicial de Pi que se muestra en la gráfica del estudio. Por último, en la Fig. 4.22 vemos un comportamiento bastante cercano al de Fig. 4.19.

Haciendo a un lado las discrepancias en amplitud, la respuesta temporal tanto en el estudio como en el modelo de red de Petri son significativamente parecidas. Hay que tomar en cuenta que tanto el marcado inicial m_0 como la matriz de tasas máximas de disparo Λ se tomaron de una solución entre una infinidad de soluciones posibles. Suponemos que con más datos paramétricos reales o una base de datos que nos permita hacer la identificación del sistema, podríamos obtener un modelo más preciso. Esta es una tarea que esperamos hacer en un trabajo posterior.

Además, con el fin de modelar la intolerancia a la fructosa, se cambiaron los parámetros de las reacciones sensibles a dicha intolerancia, por lo que ahora la matriz de tasas máximas de disparos queda así:

$$\Lambda = \text{diag}(0,2[10 \quad 1,25 \quad 1,625 \quad 1 \quad 1 \quad 6,5 \quad 1,125 \quad 1 \quad 5,3571 \quad 1 \quad 2,5]). \quad (4.25)$$

Nótese que sólo se redujeron las velocidades $\lambda(t_2)$, $\lambda(t_3)$ y $\lambda(t_7)$, que son las reacciones afectadas ante la intolerancia de la fructosa, es decir, son aquellas reacciones con deficiencias enzimáticas. De Fig. 4.23 y Fig. 4.24 podemos ver una vez más, que los modelos tienen un gran parecido.

4.6 Conclusiones

En la metodología de modelado del metaboloma con redes de Petri fluidificadas (la cual se propuso anteriormente en el trabajo de maestría) no se incluyen los procedimientos de control comunes en los laboratorios, como lo son el uso de fármacos inhibidores (de bioreacciones) o la manipulación genética. Es por esto que se propusieron propusieron un par de topologías de control representando estos dos casos.

Para el caso de la topología de control inhibidor se propuso agregar una red de Petri de tal forma que una transición represente la adición del fármaco y otra la sustracción del mismo, de tal manera que, cuando se agrega fármaco la red funciona como una trampa, consumiendo marcas del lugar que representa la enzima e inhibiendo a su vez su reacción correspondiente; y cuando se sustrae fármaco la red funge como un sifón, liberando enzima y dejándola disponible para acelerar su reacción correspondiente.

HEREDITARY FRUCTOSE INTOLERANCE

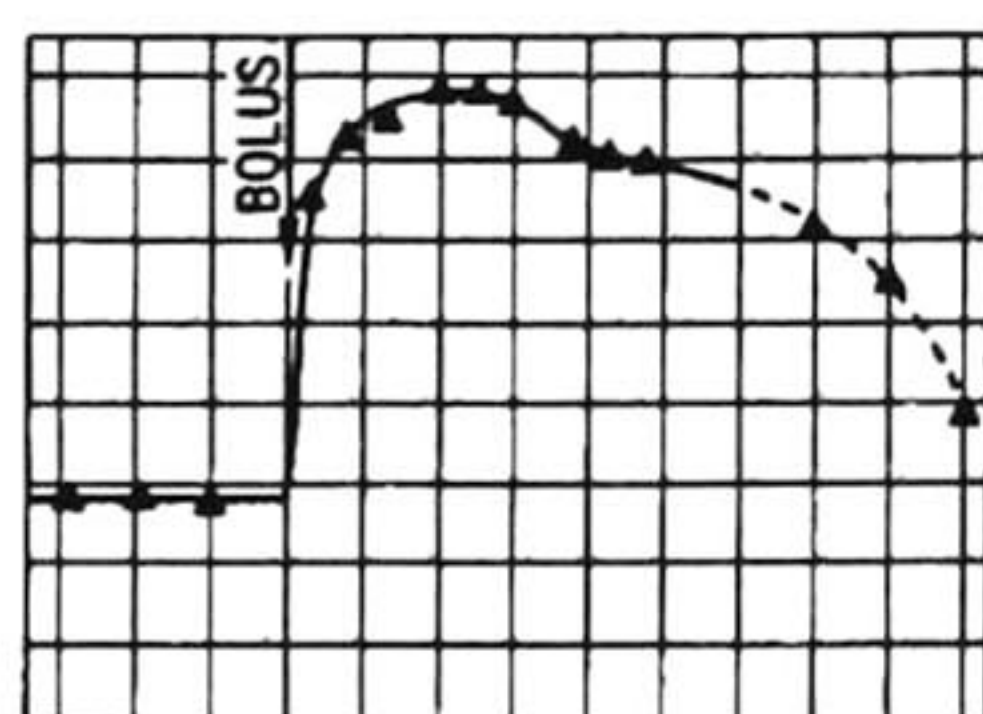


FIGURA 4.23: Datos obtenidos experimentalmente del PME de un adulto intolerante a la Fructosa.

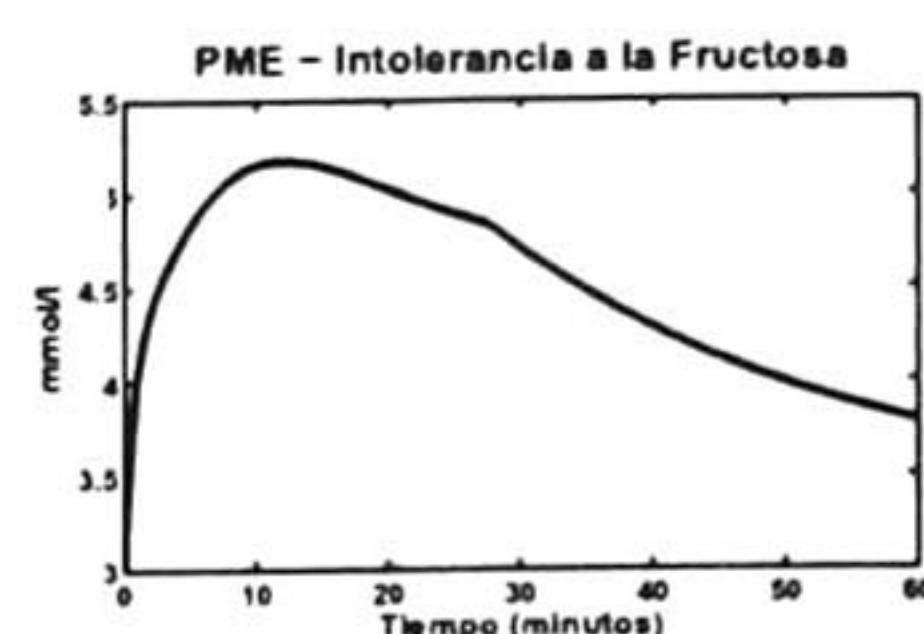


FIGURA 4.24: Evolución del PME en el modelo de metabolismo de la red de Petri de un adulto intolerante a la Fructosa.

Para el caso de la topología de control genético se propuso agregar una red de Petri de tal forma que un lugar quedó representando la expresión del gen, una transición controlable la producción de la enzima y una transición incontrolable la degradación natural de la enzima.

Tanto para la topología de control inhibitorio como para la topología de control genético, las ecuaciones de estados de las redes fueron añadidas al sistema y sus transitorios fueron analizados, con lo que se obtuvieron condiciones suficientes para garantizar el control en ambos casos.

Es importante señalar que la contribución es pionera en el sentido de que, por un lado, los sistemas biológicos son modelados para análisis cualitativos en lo general y, por otro lado, en cuanto al control sólo se analizan en estado pseudoestacionario, a diferencia de nuestra propuesta que abarca análisis transitorio, estacionario, control y topologías de control. Estas últimas permiten modelar dos mecanismos de control usados en el laboratorio.

Por último, se modeló el metabolismo de la fructosa que ocurre en el hígado humano. En los resultados puede verse que el modelo con RPF obtiene resultados bastantes parecidos a los obtenidos experimentalmente, a pesar del desconocimiento de la mayoría de los parámetros de las reacciones y las concentraciones iniciales de metabolitos.

4.6.1 Trabajo Futuro

Como trabajo a futuro se propone considerar los retrasos en las topologías de control para cerrar el lazo por completo. Tal vez pudiera adaptarse a redes de Petri una forma del predictor de Smith.

Otra aportación interesante sería simular una célula completa y comparar datos con los de laboratorio. La dificultad radica en la obtención de los parámetros de la red, i.e. las tasas de las transiciones. Otra opción sería proponer un identificador, o bien encontrar condiciones para una red mínima que se valide con datos de laboratorio.

Por último, se propone investigar y utilizar los parámetros exactos de las reacciones del metabolismo de la fructosa. Esto con el fin de hacer una validación formal y así poder implementar, de ser posible, un control medicamentoso para afrontar las enfermedades propias de la intolerancia a la fructosa.

Capítulo 5

Caso de Estudio II: Modelado de Invernaderos usando Redes de Petri Fluidificadas

5.1 - Introducción

Los invernaderos son construcciones ligeras que permiten aumentar la cantidad y calidad de las cosechas producidas en su interior. La automatización de invernaderos ha sido uno de los principales tópicos respecto al funcionamiento y producción de invernaderos, pues usando lazos de control, entonados como los investigadores agrónomos y biólogos proponen, se reduce el uso de agua, energía y fertilizantes. Simultáneamente, el volumen y cantidad de cosechas se ven aumentadas.

Uno de los principales problemas en el control de invernaderos es obtener un modelo matemático fino del invernadero que capture el verdadero comportamiento del mismo, ya que los modelos son representados por ecuaciones diferenciales no lineales incluyendo perturbaciones en los que los parámetros son variantes en el tiempo. Los modelos derivados llevan a ecuaciones diferenciales muy complejas que además son difíciles de obtener.

Con el fin de obtener un modelo del invernadero, los investigadores usan varios enfoques; la mayoría de ellos se basan en las ecuaciones de balance de masa y energía. En [22]

se presenta un modelo de invernadero que incluye ventilación natural y enfriamiento evaporativo. Los autores usan las ecuaciones de balance de masa y energía para derivar el modelo. Debido a que ese enfoque requiere una etapa de linealización el modelo es válido sólo alrededor del punto de operación. Otro enfoque trata con la identificación lineal y no lineal del comportamiento del invernadero usando redes neuronales [23]. No obstante, este método necesita una enorme cantidad de datos muestra debido a su alto número de grados de libertad, y también requiere de mucho tiempo computacional para entrenar la red neuronal. En [24] se propone un método robusto para la identificación no lineal de un sistema climático usando algoritmos evolutivos. Aunque el modelo es validado, la convergencia del algoritmo puede prolongarse demasiado. En [25] se propone un modelo difuso del invernadero tomando mediciones de temperatura y agua. Sin embargo, el número de reglas difusas necesarias para calcular el modelo del invernadero es demasiado grande y no especifica cómo encontrar dichas reglas.

El enfoque que aquí se presenta utiliza redes de Petri fluidificadas (*RPF*) ([51], [52]) para capturar la dinámica del invernadero. Proponemos una metodología *bottom-up* o ascendente: primero se definen módulos elementales (balance, generación, consumo y balance de flujo) que representan los componentes básicos de una ecuación de balance de masa y energía, tales como almacenamiento, fuente, pérdida, generación y consumo de masa o energía. De ahí, se obtiene un módulo de balance representando cada ecuación de balance de masa o energía. Luego, el modelo *RPF* se construye para cada variable de estado del invernadero, agregando tantos módulos elementales como componentes existan en la ecuación de balance de masa o energía. Una vez obtenida la red, los parámetros del modelo son identificados y representados por los valores de la *RPF* tales como el marcado y la tasa máxima de disparo de las transiciones.

