

非线性发酵动力系统

——辨识、控制与并行优化

冯恩民 修志龙 等 编著



科学出版社

非线性发酵动力系统

——辨识、控制与并行优化

冯恩民 修志龙 等 编著

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书系统阐述了一类微生物发酵非线性动力系统的参数辨识与最优控制的理论与方法.首先论述了不同微生物发酵方式(间歇发酵、连续发酵和批式流加发酵)下的非线性、非光滑动力系统的性质:稳定性、鲁棒性以及不同动力系统参数辨识的方法,即实验数据辨识法和系统鲁棒性辨识法;其次阐述了不同动力系统的最优控制方法及数值模拟方法,证明了可辨识性或最优解的存在性以及达到最优解的必要条件;最后用并行优化算法研究了数百个混杂动力系统约束下的参数辨识与超复杂系统的最优控制问题.

本书是作者十余年科研工作的系统总结,也是以微生物发酵的实际科研问题驱动的生物数学研究的范例.可作为信息与计算科学、应用数学、自动控制、生物化工、生物工程与技术等专业高年级本科生、研究生、教师及相关工程技术人员教材或参考书.

图书在版编目(CIP)数据

非线性发酵动力系统:辨识、控制与并行优化/冯恩民等编著. —北京:科学出版社, 2012

ISBN 978-7-03-034959-0

I. ①非… II. ①冯… III. ①微生物-发酵-非线性力学-动力学-研究 IV. ①TQ920.1

中国版本图书馆CIP数据核字(2012)第133971号

责任编辑:李欣 赵彦超/责任校对:张怡君

责任印制:钱玉芬/封面设计:陈敬

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

源海印刷有限责任公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2012年8月第一版 开本:B5(720×1000)

2012年8月第一次印刷 印张:22

字数:431 00

定价:88.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

生物质能源 (如燃料乙醇、生物柴油、生物氢气等) 及生物基大宗化学品 (如 1,3- 丙二醇、2,3- 丁二醇、乳酸、琥珀酸及丁醇等) 的研究受石油价格影响引起各国的关注, 许多国家都加大了对生物能源、石油代用品的研发力度. 作为石油代用品 —— 生物柴油的产量增长迅猛, 使生产生物柴油的副产品 —— 甘油的产量过剩, 价格逐年下降. 因此, 生物发酵法将甘油转化为 1,3- 丙二醇的研究受到世界各国的关注.

本书以实际发酵过程为背景, 叙述一类非线性、非光滑动力系统的参数辨识、最优控制及并行算法等的最新研究成果. 这是一项实际问题驱动的应用数学研究. 自 1999 年以来, 我们在这方面的研究先后获得六项国家自然科学基金、一项国家“十五”科技攻关课题、一项“863”课题和两项“973”子课题的资助, 在此对上述各单位的支持表示感谢!

现代生物学运用各种数学、物理学的理论与方法, 以计算机为工具进行生物理论的研究, 特别是在计算机上进行的数值模拟已经成为十分重要和活跃的前沿领域. 正如 1982 年 Nobel 物理学奖获得者 S.Wilson 在其著作 *Chemistry by Computer*(1986 年) 里所说的“今天, 已达到的状况是在很多时候计算化学家可用计算机代替试管. 相对传统的实验化学技术, 计算化学家不应看做是一个竞争对手. 两种方法是相互补充的, 一种方法提供另一种方法不能提供的数据.”应用计算机进行数值模拟可以解决很多用解析解法难以解决的复杂系统中的问题, 这些复杂系统超越了解析法所能达到的程度. 在计算机上通过对各种复杂系统模拟真实体系, 可用来比较各种近似理论的标准. 相反, 实验结果又可用于评估计算机上数值模拟所用模型的正确与否, 加强了理论与实验的结合. 另外, 有些物理量可能是实验上无法或很难测量的, 而应用计算机数值模拟, 这些物理量可以计算出来, 实现了计算机上数值模拟与化学实验两种方法的相互补充.

本书首先简述了微生物发酵过程与当前的研究状况, 以及各种非线性动力系统的研究状况. 较详细地叙述了目前微生物发酵过程中各种不同工况 (间歇发酵、连续发酵与批式流加发酵) 下的动力系统、稳定性及主要性质. 这些动力系统均为非线性、非光滑、且无法求得解析解的. 由于某些发酵机理尚不明确, 发酵实验仅能测得部分数据, 有些数据无法测试或者测试不准等. 因此, 本书叙述了判别数学模型正确与否的另一标准, 即生物系统自身固有的鲁棒性及其定量的鲁棒性定义.