La metodología de modelado del invernadero con *RPF* que presentamos proporciona una representación gráfica de las variables, lo que permite un fácil entendimiento de las interacciones entre los lugares (variables). También, el modelo con *RPF* permite tener un modelo modular en el que elementos pueden agregarse o quitarse según sea necesario. La falta de valores negativos en las redes de Petri no afecta al modelado del sistema porque el sistema climático del invernadero (temperatura, concentración de vapor de agua y concentración de CO_2) es un sistema positivo.

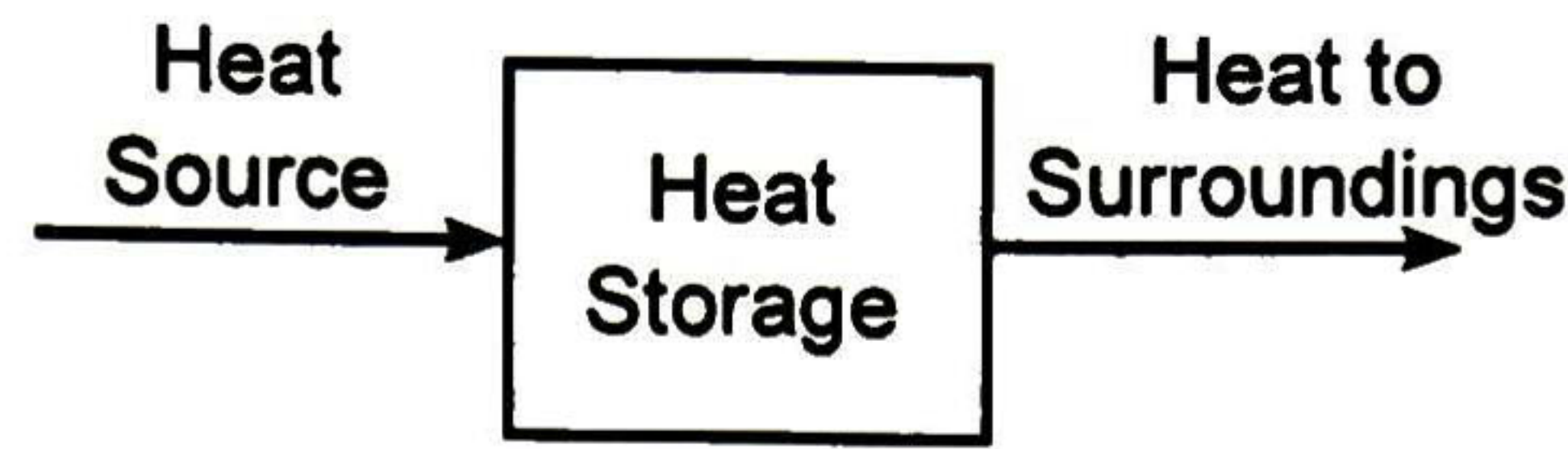


FIGURA 5.1: Balance de calor.

5.2 RPF con semántica extendida

Los modelos regulares de RPF no incluyen perturbaciones ni no-linealidades, y dado que los sistemas de invernaderos los incluyen siempre, entonces se requiere agregarle semántica que nos permita incorporarlos.

Definición 5.1. Un lugar es llamado *lugar función* si su marcado al tiempo τ está determinado por el marcado actual de otros lugares o perturbaciones externas. Así, el marcado de un lugar función p queda descrito por:

$$\mathbf{m}[p](\tau) = h(\mathbf{m}, D) \quad (5.1)$$

donde $\mathbf{m}[p](\tau)$ es el marcado del lugar p al tiempo τ , $h(\bullet)$ es una función conocida y D es una perturbación medible.

Nótese que el marcado de los lugares función no está determinado directamente por una ecuación diferencial. También, como los lugares función son principalmente vistos como perturbaciones, sus marcados no representan variables controlables.

Definición 5.2. Una RPF que incluye lugares función es llamada *RPF con semántica extendida*.

De ahora en adelante, todas las RPFs en este capítulo se consideran con semántica extendida.

5.3 Ecuaciones de Balance de Masa y Energía

De la física experimental, es bien sabido que la materia y la energía pueden cambiar su forma, pero no pueden crearse o destruirse. Esta noción queda expresada en la ecuación

de balance de masa y energía:

$$Q = \int_{\tau_0}^{\tau_f} (q_{in} - q_{out} + q_{gen} - q_{con}) d\tau \quad (5.2)$$

donde Q es la cantidad acumulada (cantidad final menos cantidad inicial) dentro de la frontera del sistema durante el intervalo de tiempo $[\tau_0, \tau_f]$. q_{in} es la cantidad entrante del sistema a través de la frontera del sistema, q_{out} es la cantidad saliente del sistema a través de la frontera del sistema, q_{gen} es la cantidad generada (formada) dentro de la frontera del sistema, q_{con} es la cantidad consumida (convertida a otra forma) dentro de la frontera del sistema, y la cantidad puede ser cualquier unidad de masa o energía.

5.4 Metodología de modelado

5.4.1 Sistema Invernadero

Un invernadero es una construcción que aísla los cultivos del ambiente externo, previniéndolo de amenazas tales como cambios extremos del clima y plagas. También, mejora la producción de los cultivos mediante la manipulación climática del invernadero, efectuada por medio de algunos componentes que pueden ser agregados: la temperatura puede ser manipulada por medio de ventilación, sistemas de calentamiento y rociadores de agua; la concentración de agua puede ser manipulada mediante humidificadores, rociadores de agua, ventilación y abanicos; la luminosidad puede ser manipulada mediante mallado de sombra y focos; la concentración de dióxido de carbono puede ser manipulada mediante inyectores de CO_2 . Nótese que algunos componentes afectan a más de una variable climática. La selección de componentes varía dependiendo del área geográfica en que se instala el invernadero y a factores económicos.

No obstante, todas las influencias ambientales sobre el invernadero, manipuladas o no, cumplen la ecuación de balance de masa y energía (5.2). Por ejemplo, una simple ecuación de balance de calor se muestra en la Fig. 5.1, donde la fuente de calor, radiación solar por decir alguno, es el calor entrante (q_{in}) al sistema invernadero; el almacén de calor, el invernadero en sí mismo, mantiene el calor absorbido Q por el sistema invernadero; y el calor que sale al ambiente, ventilación por decir alguno, es el calor saliente (q_{out}) al exterior del sistema invernadero.

Algunos ejemplos de los flujos de generación y de consumo son: el calor obtenido de la condensación es parte del calor generado q_{gen} ; la energía consumida por enfriamiento evaporativo es parte del calor consumido q_{con} .

Con esto, proponemos un enfoque de modelado basado en la construcción de módulos RPF que representan a cada componente de la ecuación de balance.

5.4.2 Módulos Elementales

Algunos módulos son definidos para representar los flujos en la ecuación de balance. Una primera aproximación al módulo balance se obtiene de la Fig. 5.2.

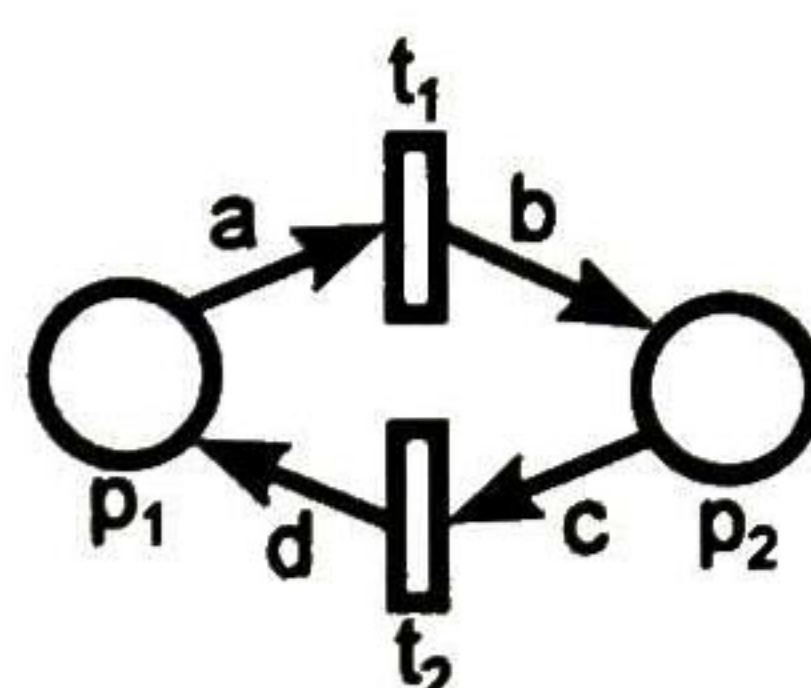


FIGURA 5.2: Representación del intercambio de tokens.

La RPF de la Fig. 5.2 tiene las siguientes matrices:

$$C = \begin{bmatrix} -a & d \\ c & -c \end{bmatrix} \quad \Pi = \begin{bmatrix} \frac{1}{a} & 0 \\ 0 & \frac{1}{c} \end{bmatrix} \quad \Lambda = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 \\ 0 & \lambda_2 \end{bmatrix}$$

Así, la ecuación de estados está dada por

$$\begin{aligned} \dot{m}_1 &= -\lambda_1 m_1 + \frac{d}{c} \lambda_2 m_2 \\ \dot{m}_2 &= \frac{b}{a} \lambda_1 m_1 - \lambda_2 m_2. \end{aligned}$$

El balance del mercado ocurre cuando los marcados de estado estacionario m_1 y m_2 son iguales. Entonces, los puntos de equilibrio de las ecuaciones previas deben ser $m_1 = m_2$.

Así, las relaciones requeridas son:

$$\frac{b}{a} = \frac{c}{d} = \frac{\lambda_2}{\lambda_1}. \tag{5.3}$$

Haciendo las sustituciones correspondientes a estas relaciones, la ecuación de estados queda:

$$\begin{aligned}\dot{m}_1 &= -\lambda_1 m_1 + \lambda_1 m_2 \\ \dot{m}_2 &= \lambda_2 m_1 - \lambda_2 m_2.\end{aligned}\tag{5.4}$$

Por ejemplo, dada una temperatura en p_1 y una temperatura diferente en p_2 , la diferencia entre λ_1 y λ_2 está dada por la capacidad calorífica de cada sistema.

Para poder probar que los puntos de equilibrio son estables utilizaremos la función de Lyapunov $V(\mathbf{m}) = \frac{1}{2\lambda_1} m_1^2 + \frac{1}{2\lambda_2} m_2^2$, donde la derivada de $V(\mathbf{m})$ está dada por

$$\begin{aligned}\dot{V}(\mathbf{m}) &= \frac{1}{\lambda_1} m_1 \dot{m}_1 + \frac{1}{\lambda_2} m_2 \dot{m}_2 \\ &= -m_1^2 + 2m_2 m_1 - m_2^2 \\ &= -(m_1 - m_2)^2\end{aligned}$$

la cual es negativa para cualquier $m_1 \neq m_2$, por lo que los puntos de equilibrio son estables.

El número de tokens en estado estacionario depende de los marcados iniciales $m_1(0)$ y $m_2(0)$. El marcado en el punto de equilibrio puede entrar en uno de tres casos: $\lambda_1 < \lambda_2$, $\lambda_1 > \lambda_2$ o $\lambda_1 = \lambda_2$.

Si $\lambda_1 < \lambda_2$, m_1 gana (o pierde) tokens más lento que lo que m_2 los pierde (o gana), por lo que el valor de marcado en estado estacionario está más cercano a $m_1(0)$. Si $\lambda_1 > \lambda_2$, m_1 gana (o pierde) tokens más rápido que lo que m_2 los pierde (o gana) por lo que el valor del marcado en estado estacionario está más cercano a $m_2(0)$. En el caso $\lambda_1 = \lambda_2$, el marcado de estado estacionario está dado por $\frac{m_1(0) + m_2(0)}{2}$.

El módulo balance como el que se muestra en la Fig. 5.2 con restricciones (5.3) puede representarse por la RPF de la Fig. 5.3 cuando una de las variables es medida (p_d es un lugar función) y su dinámica no está modelada. Con el fin de representar un balance, las transiciones t_{b1} y t_{b2} tienen la misma tasa máxima de disparo $\lambda_{b1} = \lambda_{b2}$. Así, la ecuación de la RPF de la Fig. 5.3 es

$$\dot{m}_{var} = -\lambda_{b1} m_{var} + \lambda_{b1} m_d.$$

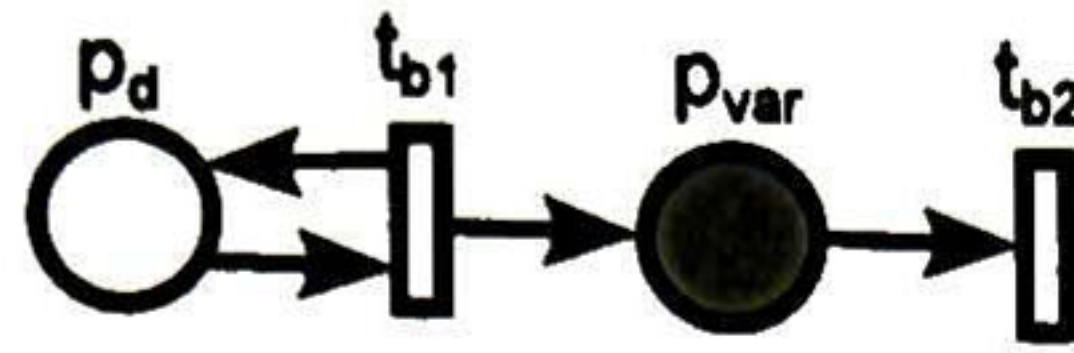


FIGURA 5.3: Módulo de balance.

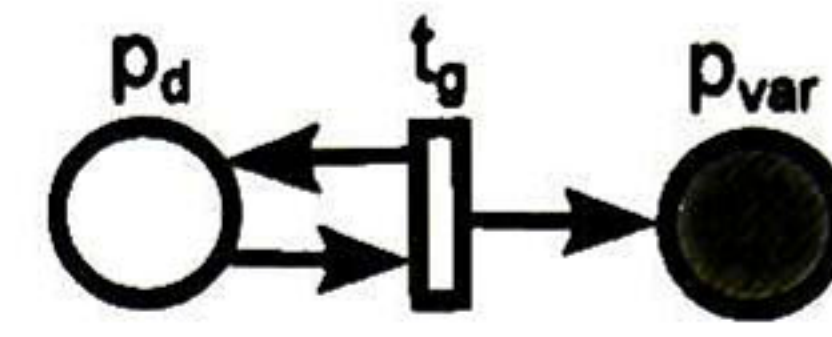


FIGURA 5.4: Módulo generación.

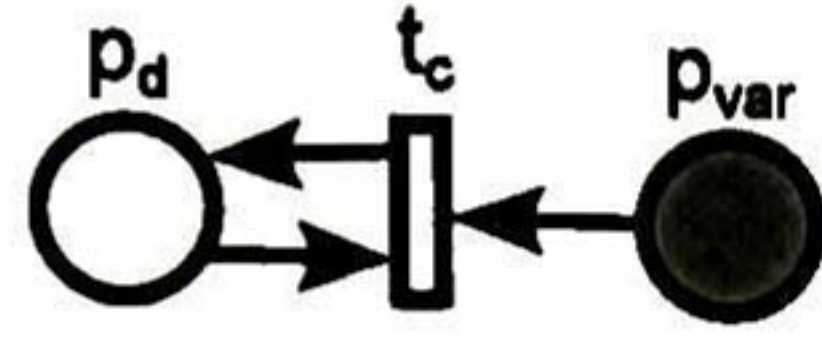


FIGURA 5.5: Módulo consumo.

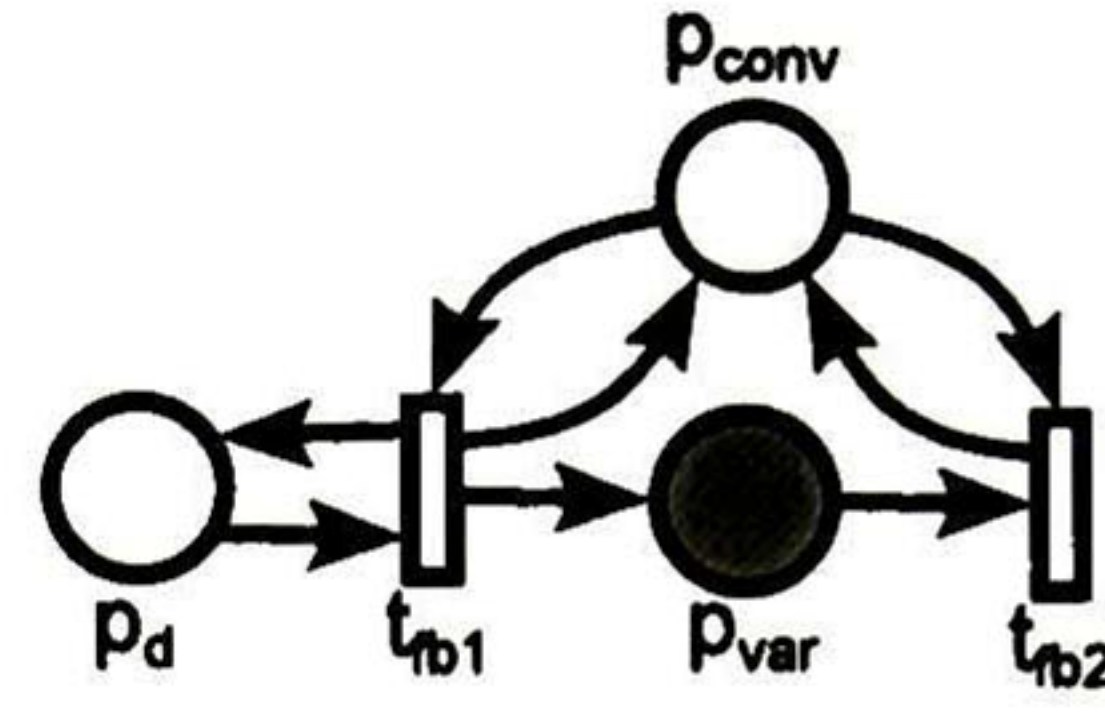


FIGURA 5.6: Módulo balance de fluido.

Para los flujos de generación y consumo usamos las RPFs de las Figs. 5.4 y 5.5 respectivamente.

El balance de masa y temperatura puede tratarse como un fluido que afecta proporcionalmente la transferencia entre las variables. En tal caso usamos una RPF como la mostrada en la Fig. 5.6. Esta RPF se define con semántica de producto para poder representar el producto del fluido p_{conv} con las variables p_{var} y p_d .

Hay módulos que son dependientes de algún dispositivo, pero la dinámica del dispositivo no se modela porque se considera mucho más rápida que la dinámica del invernadero. La única diferencia es que las transiciones relacionadas a dispositivos son controlables; esto es, las transiciones del módulo dispositivo tiene la forma $I_{c_i} \lambda_i$ como se especifica en la sección previa.

5.4.3 Modelo RPF del Invernadero

Debido a que todas las variables físicas de los invernaderos cumplen la ecuación de balance de masa y energía, proponemos una metodología de modelado basada en la construcción de algunos módulos que se describen a continuación.

5.4.3.1 Procedimiento del Modelado

- 1 Crea un lugar por cada variable de interés y un lugar función por cada perturbación.

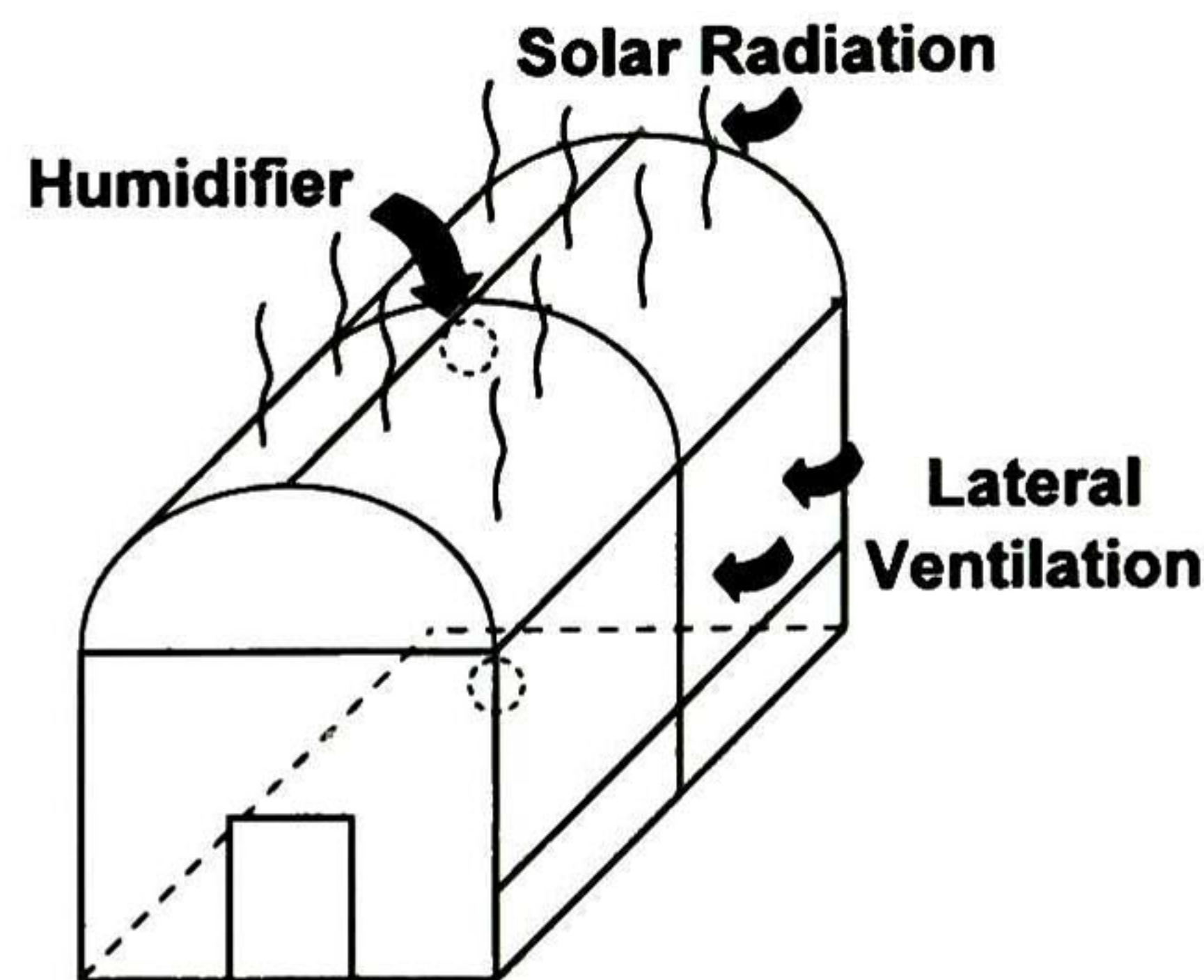


FIGURA 5.7: Ejemplo de un invernadero.

Los lugares de las variables capturan las variables del invernadero (como lo son la temperatura de la tierra, temperatura del aire o la concentración de CO_2) y los lugares función capturan variables medibles externas (como radiación solar o temperatura externa).

2 Construye un módulo para cada variable de interés en el invernadero.

2a Un módulo balance es asociado a cada intercambio físico de masa o calor afectando a la variable correspondiente (e.g. ventilación, conducción).