本书讨论的参数辨识问题除包括通常的对一个非线性动力系统依实验数据的辨识问题外, 还包括以数百个以上的不同非线性动力系统为主要约束、以实验数据和生物系统的鲁棒性为性能指标的辨识问题, 它含有连续的与离散的两种辨识参量. 本书叙述了此类辨识模型与最优控制模型的建立方法、可辨识性或最优解的存在性、达到最优解的必要条件、优化算法与数值模拟等.

由于发酵过程中出现的动力系统无法求得解析解, 辨识问题中包括多个不同的动力系统, 性能指标中又含有系统的鲁棒性等, 这些使得求解参数辨识问题的计算量特别大, 在一般个体机上无法实现. 所以, 本书叙述了在并行计算机执行并行优化计算的方法, 以及用并行计算机求解此类参数辨识问题、实现最优控制及进行数值模拟等具体方法.

全书分 5 章. 第 1 章由叶剑雄、滕虎与孙亚琴编写; 第 2 章由晏海花、翟金刚与张誉铎编写; 第 3 章由王磊与王娟编写; 第 4 章由张誉铎、高井贵、王娟与翟金刚编写; 第 5 章由叶剑雄、姜珊与崔春红编写. 全书由冯恩民与修志龙整理、修改和定稿.

本书的编著与出版过程得到辽宁省数学会理事长张庆灵教授、秘书长吕方教授、大连理工大学数学科学学院院长卢玉峰教授、副院长张立卫教授、夏尊铨教授、林贵华教授、张宏伟教授和庞丽萍教授的关心与指导, 在此向他们表示衷心的感谢.

生物质能源、生物基大宗化学品、非线性混杂动力系统的参数辨识、最优控制、并行优化理论与算法等仍是当前国内外的研究热点课题. 由于我们的研究能力与水平所限, 错误与不足之处在所难免, 恳切希望读者给予批评指正.

编著者

2012 年 3 月

目 录

前言

第 1 章 绪论	1
1.1 甘油生物转化过程简介	1
1.2 甘油生物转化过程动力学	5
1.2.1 甘油代谢细胞生长动力学	6
1.2.2 底物甘油消耗动力学模型	9
1.2.3 细胞外主要产物形成动力学	9
1.2.4 底物甘油跨膜运输动力学模型	10
1.2.5 细胞内 3-羟基丙醛动力学模型	11
1.2.6 细胞内 1,3-丙二醇动力学模型	11
1.3 发酵工程中的动力系统及研究现状	12
1.3.1 脉冲微分方程及研究现状	12
1.3.2 混杂动力系统及其研究现状	13
1.3.3 时滞动力系统及其研究现状	15
1.3.4 随机动力系统及其研究现状	18
1.4 代谢工程的定量分析	18
1.4.1 代谢通量分析	19
1.4.2 代谢控制分析	21
1.4.3 S 系统方法	23
1.5 发酵工程中的优化	31
1.5.1 非线性参数优化问题的研究概况	31
1.5.2 非线性最优控制的研究概况	33
1.5.3 生物鲁棒性及其研究现状	36
1.6 本书的主要内容	37
第 2 章 非线性动力系统与并行算法	38
2.1 符号与各种空间	38
2.1.1 拓扑向量空间	39
2.1.2 变分分析	45
2.2 集中参数动力系统	48
2.2.1 常微分方程的定性理论	48

2.2.2 最优控制问题	49
2.3 混杂动力系统	54
2.3.1 理论框架模型	54
2.3.2 参数灵敏度分析	56
2.3.3 切换系统	57
2.4 脉冲动力系统	58
2.4.1 系统描述	58
2.4.2 脉冲系统解的性质	61
2.4.3 脉冲系统最优控制	65
2.5 随机动力系统	67
2.5.1 随机微分方程的定性理论	67
2.5.2 随机最优控制	70
2.6 时滞动力系统	71
2.7 几乎线性系统的稳定性	74
2.7.1 局部几乎线性系统稳定性	74
2.7.2 Lyapunov 第二方法	77
2.8 最优性原理	79
2.8.1 极大值函数	79
2.8.2 双层规划	81
2.8.3 最优性条件	82
2.9 并行算法	87
2.9.1 并行计算的背景与现状	88
2.9.2 并行计算的基本概念	89
2.9.3 并行算法设计	90
2.9.4 并行程序设计 ——MPI 编程	91
2.9.5 MPI 常用函数	101
第 3 章 微生物间歇发酵非线性动力系统	111
3.1 引言	111
3.2 间歇发酵 Monod 型动力系统	111
3.2.1 系统解的性质	112
3.2.2 参数辨识及优化	113
3.2.3 数值模拟	115
3.2.4 最优控制模型及性质	117
3.2.5 最优性条件与最优性函数	122
3.3 间歇发酵多阶段动力系统	126

3.3.1 系统解的性质	127
3.3.2 参数辨识模型	130
3.3.3 优化算法	131
3.3.4 数值模拟	132
3.4 时变函数多阶段动力系统	135
3.4.1 系统辨识模型	135
3.4.2 优化算法	136
3.4.3 数值模拟	137
3.5 间歇发酵随机动力系统	139
3.5.1 比生长速率的白噪声扰动	140
3.5.2 随机系统解的性质	141
3.5.3 随机动力系统的生存集	142
3.5.4 数值模拟	145
3.5.5 随机最优控制	146
3.6 间歇发酵的 S 系统	149
3.6.1 S 系统的参数辨识	150
3.6.2 优化算法	150
3.6.3 数值结果	151
3.7 间歇发酵酶催化混杂动力系统	152
3.7.1 酶催化混杂动力系统模型	152
3.7.2 酶催化混杂动力系统性质	154
3.7.3 系统辨识、优化算法及数值模拟	155
3.7.4 参数灵敏度分析及数值结果	157
第 4 章 微生物连续发酵非线性动力系统	160
4.1 引言	160
4.2 基于 Monod 模型的微生物连续发酵动力系统	161
4.2.1 模型描述	161
4.2.2 非线性动力系统的性质	163
4.2.3 参数辨识模型	163
4.2.4 优化算法及数值模拟	164
4.2.5 非线性动力系统的稳定性	166
4.3 连续发酵非线性随机动力系统	178
4.3.1 非线性随机动力系统	178
4.3.2 非线性随机动力系统性质	180
4.3.3 数值模拟	182

4.4	微生物连续发酵时滞动力系统	183
4.4.1	无量纲连续发酵时滞动力系统	183
4.4.2	无量纲连续发酵时滞动力系统的性质	188
4.4.3	无量纲连续发酵时滞动力系统的数值模拟	189
4.5	连续发酵酶催化混杂动力系统独立参数辨识与并行优化	190
4.5.1	复杂代谢网络及混杂动力系统模型	191
4.5.2	连续发酵酶催化动力系统的性质	194
4.5.3	性能指标与鲁棒性分析	195
4.5.4	一簇混杂动力系统的独立参数辨识	197
4.5.5	一簇混杂动力系统独立参数辨识的并行优化	199
4.5.6	数值模拟	201
4.6	基于双层规划推断甘油代谢的目标函数	201
4.6.1	甘油在克雷伯氏杆菌中的代谢	201
4.6.2	通量平衡分析模型	202
4.6.3	推断目标函数的双层优化模型	203
4.6.4	通量模型性质及数值计算	204
4.7	酶催化动力系统共同参数系统辨识及并行优化	208
4.7.1	性能指标与鲁棒性分析	210
4.7.2	共同参数辨识模型及并行优化算法	212
4.7.3	数值结果	214
第 5 章	批式流加发酵动力系统辨识与最优控制	219
5.1	引言	219
5.2	耦联批式流加发酵脉冲动力系统	220
5.2.1	批式流加的非线性脉冲动力系统	221
5.2.2	非线性脉冲动力系统的参数辨识	227
5.2.3	非线性脉冲动力系统的最优控制	237
5.3	耦联批式流加发酵多阶段动力系统	246
5.3.1	非线性多阶段动力系统	247
5.3.2	非线性多阶段动力系统的性质	249
5.3.3	多阶段动力系统的参数辨识	250
5.3.4	多阶段动力系统的最优控制	253
5.3.5	基于最优控制策略的设计	261
5.4	耦联批式流加发酵多阶段脉冲动力系统	265
5.4.1	多阶段脉冲系统及性质	266
5.4.2	双层参数辨识	267

5.4.3	优化算法	269
5.4.4	数值结果	270
5.5	耦联批式流加发酵自治切换动力系统	272
5.5.1	自治切换动力系统	272
5.5.2	最优控制模型	275
5.5.3	优化算法	276
5.5.4	数值结果	279
5.6	耦联批式流加发酵的最优切换控制	281
5.6.1	非线性切换动力系统	282
5.6.2	非线性切换系统的性质	284
5.6.3	最优切换控制模型及其等价形式	286
5.6.4	优化算法	288
5.6.5	数值结果	295
5.7	非耦联批式流加发酵混杂系统	297
5.7.1	非线性混杂动力系统	297
5.7.2	混杂系统的适定性分析	302
5.7.3	数值模拟	309
5.7.4	批式流加发酵反馈控制的设计	312
参考文献		321
附录 A 关于非线性发酵动力系统其他文献		338
附录 B 发酵动力系统研究获得资助情况		342