2b Un módulo generador es asociado a cada transformación física dentro del invernadero que incrementa la variable correspondiente (e.g. evapotranspiración).

2c Un módulo consumo es asociado a cada transformación física dentro del invernadero que decrementa la variable correspondiente (e.g. condensación, evapotranspiración).

2d Un módulo balance de fluido es asociado a cada intercambio físico de calor o masa afectando la variable correspondiente con el efecto proporcional de un fluido (e.g. ventilación natural).

3 Unir y unificar todos los módulos balance construidos.

4 Identifica los parámetros del modelo.

Siguiendo este procedimiento obtenemos el *modelo RPF del invernadero*. Para ilustrar esta metodología, en la siguiente sección mostraremos el modelado de un invernadero con RPF con dos variables climáticas de uso común: temperatura y concentración de vapor de agua.

5.5 Ejemplo de Modelado de un Invernadero

Considere el sistema climático del invernadero mostrado en la Fig. 5.7. Queremos obtener el modelo de la temperatura y la concentración de agua en el invernadero. De acuerdo al paso 1 del procedimiento de modelado, tenemos que asociar un lugar por cada variable involucrada: temperatura del invernadero T_g , temperatura de la tierra T_s , y concentración de vapor de agua C_{H_2O} como se muestra en la siguiente tabla.

Variable	Lugar
T_g	p_1
T_s	p_2
C_{H_2O}	p_3

CUADRO 5.1: Relación entre variables y lugares.

Los lugares función asociados con las otras variables son: p_4 para la radiación solar I_o , p_5 para la temperatura externa T_o , p_6 para la temperatura del subsuelo T_{ss} , p_7 para concentración de vapor de agua externa $C_{H_2O,o}$, p_8 para la velocidad del viento v , p_9 para el flujo máximo de agua del humidificador F_{hum} , y p_{10} para la condensación del agua φ_{cons} .

Siguiendo el paso 2, para modelar las interacciones de la temperatura del invernadero T_g construimos un módulo generación para la radiación solar ($q_{in}^{I_o}$) y la condensación φ_{cons} (q_{in}^{cons}), un módulo consumo para el humidificador F_{hum} (q_{con}^{hum}), un módulo balance para la temperatura de la tierra T_s ($q_{bal}^{T_s}$), fugas no dependientes del viento y la conducción de la cobertura ($q_{bal,c}^{T_o}$), y un módulo balance de fluido para las fugas dependientes del viento ($q_{fbal,v,in}^{T_o}$) y la ventilación natural controlada ($q_{fbal,v,cn}^{T_o}$).

Para modelar las interacciones de la humedad del invernadero C_{H_2O} construimos un módulo generador para el humidificador F_{hum} (φ_{in}^{hum}), un módulo consumo para la condensación φ_{cons} (φ_{con}^{cond}), un módulo balance para la humedad externa $C_{H_2O,o}$ que se fuga independientemente del viento ($\varphi_{bal}^{C_{H_2O,o}}$), y un módulo balance de fluido para las fugas dependientes del viento ($\varphi_{fbal,v,in}^{C_{H_2O,o}}$) y la ventilación natural controlada ($\varphi_{fbal,v,cn}^{C_{H_2O,o}}$).

Como la temperatura del suelo también se está modelando, construimos un módulo balance para la temperatura del invernadero T_g ($q_{bal}^{T_g}$) y para la temperatura del subsuelo ($q_{bal}^{T_{ss}}$). Luego, los módulos para cada variable se construyen como se muestra en la siguiente tabla.

Módulo	Lugar/Variable	T
$q_{in}^{I_o}$	p_4/I_o	t_1
$q_{fbal,v,in}^{T_o}$	p_5/T_o	t_2 y t_5
$q_{fbal,v,cn}^{T_o}$	p_5/T_o	t_3 y t_6
$q_{bal,c}^{T_o}$	p_5/T_o	t_4 y t_7
$q_{bal}^{T_s}$	p_2/T_s	t_8 y t_9
q_{con}^{hum}	p_9/F_{hum}	t_{10}
q_{in}^{cons}	p_{10}/φ_{cons}	t_{11}
$q_{bal}^{T_g}$	p_1/T_g	t_{12} y t_{13}
$q_{bal}^{T_{ss}}$	p_6/T_{ss}	t_{14} y t_{15}
φ_{in}^{hum}	p_9/F_{hum}	t_{16}
$\varphi_{bal}^{C_{H_2O,o}}$	$p_7/C_{H_2O,o}$	t_{17} y t_{20}
$\varphi_{fbal,v,in}^{C_{H_2O,o}}$	$p_7/C_{H_2O,o}$	t_{18} y t_{21}
$\varphi_{fbal,v,cn}^{C_{H_2O,o}}$	$p_7/C_{H_2O,o}$	t_{19} y t_{22}
φ_{con}^{hum}	p_{10}/φ_{cons}	t_{23}

CUADRO 5.2: Relación entre variables y lugares función.

Luego, unimos y unificamos todos los módulos construidos. De esta manera obtenemos la RPF mostrada en la Fig. 5.8, siendo sus ecuaciones de estado:

$$\begin{aligned}
 \dot{m}_1 &= -(\lambda_7 + \lambda_9)m_1 - (I_{c1}\lambda_6 + \lambda_5)m_1m_8 + \lambda_8m_2 \\
 &\quad + \lambda_1m_4 + \lambda_4m_5 + (I_{c1}\lambda_3 + \lambda_2)m_5m_8 \\
 &\quad + \lambda_{11}m_x - I_{c2}\lambda_{10}m_y \\
 \dot{m}_2 &= \lambda_{12}m_1 - (\lambda_{13} + \lambda_{15})m_2 + \lambda_{14}m_6 \\
 \dot{m}_3 &= -\lambda_{22}m_3 - (I_{c1}\lambda_{21} + \lambda_{20})m_3m_8 + \lambda_{19}m_7 \\
 &\quad + (I_{c1}\lambda_{18} + \lambda_{17})m_7m_8 - \lambda_{23}m_x + I_{c2}\lambda_{16}m_y \\
 m_x &= \text{mín}(m_1, m_{10}), m_y = \text{mín}(m_1, m_9) \\
 m_4 &= I_o(\tau), m_5 = T_o, m_6 = T_{ss}(\tau), m_7 = C_{H_2O,o}(\tau), \\
 m_8 &= v(\tau), m_9 = F_{hum}(\tau), m_{10} = \varphi_{cons}(\tau).
 \end{aligned} \tag{5.5}$$

La radiación solar I_o , temperatura del suelo T_s , temperatura externa T_o , condensación de vapor de agua φ_{cons} , humidificador F_{hum} y la concentración de humedad externa $C_{H_2O,o}$ son consideradas aleatorias, aunque medibles. Esto se debe a que a lo largo del día estas variables ambientales están cambiando, sin embargo podemos poner sensores para poder medirlas.

Es importante notar que el balance de energía entre m_1 y m_2 se relaciona por $-\lambda_7m_1 + \lambda_8m_2$, y como estamos usando el módulo balance $\lambda_7 = \lambda_8$ entonces nos podemos referir

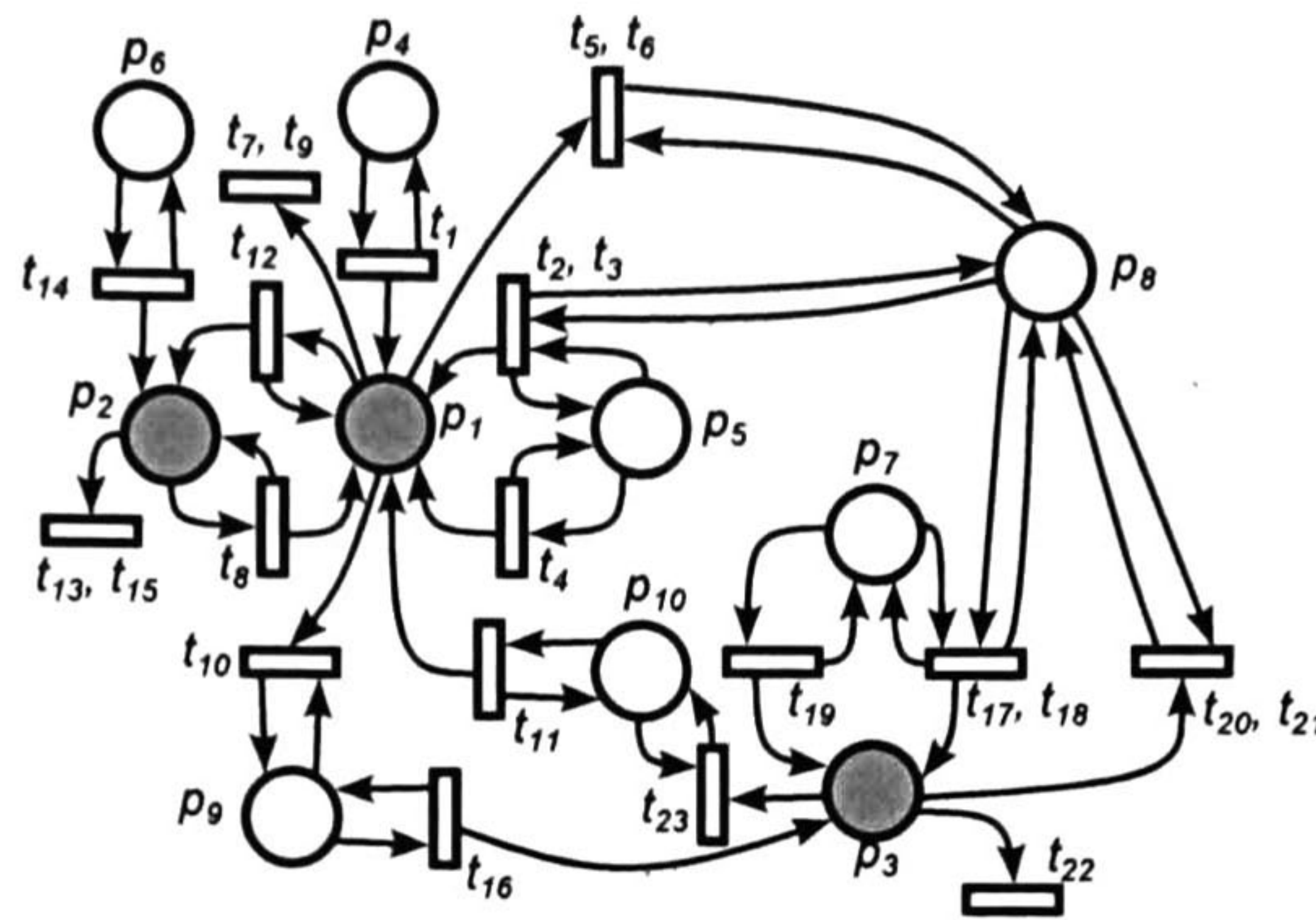


FIGURA 5.8: Modelo RPF de un invernadero.

al balance por $\lambda_8(m_2 - m_1)$ el cual es un intercambio de energía.

Podemos emplear un procedimiento similar para el resto de los términos de \dot{m}_1 ; m_4 y m_1 se relacionan por un módulo balance, m_5 y m_1 por dos módulos balance de fluido (uno es controlable y el otro no), gana energía de m_4 , y también gana y pierde agua de m_x y m_y respectivamente. Es importante mencionar que para una temperatura arriba de $273^\circ K$, el marcado m_1 será mayor que el marcado m_9 y m_{10} .

En el caso de \dot{m}_2 , las relaciones son únicamente módulos balance entre m_2 y m_1 o m_6 . Para \dot{m}_3 hay un módulo balance entre m_3 y m_7 , m_7 y m_3 están relacionados por dos módulos balance de fluido (uno es controlable y el otro no), éste gana y pierde agua debido a m_x y m_y respectivamente.

La identificación de los parámetros del modelo pueden obtenerse con el método que prefiera. En este ejemplo usamos el método de mínimos cuadrados. Hemos tomado el modelo propuesto en [53] que ya ha sido validado para fines de comparación con el modelo RPF que acabamos de construir y que se muestra en la Fig. 5.8. Con el fin de simplificar el método, la identificación se lleva a cabo en dos pasos. En el primer paso evitamos el disparo de todas las transiciones controlables para obtener los parámetros asociados a las transiciones no-controlables. Estos parámetros los obtenemos en el segundo paso de la identificación, en el que usamos todas las transiciones para obtener los parámetros de las transiciones controlables y así completar el modelo RPF del invernadero.

Estamos usando los valores de los parámetros que presentan los autores en [53]¹ sin incluir cultivo alguno dentro del invernadero y sin considerar las tuberías de calentamiento que ellos usan. Además, agregamos la dinámica de un humidificador y las variables externas las consideramos como funciones senoidales a diferentes frecuencias y amplitudes. La identificación se llevó a cabo usando el método de mínimos cuadrados. El tiempo de simulación para el modelo original es de 8 horas y las funciones que usamos para aproximar las variables externas son positivas. A continuación se muestran los valores de las variables externas usadas para la identificación:

$$\begin{aligned}
 I_o &= 400 \sin(0,00011t) \text{ W/m}^2 \\
 T_o &= 298 + 7 \sin(0,00011t) \text{ K} \\
 T_{ss} &= 293,15 + 3 \sin(0,00011t) \text{ K} \\
 C_{H_2O,o} &= 0,0060692 + 0,002 \sin(2t) \text{ kg/m}^3 \\
 v &= \begin{cases} h(t) & \text{for } h(t) = 10 \sin(0,001t) \geq 1 \\ 1 & \text{else} \end{cases} \text{ m/s} \\
 \varphi_{cons} &= 3 \times 10^{-10} + 2 \times 10^{-10} \sin(t) \text{ kg/m}^2 \text{ s}.
 \end{aligned} \tag{5.6}$$

A continuación se presentan las señales de los actuadores usadas para la identificación:

$$\begin{aligned}
 I_{c1} &= 0,5 + 0,5 \sin(0,001t) \\
 I_{c2} &= 0,133 \sin(0,00011t).
 \end{aligned} \tag{5.7}$$

Con las condiciones iniciales:

$$\begin{aligned}
 T_g &= 288 \text{ K} \\
 T_s &= 298 \text{ K} \\
 C_{H_2O} &= 0,0026 \text{ kg/m}^3.
 \end{aligned} \tag{5.8}$$

¹Capítulo 7, pp. 135-150

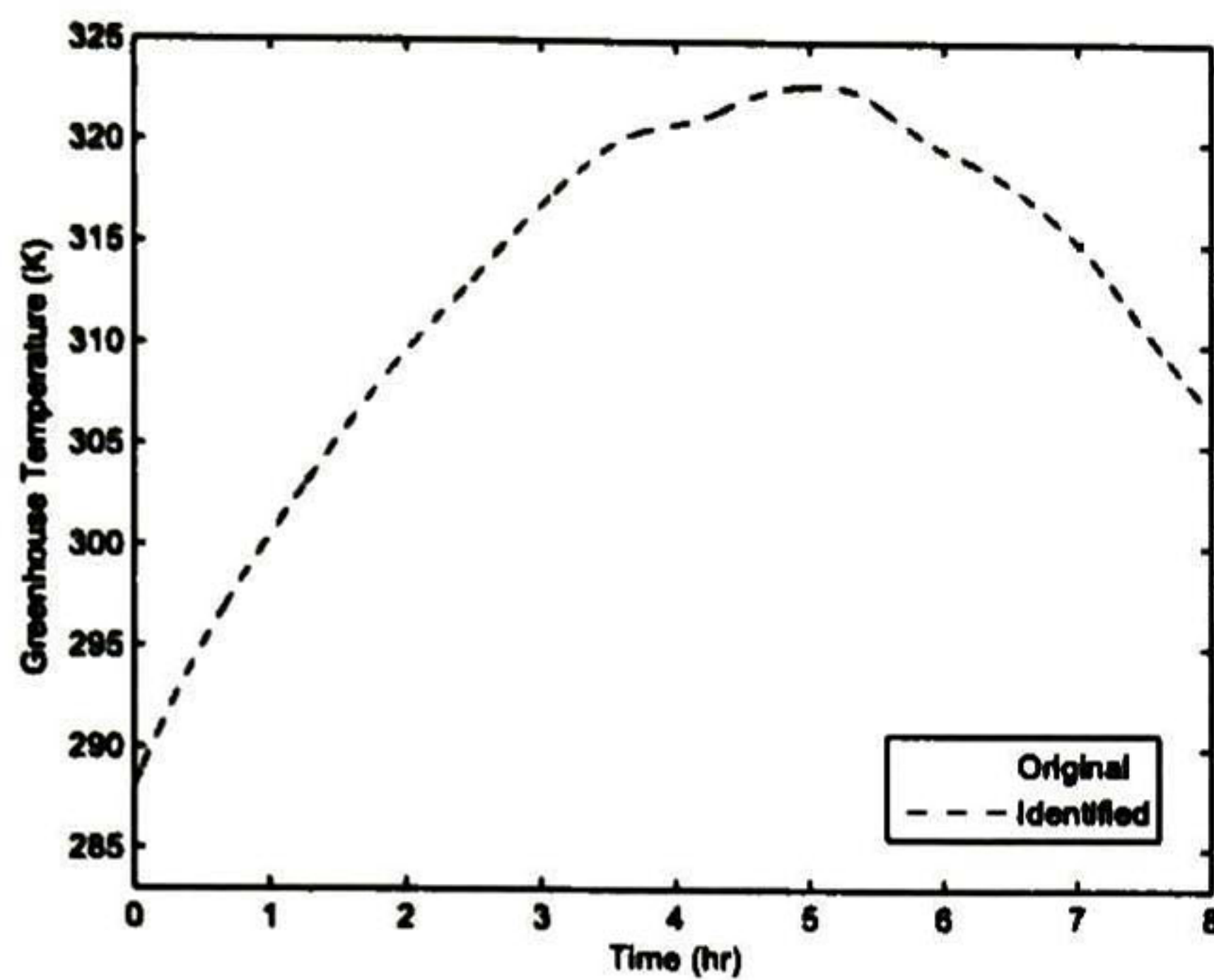


FIGURA 5.9: Dinámica de la temperatura del invernadero usando funciones senoidales como perturbaciones.

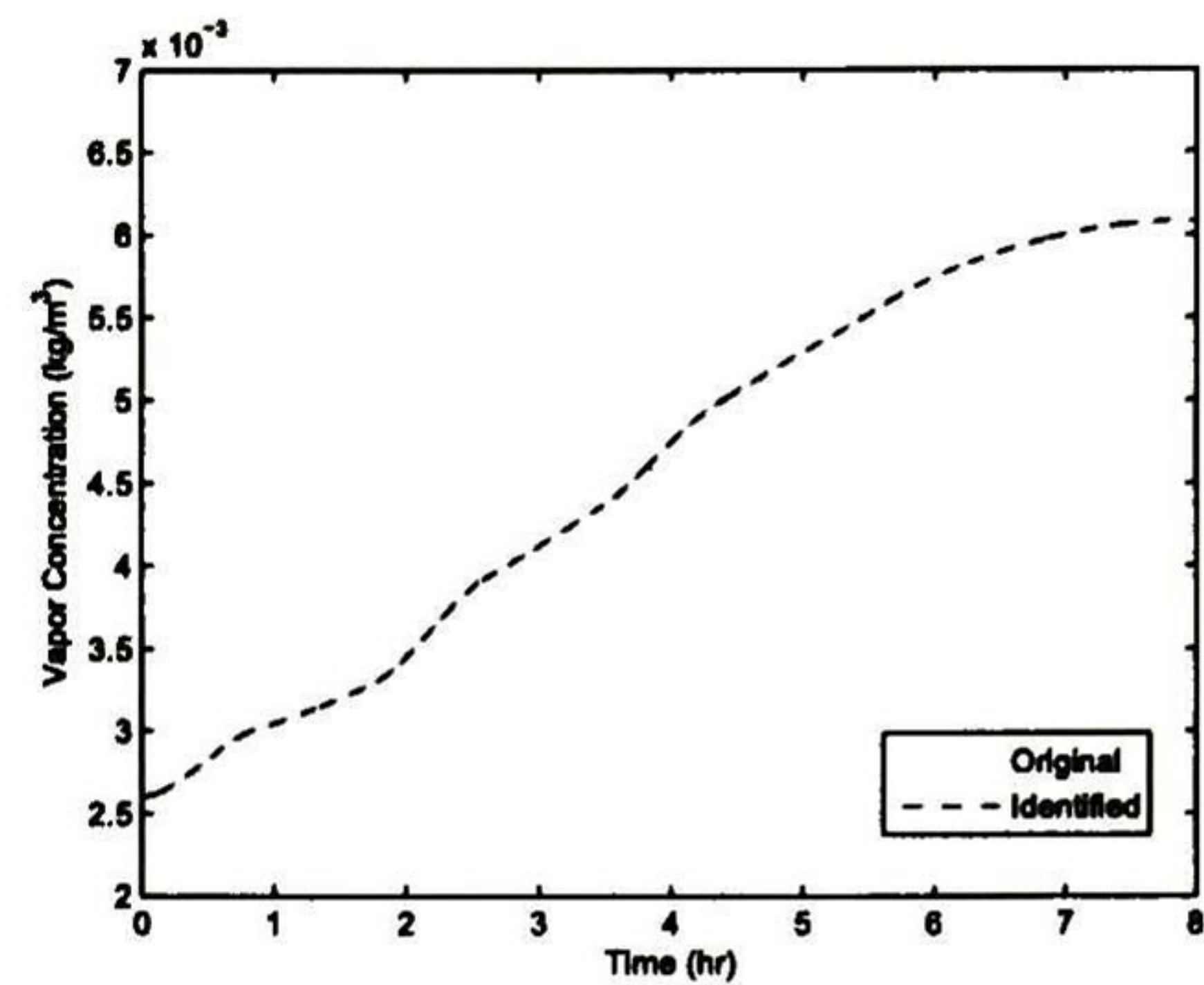


FIGURA 5.10: Dinámica de la concentración de vapor de agua del invernadero usando funciones senoidales como perturbaciones.

Para validar la metodología de modelado aquí propuesta, presentamos una comparación entre nuestro modelo y el propuesto en [53]. Todas las simulaciones y la identificación fueron hechas con MATLAB y Simulink®.

En la Fig. 5.9 se presenta una comparación entre el modelo RPF de temperatura del invernadero y el modelo propuesto en [53]. En la Fig. 5.10 se presenta una comparación entre el modelo RPF de la humedad del invernadero y el propuesto en [53]. En estas figuras puede verse que la metodología de modelado muestra un seguimiento casi perfecto con el sistema original, capturando con precisión el comportamiento dinámico de las variables del invernadero. El error ($e_{T_g} = T_{g,or} - T_{g,id}$ y $e_{CH_2O} = C_{H_2O,or} - C_{H_2O,id}$) entre el sistema original y el identificado resulta en un valor menor que 10^{-3} .

Con el fin de denotar la precisión de la metodología de modelado propuesta bajo un escenario real y severo, se ja llevado a cabo otra identificación utilizando datos reales para I_o , T_o , $C_{H_2O,o}$, y v (ver Fig. 5.11). Estos datos fueron tomados de un prototipo de invernadero localizado en Jalisco, México en invierno del 2012. El resto de las perturbaciones externas φ_{cons} , I_{c1} , y I_{c2} fueron tomadas como en Eqs. (5.6) y (5.7). Las condiciones iniciales fueron las mismas que en Eq. (5.8). Puede verse en las Figs. 5.12 y 5.13 que el modelo identificado tiene un pequeño error en comparación con el del modelo original, el cual sigue siendo menor que 10^{-3} .