第1章 绪 论

微生物的生长、繁殖与代谢是一个复杂的生物化学过程。该过程既包括细胞内的生化反应, 又包括细胞内、细胞外物质的交换, 以及细胞外物质的传递与反应。要对这样一个复杂体系进行描述, 首先要进行合理必要的简化, 考虑的角度不同, 建立的模型也不同。微生物反应动力学是对细胞群体行为的描述, 若不考虑细胞之间的差别, 而是取其行为的平均值, 在此基础上建立的模型称为确定模型; 如果考虑细胞之间的差别, 则建立的模型称为概率模型。细胞的组成也是复杂的, 含有蛋白质、脂肪、核酸、碳水化合物、维生素等, 组成成分的含量随着环境条件的变化而变化。如果建立模型时考虑了细胞组成的变化, 则建立的模型称为结构模型。该模型能从机理上描述细胞的动态行为, 但由于存在诸多困难, 如细胞反应过程极其复杂、检测手段限制、缺乏可直接用于在线确定反应系统状态的传感器等, 所以结构模型的应用受到了限制; 如果把菌体视为单组分, 则环境的变化对细胞组成的影响可被忽略, 在此基础上建立的模型称为非结构模型。在细胞生长过程中, 如果细胞内的各组分均以相同的比例增长, 则称之为均衡增长。如果由于各组分的合成速率不同而使各组分增加的比率不同, 则称为非均衡增长。从简化模型的角度考虑一般采用均衡生长的非结构模型^[1]。

微生物发酵过程有一般化工过程的特点, 又有生命体代谢反应的特点。近年来, 随着生物技术的深入发展, 单凭经验来控制生产已远远不能满足实际的要求。而计算机技术的快速发展在客观上为我们提供了对复杂的发酵过程进行分析和控制的手段。因此, 借助数学和计算机对发酵过程建模和模拟越来越受到人们关注。建模的目的就是做到对发酵过程定量、动态的表达, 对发酵过程建模, 是实现发酵过程最优控制、提高产品质量、获得最大收益的前提。由于生物系统的复杂性, 描述其发酵或代谢过程的数学模型往往是高维的非线性复杂系统, 在此基础上所进行的优化控制等计算量可能变得极为庞大, 甚至是个体计算机所无法承受的。并行计算机的迅速发展, 为解决非线性动力系统中大量的优化计算问题提供了有力的保证。因此, 研究非线性动力系统的并行优化极为必要。

本书总结归纳了我们近十年来所取得的研究成果, 包括多种非线性动力系统的建模、参数辨识、最优控制和并行优化。

1.1 甘油生物转化过程简介

生物炼制技术 (biorefinery technology) 或白色生物技术 (white biotechnology)

近几年受石油价格不断攀升的影响而越发受到人们的关注,尤其是生物质能源和生物基大宗化学品,如燃料乙醇、生物柴油、沼气、生物氢气以及 1,3-丙二醇、2,3-丁二醇、乳酸、琥珀酸、丁醇/丙酮等^[2]。作为可再生的石油替代品,生物柴油的产量近几年来增长迅猛,如 2005 年美国的生物柴油产量为 7600 万加仑(1 加仑 = 3.78541 L),2006 年达到 2.26 亿加仑,约 85 万吨;2000 年德国的生物柴油产量为 29 万吨,2007 年达到 500 万吨。而生物柴油副产 10% 的甘油,这必然导致甘油市场过剩,使 80% 的粗甘油价格由 2004 年的 25 美分/磅(1 磅 = 0.4536 kg)降至 2006 年的 2 美分/磅。以甘油为原料生产高附加值产品成为生物柴油行业的迫切愿望,其中用生物法将甘油转化为 1,3-丙二醇(简记为 1,3-PD)是最受人们关注的方向之一。

1,3-PD 是生产新型聚酯材料——聚对苯二甲酸丙二酯(PTT)的主要原料,并可用作溶剂、抗冻剂或保护剂等^[3]。传统的 1,3-PD 化学合成法生产需要高温、高压及贵重催化剂才能实现,且分离提纯困难,成本高^[4, 5],极大限制了 1,3-PD 的发展。微生物发酵法具有条件温和、操作简单、副产物少、绿色环保等优点,受到国内外越来越多的关注^[6-9]。微生物法生产 1,3-PD 主要分为两类:一是以葡萄糖作底物用基因工程菌生产 1,3-PD;二是用肠道细菌将甘油歧化为 1,3-PD。2004 年杜邦公司通过从葡萄糖到 1,3-PD 的一步发酵中试试验,并于 2006 年实现产业化生产(4.7 万吨/年);1993 年德国生物技术研究中心开展了微生物甘油转化生产 1,3-PD 的中试发酵实验(2m³ 发酵罐);2003—2006 年我国也先后通过了甘油发酵生产 1,3-PD 的中试(5m³、20m³ 发酵罐)与规模化生产(2500 吨/年)试验,目前正在开展产业化研究与开发工作。

由于国外 1,3-PD 的生产技术不对我国转让,国内 1,3-PD 的市场价格很高。从国内的微生物发酵法生产 1,3-PD 的研究现状来看,普遍存在 1,3-PD 产量过低、生产强度不高、生产成本较高等问题^[10, 11]。为了进一步降低生产成本,开展了大量的研究工作,除了采用廉价的原料如生物柴油副产甘油外,通过改进现有的生物反应技术、提高反应效率来提高产品的转化率;另外,通过对生物加工过程工艺的优化,确定目标产品生产的最优条件,实现产品收率的提高,降低能耗、物耗等方法来实现产品成本的降低。在改进发酵生产工艺和优化发酵培养基基础上,还应对发酵所用菌种生长的生化过程即代谢过程和基因调控机理进行深入研究,以有助于对甘油发酵过程的菌种改进和过程优化控制。

自然界中存在能将甘油转化为 1,3-PD 的微生物,主要是几种细菌,包括克雷伯氏杆菌(*Klebsiella*)、柠檬菌(*Citrobacter*)、梭状芽孢杆菌(*Clostridium*)等,其中克雷伯氏杆菌和丁酸梭状芽孢杆菌具有较高的转化率和 1,3-PD 生产能力,因而受到更多的关注^[12-14]。克雷伯氏杆菌和丁酸梭状芽孢杆菌具有较高的甘油耐受力,发酵速度较快,但丁酸梭状芽孢杆菌要求严格的厌氧条件,而克雷伯氏杆菌属于兼性

菌, 其生化特性与大肠杆菌 (*E.coli*) 非常相近, 这就为菌种的基因改良和利用基因工程构建新的菌种提供了便利, 故其被广泛地用于研究甘油生物歧化生产 1,3-PD^[15].

图 1.1 展示了甘油在克雷伯氏杆菌歧化过程中存在两条途径: 一是氧化途径, 甘油被与 NAD^+ 相连的甘油脱氢酶 (GDH) 催化脱氢生成二羟基丙酮 (DHA),

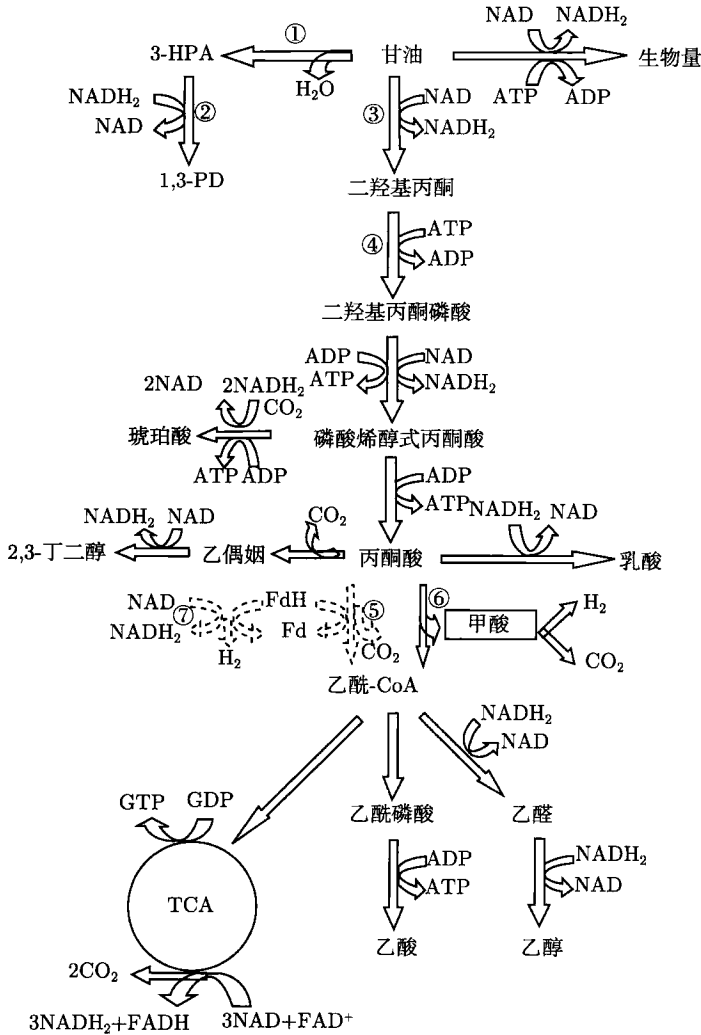


图 1.1 克雷伯氏杆菌转化甘油的代谢途径

- ① 甘油脱水酶 (GDHt); ② 1,3- 丙二醇氧化还原酶 (PDOR); ③ 甘油脱氢酶 (GDH); ④ 二羟基丙酮激酶 (DHAK); ⑤ 丙酮酸脱氢酶 (PDH); ⑥ 丙酮酸-甲酸裂解酶 (PFL); ⑦ 铁氧还蛋白氧化还原酶 (FOR)