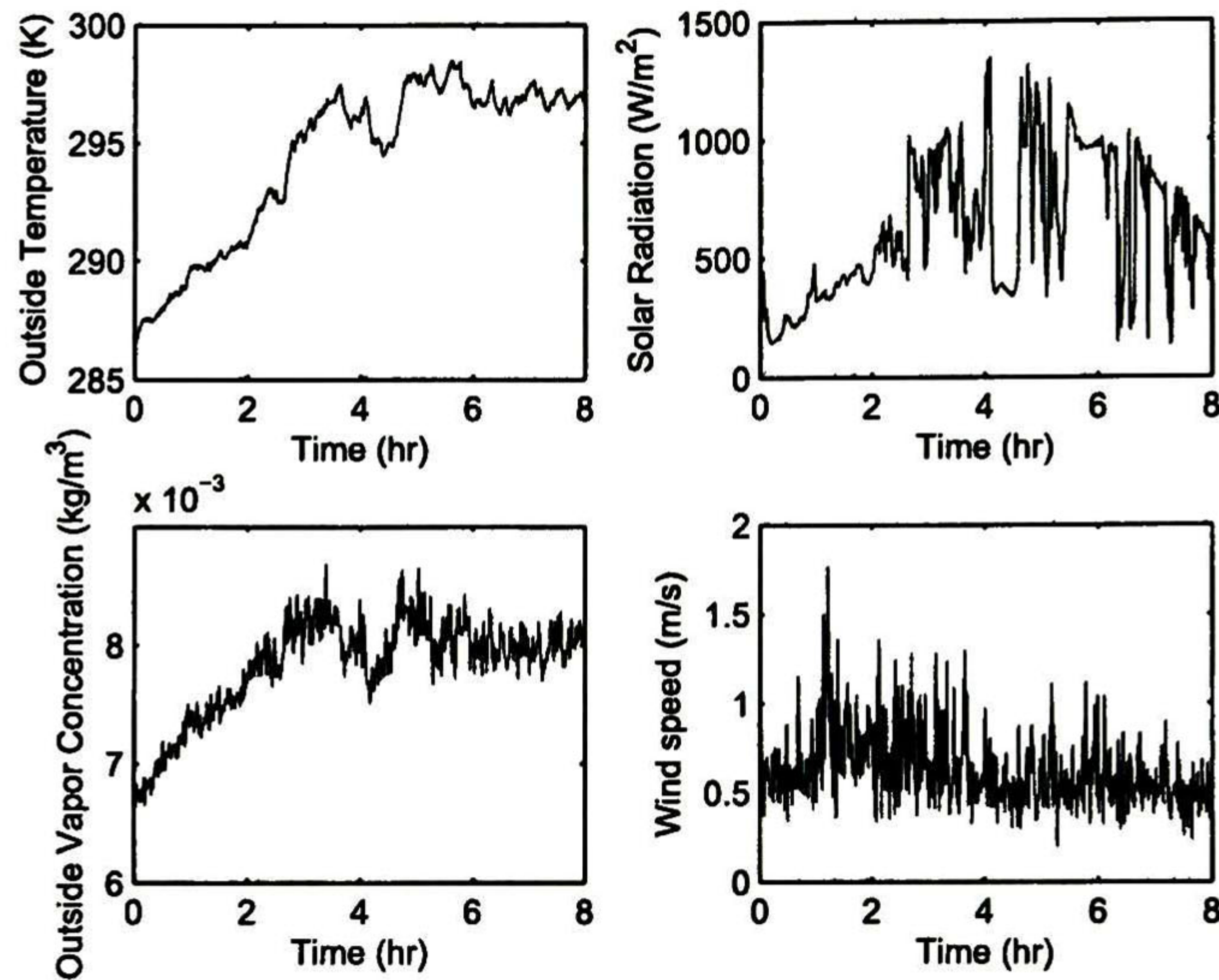


FIGURA 5.11: Perturbaciones medidas.

5.6 Conclusiones

La metodología de modelado de invernaderos con RPF que hemos presentado en este capítulo provee de una representación gráfica de las variables que lo componen, lo que permite un fácil entendimiento de las interacciones entre ellas. Las cotas en los actuadores están representadas naturalmente por el marcado de un lugar, como es el caso del humidificador. En este caso, aunque el flujo de tokens de su lugar puede ser reducido con control, el lugar representante es un lugar fuente porque los tokens son constantes y representan la capacidad máxima de flujo de agua.

El punto más importante de esta propuesta es que permite tener un modelo modular. Así, elementos pueden agregarse o quitarse según sea necesario. También, el hecho de que no haya valores negativos en la RP no afecta al sistema, sino que al contrario, es idóneo ya que el sistema climático del invernadero (temperatura, concentración de vapor de agua y concentración de CO_2) es un sistema positivo.

La simulación utiliza parámetros fijos para el sistema original, pero los parámetros del invernadero pueden cambiar de acuerdo a ciertas variables que harían tener grandes variaciones en el modelo, por lo que se podría necesitar de realizar una identificación online.

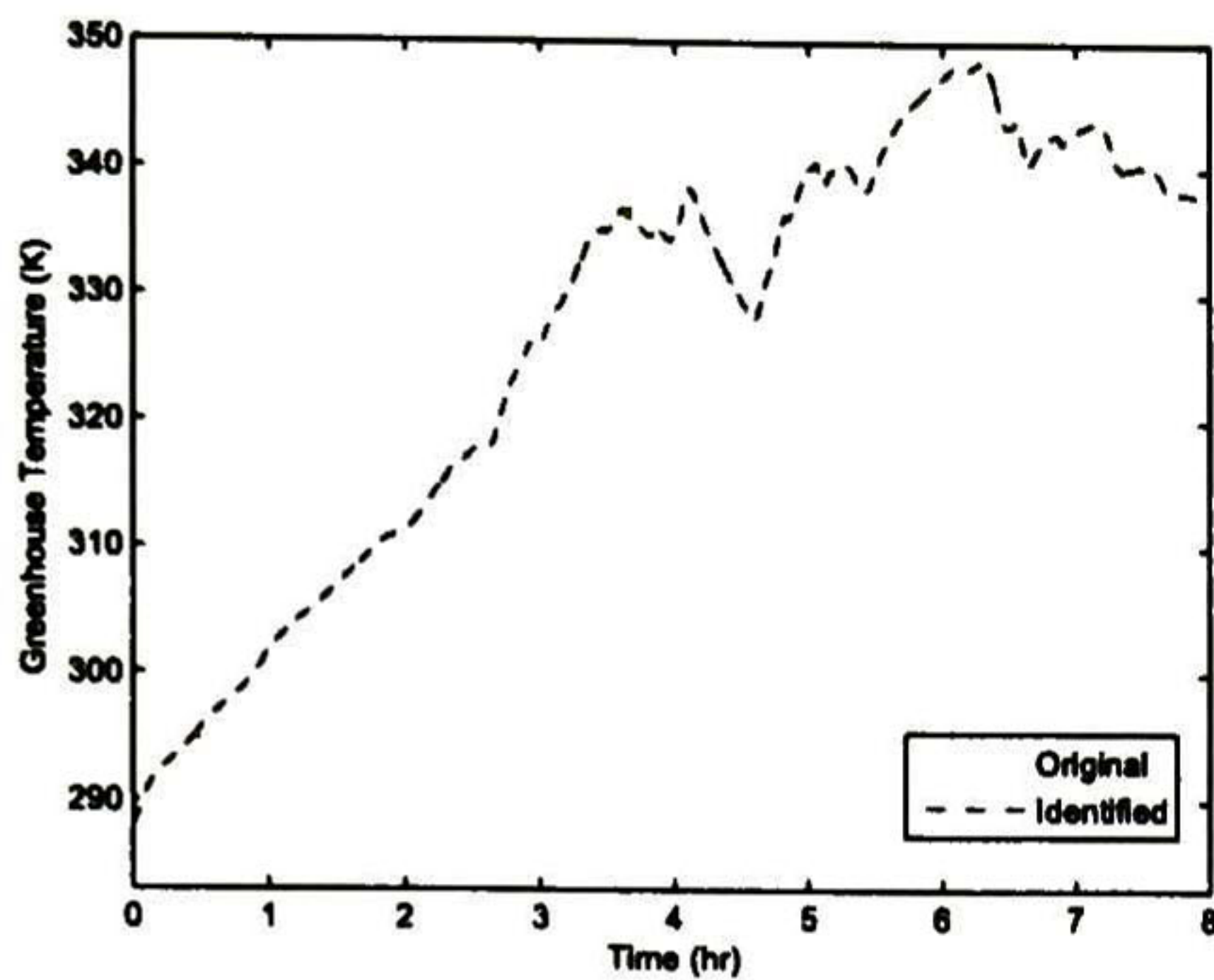


FIGURA 5.12: Dinámica de la temperatura del invernadero usando las perturbaciones medidas.

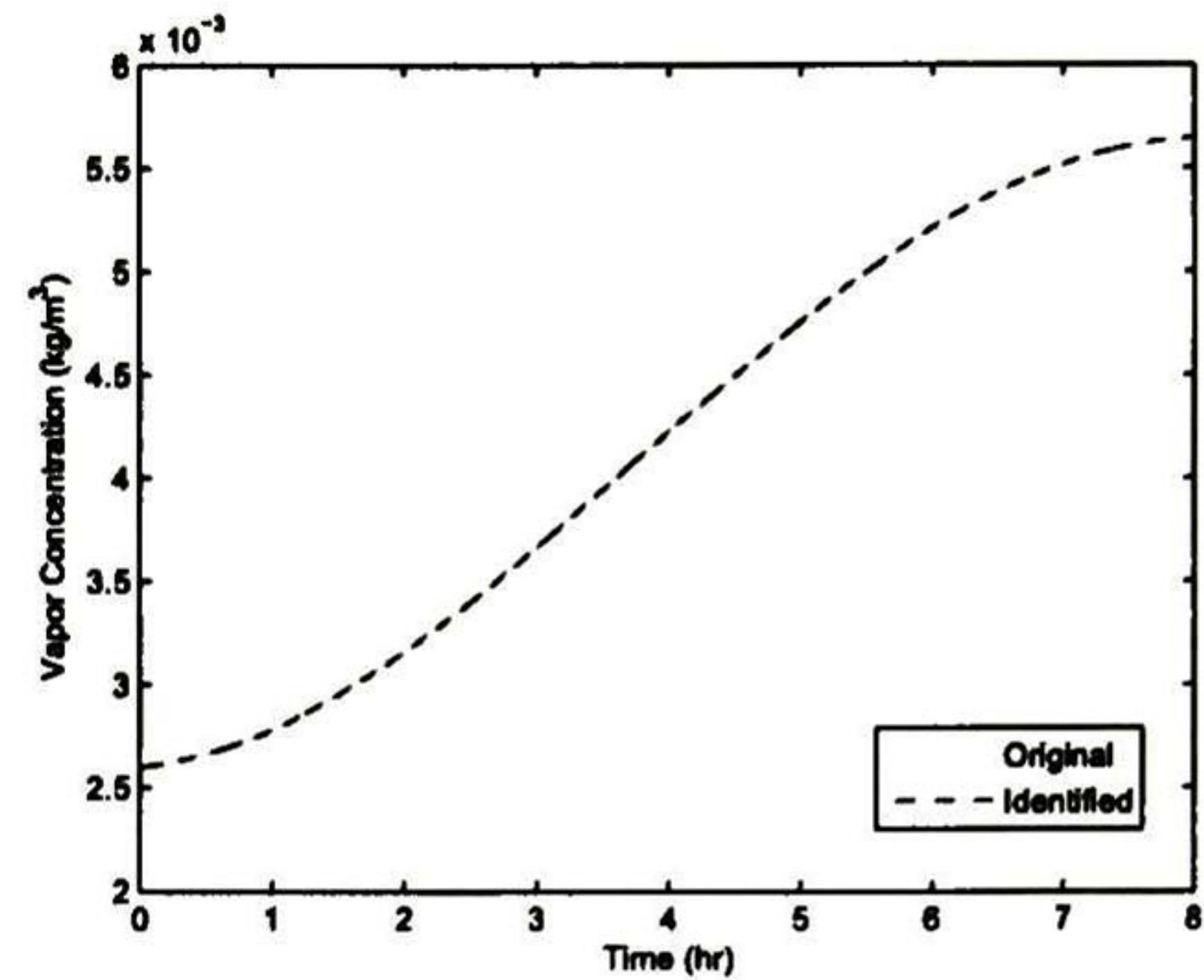


FIGURA 5.13: Dinámica de la concentración de vapor de agua usando las perturbaciones medidas.

5.6.1 Trabajo Futuro

Para poder realizar el control de un invernadero modelado con RPF es necesario hacer consideraciones que hasta la fecha no se han trabajado en estas redes, por lo que hay una ventana de oportunidad en este sentido. Como se vio en el Capítulo 3, el control cuando existen transiciones no-controlables sigue siendo hasta la fecha un problema sin resolver. Además, habría que tomar en cuenta que en el modelo RPF del invernadero, un mismo control está asociado directamente a varias transiciones, es decir, existe una dependencia lineal entre el control y los elementos del invernadero. Este es un problema que ni siquiera se ha considerado en la comunidad investigadora hasta ahora, por lo que es una buena propuesta de material para indagar.

Capítulo 6

Conclusiones

6.1 Conclusiones Generales

Esta disertación trató sobre las redes de Petri fluidificadas. Primero se propone una ley de control para el caso de redes con todas sus transiciones controlables. Después se presentó un estudio de caso, que es el control del metaboloma celular. Por último, se propuso una metodología de modelado para sistemas de invernaderos.

6.1.1 Control de redes de Petri fluidificadas

En cuanto al control, aunque se trata para el caso de redes con todas sus transiciones controlables (caso que puede considerarse bastante restrictivo en términos prácticos), la ley que se propuso es local, permitiendo procesar el control del sistema de manera distribuida. Esto tiene la ventaja de que en la implementación se evitan algunos problemas propios de las comunicaciones, como pueden serlo los retrasos o los ruidos en la línea. Además, el control se resuelve en tiempo polinomial (ya que sólo requiere de hacer la multiplicación de la matriz de incidencia C por el vector de error e y tantas comparaciones como transiciones en el sistema). Esto facilita la implementación reduciendo los consumos de procesador. De hecho, comparándolo con otras leyes de control en la literatura, es de los que menor tiempo computacional requieren. La demostración de la ley que se propuso se basó en una función de Lyapunov y el uso de algunas propiedades estructurales de las redes de Petri.

La ley de control propuesta es útil en cualquier sistema altamente marcado, como sistemas congestionados de tráfico o sistemas de manufactura atestados. El marcado requerido puede ser computado como un flujo máximo de encendido/apagado, por lo que se obtiene el máximo desempeño del sistema. Sin embargo, si quitamos la hipótesis de que el sistema es altamente marcado, entonces aparece un problema combinatorio. De ser el caso, al llevar este control a las de las RP discretas se convierte en un problema NP completo.

6.1.2 Control del Metaboloma

Otro problema que se abordó en esta disertación es el control del metaboloma celular. En la metodología de modelado del metaboloma con redes de Petri fluidificadas (la cual se propuso anteriormente en el trabajo de maestría) no se incluyen los procedimientos de control comunes en los laboratorios, como lo son el uso de fármacos inhibidores (de bioreacciones) o la manipulación genética. Es por esto que se propusieron propusieron un par de topologías de control representando estos dos casos.

Para el caso de la topología de control inhibidor se propuso agregar una red de Petri de tal forma que una transición represente la adición del fármaco y otra la sustracción del mismo, de tal manera que, cuando se agrega fármaco la red funciona como una trampa, consumiendo marcas del lugar que representa la enzima e inhibiendo a su vez su reacción correspondiente; y cuando se sustrae fármaco la red funge como un sifón, liberando enzima y dejándola disponible para acelerar su reacción correspondiente.

Para el caso de la topología de control genético se propuso agregar una red de Petri de tal forma que un lugar quedó representando la expresión del gen, una transición controlable la producción de la enzima y una transición incontrolable la degradación natural de la enzima.

Tanto para la topología de control inhibidor como para la topología de control genético, las ecuaciones de estados de las redes fueron añadidas al sistema y sus transitorios fueron analizados, con lo que se obtuvieron condiciones suficientes para garantizar el control en ambos casos.

Es importante señalar que la contribución es pionera en el sentido de que, por un lado, los sistemas biológicos son modelados para análisis cualitativos en lo general y, por otro lado,

en cuanto al control sólo se analizan en estado pseudoestacionario, a diferencia de nuestra propuesta que abarca análisis transitorio, estacionario, control y topologías de control. Estas últimas permiten modelar dos mecanismos de control usados en el laboratorio.

6.1.3 Modelado de Invernaderos

En cuanto al modelado de invernaderos se presentó una metodología basada de redes de Petri fluidificadas. Esta metodología es *bottom-up* o ascendente: primero se definen módulos elementales (balance, generación, consumo y balance de flujo) que representan los componentes básicos de una ecuación de balance de masa y energía, tales como almacenamiento, fuente, pérdida, generación y consumo de masa o energía. De ahí, se obtiene un módulo de balance representando cada ecuación de balance de masa o energía. Luego, el modelo RPF se construye para cada variable de estado del invernadero, agregando tantos módulos elementales como componentes existan en la ecuación de balance de masa o energía. Una vez obtenida la red, los parámetros del modelo son identificados y representados por los valores de la RPF tales como el marcado y la tasa máxima de disparo de las transiciones.

La metodología de modelado del invernadero con RPF que se presentó proporciona una representación gráfica de las variables, lo que permite un fácil entendimiento de las interacciones entre los lugares (variables). También, el modelo RPF permite tener un modelo modular en el que elementos pueden agregarse o quitarse según sea necesario.

Uno de los principales problemas en el control de invernaderos es obtener un modelo matemático fino del invernadero que capture el verdadero comportamiento del mismo, ya que los modelos son representados por ecuaciones diferenciales no lineales incluyendo perturbaciones en los que los parámetros son variantes en el tiempo. Los modelos derivados llevan a ecuaciones diferenciales muy complejas que además son difíciles de obtener.

6.2 Resumen de Contribuciones

Los resultados más significativos que se obtuvieron y proponen en este trabajo son:

- Ley de control local para redes de Petri fluidificadas con todas sus transiciones controlables. (Capítulo 3)
- Topología de control inhibitor para el modelo de RPF del metaboloma celular. (Capítulo 4)
- Topología de control genético para el modelo de RPF del metaboloma celular. (Capítulo 4)
- Metodología de modelado con RPFs de invernaderos con una estrategia modular. (Capítulo 5)

6.3 Trabajo Futuro

- Proponer una ley de control para redes de Petri fluidificadas con transiciones incontrolables. Las ecuaciones sugieren que el desenvolvimiento de la matriz de controlabilidad puede ser de gran utilidad.
- Considerar los retrasos en las topologías de control para cerrar el lazo por completo. Tal vez pudiera adaptarse a redes de Petri una forma del predictor de Smith.
- Simular una célula completa (la *Saccharomyces Cerevisiae* es la más simple conocida) y comparar datos con los de laboratorio. La dificultad radica en la obtención de los parámetros de la red, i.e. las tasas de las transiciones. Otra opción sería proponer un identificador, o bien encontrar condiciones para una red mínima que se valide con datos de laboratorio.
- Se propone investigar y utilizar los parámetros exactos de las reacciones del metabolismo de la fructosa. Esto con el fin de hacer una validación formal y así poder implementar, de ser posible, un control medicamentoso para afrontar las enfermedades propias de la intolerancia a la fructosa.
- Para poder realizar el control de un invernadero modelado con RPF es necesario hacer consideraciones que hasta la fecha no se han trabajado en estas redes, por lo que hay una ventana de oportunidad en este sentido. Como se vio en el Capítulo 3, el control cuando existen transiciones no-controlables sigue siendo hasta la fecha un problema sin resolver. Además, habría que tomar en cuenta que en el modelo

RPF del invernadero, un mismo control está asociado directamente a varias transiciones, es decir, existe una dependencia lineal entre el control y los elementos del invernadero. Este es un problema que ni siquiera se ha considerado en la comunidad investigadora hasta ahora, por lo que es una buena propuesta de material para indagar.

6.4 Publicaciones

Revistas:

- J. L. Tovany, R. Ross-León, J. Ruiz-León, A. Ramírez-Treviño and O. Begovich: *Greenhouse Modeling Using Continuous Timed Petri Nets*. *Mathematical Problems in Engineering Journal*, 2013.

Congresos:

- R. Ross-León, E. Aguayo-Lara, A. Ramírez-Treviño and J. Ruiz-León: *Local control law for live and bounded timed continuous Petri nets*. 12th IFAC-IEEE International Workshop on Discrete Event Systems. 2014.
 - R. Ross-León, E. Aguayo-Lara, A. Ramírez-Treviño and J. Ruiz-León: *On-Off structure based control law for continuous timed Petri nets*. IEEE Conference on Computational Engineering in Systems Applications. 2012.
 - R. Ross-León, A. Ramírez-Treviño and J.A. Morales: *Timed continuous Petri nets based control for metabolome under Michaelis-Menten kinetics*. IEEE World Automation Congress. 2012.
- E. Aguayo-Lara, R. Ross-León, A. Ramírez-Treviño and J. Ruiz-León: *On/Off control with observers state feedback for continuous timed Petri nets*. 11th IFAC-IEEE International Workshop on Discrete Event Systems. 2012.