然后进一步代谢为丙酮酸, 生成能量 ATP 和还原当量 $\text{NAD}^+/\text{NADH}_2$ 及乙酸、乙醇, 并伴随着微生物细胞的生长, 好氧条件下, 还包括了三羧酸循环途径; 二是还原途径, 甘油被与维生素 B12 相关联的甘油脱水酶 (GDHt) 催化脱水生成 3-羟基丙醛 (3-HPA), 其进一步由与 NADH_2 相连的 1,3-PD 氧化还原酶 (PDOR) 还原为产物 1,3-PD, 同时消耗了氧化途径上生成的过量的还原型辅酶 I (NADH_2). 其中 GDH、GDHt、PDOR 这三个酶的活性对 1,3-PD 的形成至关重要, 是甘油歧化过程的关键酶. 另外, GDHt 是限速酶^[16]. 对编码甘油代谢过程的酶的基因研究发现, 其中 GDH、DHAK、GDHt 和 PDOR 在厌氧条件下都受同一调节子 dha 系统的控制. 进一步研究发现在厌氧条件下 dha 调节子的诱导不受甘油浓度的影响. 而在好氧条件下, 甘油浓度过量时诱导 dha 系统, 甘油限量时诱导主要调控甘油-3-磷酸酶的操纵子 glp 系统, dha 系统则受到抑制. dha 调节子能使克雷伯氏菌以甘油为底物在厌氧条件下产生 1,3-PD, 大肠杆菌 *E.coli* 中不含有 dha 调节子, 所以同样条件下不能产生 1,3-PD. 由此可见, dha 调节子是微生物代谢产生 1,3-PD 的关键调节子^[17].

3-HPA 既是 GDHt 催化的产物, 又是 1,3-PD 的底物, 所以它直接关系到目标产物的产生. 另外, 研究发现, 3-HPA 既能抑制细胞的生长, 又能抑制氧化途径上 GDHt 的活性, 所以它是一种毒性较强的中间代谢物^[18, 19]. 此外, 通过研究推断 3-HPA 会与调节蛋白结合, 形成共阻抑物, 然后结合在 dha 调节子的操纵基因上, 从而阻断了 GDH、DHAK、GDHt 和 PDOR 的合成. 具体如图 1.2 所示.

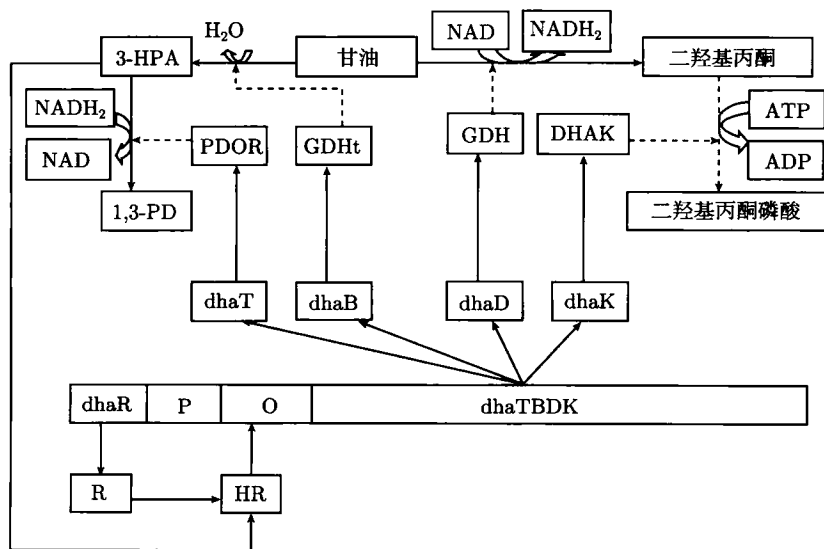


图 1.2 克雷伯氏菌 dha 调节子和甘油代谢部分路径

1.2 甘油生物转化过程动力学

细胞生长动力学

根据均衡生长模型假设, 细胞的生长过程可用细胞浓度的变化来加以描述. 间歇发酵时细胞的浓度变化可分为延迟期、对数生长期、衰减期、静止期和衰亡期等五个阶段. 微生物细胞的生理活性在对数生长期最高, 因此在工业微生物发酵中, 常将细胞培养至对数生长期后再加入发酵罐中. 细胞生长的动力学模型是以酶动力学为基础的, 现代微生物生长的动力学理论起源于 Monod 方程. Monod 早在 1942 年就指出, 细胞的比生速率与限制性基质 S 的浓度关系可用下式表示:

$$\mu = \mu_{\max} \frac{C_S}{K_S + C_S}.$$

其中 $\mu_{\max}$ 为最大比生长速率, h^{-1} ; K_S 为饱和常数, mol/L ; C_S 为限制性基质浓度, mol/L . Monod 方程的基本假设是: 培养基中只有一种基质是生长限制性基质, 而其他成分过量, 不影响细胞的生长; 细胞的生长视为简单的单一反应, 细胞得率为一常数. Monod 方程在形式上与酶催化动力学的米氏方程 (M-M) 相似, 但是 Monod 方程是从经验得出的, 而米氏方程则是从反应机理推导得到的. Monod 方程表述简单, 应用范围广泛, 但它仅适用于细胞生长较慢和细胞密度较低的环境下. 因此, 微生物学家还提出了各种不同形式的微生物比生长速率和基质浓度关系表达式.

(i) 因初始基质浓度过高, 细胞生长过快, 可采用下述方程描述:

$$\mu = \mu_{\max} \frac{C_S}{K_S + K_{S0}C_{S0} + C_S}.$$

(ii) Tessier 方程:

$$\mu = \mu_{\max}(1 - e^{-K_C C_S}).$$

(iii) Contois 方程:

$$\mu = \mu_{\max} \frac{C_S}{K_S C_x + C_S}.$$

(iv) Blackman 方程:

$$\mu = \begin{cases} \mu_{\max} \frac{C_S}{2K_S}, & \text{当 } C_S < 2K_S, \\ \mu_{\max}, & \text{当 } C_S \gg 2K_S. \end{cases}$$

(v) Moser 方程:

$$\mu = \mu_{\max} \frac{C_S^n}{K_S C_x + C_S^n}.$$

基质消耗动力学

单位体积培养液中基质 S 的消耗速率 r_S 可表示为

$$r_S = \frac{dC_S}{dt} = q_S X \quad (\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}).$$

代谢产物生成动力学

根据相关模型, 产物的生成与细胞的生长有关, 此时产物通常是基质的分解代谢产物, 代谢产物的生成与细胞的生长同步进行. 单位体积培养液中产物 P 的生成速率 r_P 可表示为

$$r_P = \frac{dC_P}{dt} = q_P X \quad (\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}).$$

酶催化反应动力学

酶是生物为提高其生化反应效率而产生的生物催化剂, 生物体内几乎所有的反应都需要酶的催化作用才能完成. 酶的活性通常用酶活力来表示, 所谓酶活力是指在特定条件下, 1min 内催化 $1\mu\text{mol}$ 底物转化为产物所需的酶量, 称为一个酶活力单位, 用 U 表示. 酶活性还可用于比活力表示, 比活力是指 1mg 酶蛋白中所含有的酶活力单位, 用 U/mg 蛋白表示.

对于酶催化的反应, 底物 S 在酶 E 催化作用下生成产物 P , 可用米氏方程, 即 M-M 方程描述:

$$r_P = \frac{dC_P}{dt} = \frac{r_{P,\max} C_S}{K_m + C_S} \quad (\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}).$$

其中 r_P 为产物 P 的生成速率, $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$; $r_{P,\max}$ 为产物的最大生成速率, $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$; K_m 为米氏常数, mol/L .

1.2.1 甘油代谢细胞生长动力学

甘油生物转化为 1,3- 丙二醇过程的动力学主要包括细胞生长、底物消耗、产物形成动力学. 克雷伯氏杆菌发酵甘油生产 1,3- 丙二醇是个非常复杂的生物过程, 微生物生长受到底物和产物如甘油、乙酸、乙醇、1,3- 丙二醇、3- 羟基丙醛等的抑制作用^[139].