Bibliografía

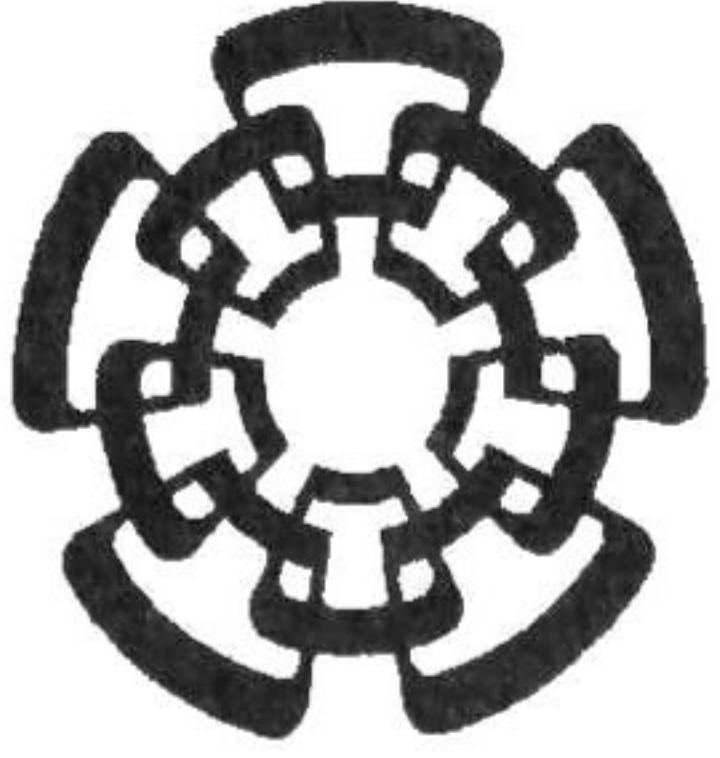
- [1] Carla Seatzu, Manuel Silva, and Jan H. van Schuppen. *Control of Discrete-Event System – Automata and Petri Net Perspectives*. Springer, 2013.
- [2] Ernesto López-Mellado. *Introducción a Las Redes de Petri*. Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Físico-Matemáticas, 1997.
- [3] K. M. Inan and P. P. Varaiya. Algebras of discrete event models. *Proceedings of the IEEE*, 77(1), January 1989.
- [4] C. Mahulea, Laura Recalde, and Manuel Silva. Basic server semantics and performance monotonicity of continuous petri nets. *Springer Science+Business Media, LLC*, August 2008.
- [5] Roberto Ross-León, Antonio Ramirez-Trevi no, José Alejandro Morales, and Javier Ruiz-León. Control of metabolic systems modeled with timed continuous Petri nets. In *International Workshop on Biological Processes & Petri Nets*, pages 85–100, 2010.
- [6] S. Hennequin, D. Lefebvre, and A. El Moudni. Fuzzy control of variable speed continuous petri nets. In *Decision and Control, 1999. Proceedings of the 38th IEEE Conference on*, volume 2, pages 1352–1356 vol.2, 1999.
- [7] A. Giua, C. Mahulea, L. Recalde, C. Seatzu, and M. Silva. Optimal control of timed continuous petri nets via explicit mpc. In *Proc. of 2nd Multidisciplinary International Symposium on Positive Systems: Theory and Applications, Lecture Notes in Control and Information Sciences*, pages 383–390. Springer, 2006.
- [8] Redouane Kara, Mourad Ahmane, Jean Jacques Loiseau, and Said Djennoune. Constrained regulation of continuous petri nets. *Nonlinear Analysis: Hybrid Systems*, 3:738–748, 2009. doi: 10.1016/j.nahs.2009.06.011.

- [9] Laura Recalde Jing Xu and Manuel Silva. Tracking control of timed continuous petri net systems under infinite servers semantics. In *Proceedings of the 17th World Congress The International Federation of Automatic Control*, July 2008.
- [10] C.R. Vázquez, J.H. van Schuppen, and M. Silva. Modular/coordinated control for tcpns. Technical report, GISED, DIIS, Universidad de Zaragoza, 2011.
- [11] Manuel Silva Suárez and Liewei Wang. Minimum-time control for structurally persistent continuous petri nets and the application in distributed control. 2010.
- [12] Liewei Wang, Cristian Mahulea, Jorge Ilvez, and Manuel Silva. Control of continuous Petri nets using on/off based method. In *11th International Workshop on Discrete Event Systems*, pages 47 – 53, October 2012.
- [13] Peter J. E. Goss and Jean Peccoud. Quantitative modeling of stochastic systems in molecular biology by using stochastic petri nets. In *Natl. Acad. Sci. USA*, volume 95, pages 6750–6755, June 1998.
- [14] Masao Nagasaki, Atsushi Doi, Hiroshi Matsuno, and Satoru Miyano. Petri net based description and modeling of biological pathways. *Algebraic Biology*, pages 19–31, 2005.
- [15] Monika Heiner, David Gilbert, and Robin Donaldson. Petri nets for systems and syntethic biology. pages 215–264, 2008.
- [16] David Angeli, Patrick De Leenheer, and Eduardo D. Sontag. A petri net approach to persistence analysis in chemical reaction networks. *Biology and Control Theory: Current Challenges*, pages 181–216, 2007.
- [17] Natal Riel and A. W. Van. Dynamic modelling and analysis of biochemical networks: Mechanism-based models and model-based experiments. *Briefings In Bioinformatics*, 7(4):364–374, November 2006.
- [18] Elke Nevoigt. Progress in metabolic engineering of *saccharomyces cerevisiae*. *Microbiology And Molecular Biology Reviews*, 72(3):379–412, September 2008.
- [19] Najaf A Shah and Casim A Sarkar. Robust Network Topologies for Generating Switch-Like Cellular Responses. *PLoS Computational Biology*, 7(6):12, 2011. URL <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3121696&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

- [20] Gino J E Baart and Dirk E Martens. Genome-scale metabolic models: reconstruction and analysis. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 799:107–26, January 2012. ISSN 1940-6029. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21993642>.
- [21] Fernando Ortega and Luis Acerenza. Modular metabolic control analysis of large responses in branched systems—application to aspartate metabolism. *The FEBS journal*, 278(14):2565–2578, 2011. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21592306>.
- [22] T. Boulard and A. Baille. A simple greenhouse climate control model incorporating effects on ventilation and evaporative cooling. *Agricultural and Forest Meteorology*, 65:145–157, 1993.
- [23] J. Boaventura Cunha. Greenhouse climate models: An overview. In *EFITA 2003 Conference*, 2003.
- [24] J. M. Herrero, X. Blasco, M. Martínez, C. Ramos, and J. Sanchis. Robust identification of non-linear greenhouse model using evolutionary algorithms. *Control Engineering Practice*, 16:515–530, 2008.
- [25] P. Salgado and J. Boaventura Cunha. Greenhouse climate hierarchical fuzzy modelling. *Control Engineering Practice*, 13:613–628, 2005.
- [26] Jorg Dessel and Javier Esparza. *Free Choice Petri Nets*. Cambridge University Press, 1995.
- [27] C. G. Cassandras. *Discrete Event Systems. Modelling and Performance Analysis*. Asken Associates, 1993.
- [28] René David and Hassane Alla. Continuous and hybrid petri nets. *Journal of Circuits, Systems and Computers*, 8(1):159–188, February 1998.
- [29] René David and Hassane Alla. Continuous petri nets. *Proceedings of the 8th European Workshop on Application and Theory of Petri Nets*, pages 275–294, 1987.
- [30] Tadao Murata. Petri nets: Properties, analysis and applications. In *Proceedings of IEEE*, volume 77, pages 541–580, 1989.
- [31] Manuel Silva and Laura Recalde. On fluidification of petri net models: From discrete to hybrid and continuous model. *Annual Reviews in Control* 28, pages 253–266, 2004.

- [32] M. Ajmone Marsan, G. Balbo, G. Conte, S. Donatelli, and G. Franceschinis. Modelling with generalized stochastic petri nets. *SIGMETRICS Perform. Eval. Rev.*, 26(2):2, 1998.
- [33] M. K. Molloy. Performance analysis using stochastic petri nets. *IEEE Trans. Comput.*, 31(9):913–917, 1982.
- [34] Manuel Silva and Laura Recalde. Continuization of timed petri nets: From performance evaluation to observation and control. *26th International Conference On Application and Theory of Petri Nets and Other Models of Concurrency*, 2006.
- [35] Manuel Silva and Laura Recalde. Redes de petri continuas: Expresividad, análisis y control de una clase de sistemas lineales conmutados. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial*, 4(3):5–33, Julio 2007.
- [36] Javier Esparza and Manuel Silva. Compositional synthesis of live and bounded free choice petri nets. *LNCS*, 571:172–187, 1991.
- [37] Jörg Desel and Javier Esparza. *Free Choice Petri Nets*. Cambridge University Press, 1995.
- [38] René David and Hassane Alla. Continuous petri nets. In *Proc. Of the 8th European Workshop on Application and Theory of Petri Nets*, pages 275–294, 1987.
- [39] J.P. Hespanha. Uniform stability of switched linear systems: extensions of lasalle’s invariance principle. *Automatic Control, IEEE Transactions on*, 49(4):470 – 482, april 2004. ISSN 0018-9286. doi: 10.1109/TAC.2004.825641.
- [40] Jorge Júlvez and René Boel. Modelling and controlling traffic behaviour with continuous petri nets. In *Proceedings of the 16th IFAC World Congress*, 2005.
- [41] M.P. Cabasino, C. Seatzu, C. Mahulea, and M. Silva. Fault diagnosis of manufacturing systems using continuous petri nets. In *Systems Man and Cybernetics (SMC), 2010 IEEE International Conference on*, pages 534 –539, oct. 2010. doi: 10.1109/ICSMC.2010.5642021.
- [42] C. Mahulea, Antonio Ramírez-Treviño, Laura Recalde, and Manuel Silva. Steady state control, zero valued poles and token conservation law in continuous net systems. *Proceedings of the International Workshop on Control of Hybrid and Discrete Event Systems*, 2005.

- [43] Carlos Renato Vázquez, Antonio Ramírez-Treviño, Laura Recalde, and Manuel Silva. On controllability of timed continuous petri nets. *11th Int. Workshop Hybrid Systems: Computational and Control*, 4981:528–541, 2008.
- [44] Laszlo Kurti and Barbara Czako. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Elsevier Academic Press. USA, 2005.
- [45] Irwin H. Segel. *Enzyme Kinetics*. New York: Wiley-Interscience, 1975.
- [46] L. Tappy and K.A. Le. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol*, 90:23–46, 2010.
- [47] V. Lecoultre, L. Egli, and G. Carrel. Effects of fructose and glucose overfeeding on hepatic insulin sensitivity and intrahepatic lipids in healthy humans. *Obesity*, 21(4):782–785, 2013.
- [48] V. Ha, J.L. Sievenpiper, and R.J. de Souza. Effect of fructose on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Control Engineering Practice*, 59:787–795, 2012.
- [49] V. Cornejo and E. Raimann. Alteraciones del metabolismo de la fructosa. *Revista Chilena de Nutrición*, 31(2), 2004.
- [50] P. Boesiger, R. Buchli, D. Meier, B. Steinmann, and R. Gitzelmann. Changes of liver metabolite concentrations in adults with disorders of fructose metabolism after intravenous fructose by $^3\text{1p}$ magnetic resonance spectroscopy. *Pediatric Research*, 36(4):436–440, 1994.
- [51] M. Kloetzer, C. Mahulea, C. Belta, and M. Silva. An automated framework for formal verification of timed continuous petri nets. In *IEEE Transactions on Industrial Informatics*, volume 6, pages 460 – 471, 2010.
- [52] Renato Vazquez and Manuel Silva. Timing-dependent boundedness and liveness in continuous petri nets. In *Proceedings of the 10th International Workshop on Discrete Event Systems (WODES'10)*, pages 10 – 17, 2010.
- [53] G. van Straten, G. van Willigenburg, E. van Henten, and R. van Ooteghem. *Optimal Control of Greenhouse Cultivation*. CRC Press, 2010.



CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS DEL I.P.N. UNIDAD GUADALAJARA

El Jurado designado por la Unidad Guadalajara del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional aprobó la tesis

Diseño de leyes de control para Redes de Petri Fluidificadas y algunas aplicaciones

del (la) C.

Roberto ROSS LEÓN

el día 11 de Diciembre de 2014.

Dr. Luis Ernesto López Mellado
Investigador CINVESTAV 3C
CINVESTAV Unidad Guadalajara

Dr. José Javier Ruíz León
Investigador CINVESTAV 3C
CINVESTAV Unidad Guadalajara

Dra. Ofelia Begovich Mendoza
Investigador CINVESTAV 3B
CINVESTAV Unidad Guadalajara

Dr. Antonio Ramírez Treviño
Investigador CINVESTAV 3A
CINVESTAV Unidad Guadalajara

Dr. José Alejandro Morales Valencia
Profesor Investigador Asociado C
CUCEI UDG

Dr. Enrique Javier Aguayo Lara
PROFESOR TIEMPO COMPLETO.
INSTITUTO TECNOLÓGICO Y DE ESTUDIOS
SUPERIORES DE MONTERREY, Campus
Guadalajara.



CINVESTAV - IPN
Biblioteca Central



SSIT0012934