甘油生物歧化过程包括氧化途径和还原途径, 详细的代谢过程如图 1.3 所示. 还原途径相对简单, 由两步催化反应完成. 首先, 甘油在甘油脱水酶 (GDHt) 催化生成 3-羟基丙醛 (3-HPA), 然后 3-HPA 在 1,3-丙二醇氧化还原酶 (PDOR) 的作用下, 生成 1,3-丙二醇, 该过程需要消耗氧化途径产生的还原当量. 在偶联的氧化途径中, 甘油首先在甘油脱氢酶 (GDH) 的氧化下, 生成二羟基丙酮 (DHA), 该过程伴随着还原当量 (NADH_2) 的形成. 随后, DHA 在二羟基丙酮激酶 I 和 II (DHAK I 和 DHAK II) 的作用下, 磷酸化形成磷酸二羟基丙酮 (DHAP), 其中 DHAK I 和 DHAK II 分别依赖于 ATP 和 PEP, 生成的 DHAP 在五步酶催化作用下, 生成磷酸

烯醇式丙酮酸 (PEP). PEP 有两条代谢途径, 一部分 PEP 通过丙酮酸激酶 (PK) 和

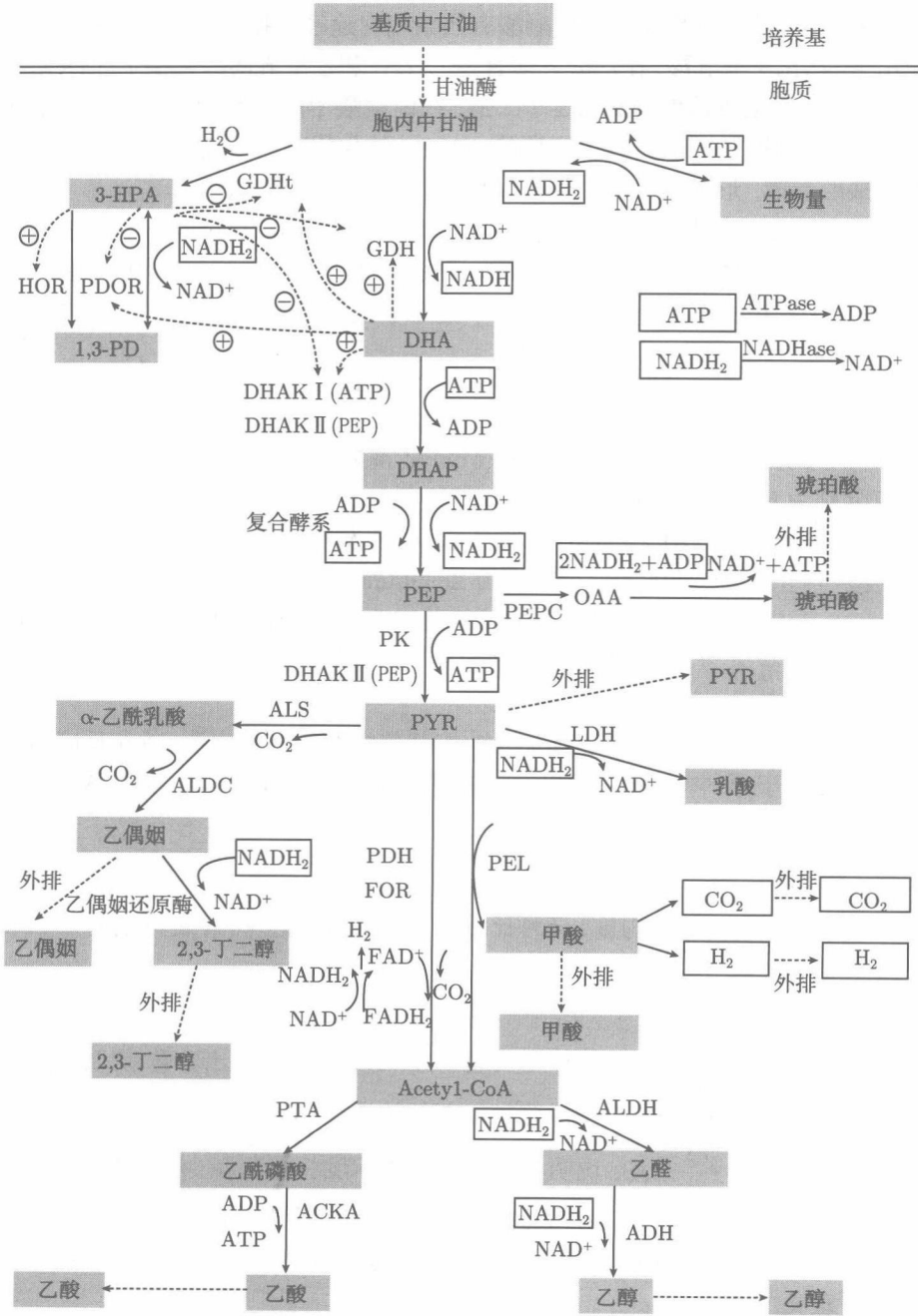


图 1.3 克雷伯氏杆菌厌氧发酵甘油生产 1,3- 丙二醇代谢途径