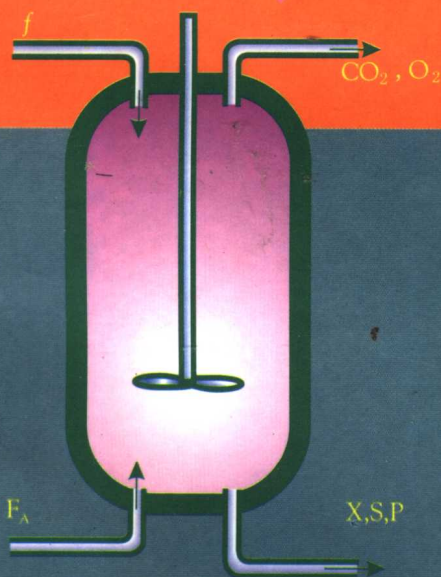
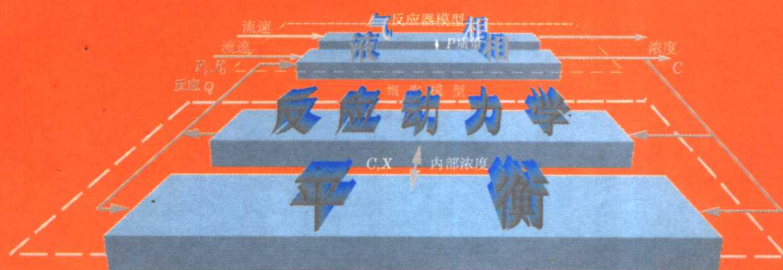


国家“九五”重点图书·现代控制工程丛书

生化反应过程模型化 及计算机控制

王树青 著



浙江大学出版社

国家“九五”重点图书●现代控制工程丛书

生化反应过程模型化 及计算机控制

王树青 著

浙江大学出版社

国家“九五”重点图书●现代控制工程丛书
生化反应过程模型化及计算机控制

王树青 著

责任编辑 王文文

* * *

浙江大学出版社出版

(杭州玉古路 20 号 邮政编码 310027)

浙江大学工控所电脑中心排版

余杭市人民印刷厂印刷

浙江省新华书店发行

* * *

787×1092 16 开 11.5 印张 300 千字

1998 年 4 月第 1 版 1998 年 4 月第 1 次印刷

印数: 0001—1000

ISBN 7-308-01982-9/TP·167 定价: 15.00 元

前 言

生物工程对人类生活的作用越来越显示出她的重要性和迫切性,而其对人类的贡献很大一部分是通过生化工程技术的开发来实现的。例如人们所用的抗生素药物、酶制剂、味精、柠檬酸、酵母、啤酒、抗癌药物等等都离不开发酵工业。所以,微生物发酵过程是生化工程的核心。在发酵工业中,所用原料大多是粮食,因此,对这一传统的发酵工业利用现代控制技术,进行自动化技术改造的研究,对于促进我国生化技术的发展,降低原材料和动力的消耗,提高经济效益有着极其重要的意义。

发酵工业是技术密集型的产业,她涉及到微生物学、生物化学、生化工程、自动控制技术和计算机技术等。随着发酵工业的发展,生产规模越来越大,发酵罐体积从几十立方米变成几百立方米,这就越来越依赖于发酵过程自动检测、自动控制和计算机优化控制。自 70 年代以来,国外对发酵过程动力学模型和优化控制,做了大量的研究工作,并且从 1979 年起每隔 3 年举行一次计算机在发酵工程中应用世界大会。在国内,发酵工业生产技术水平相对比较落后,以手工操作生产方式为主,生产效益较低,对发酵过程的机理、模型化和优化控制研究相对较晚。浙江大学工业控制技术研究所,从 1985 年开始与杭州华东制药厂联合研究“乙酰螺旋霉素发酵过程微机控制”,到 1986 年,该项目列入国家“发酵过程控制”的“七五”国家重点科技攻关项目;1987 年,我们承担的“生物化学过程的模型化及最优控制”,列入高校科技基金项目;“青霉素大罐发酵微机优化控制”,列入国家医药总局计算机推广应用项目。这三个项目分别于 1989 年和 1990 年完成。其中“发酵过程控制”“七五”攻关项目受到国家计委、科委和财政部的联合嘉奖,并获得浙江省科技进步三等奖。“青霉素大罐发酵微机优化控制”获国家教委科技进步三等奖。从 1990 年开始,我们又分别承担了“链霉素发酵过程计算机优化控制软件开发研究”的“八五”国家重点科技攻关,“生物化学反应器智能控制”国家教委博士点基金“知识工程用于发酵过程优化控制的研究”浙江省自然科学基金和“生化过程模型库及计算机辅助设计系统”国家自然科学基金等项目。其中“链霉素发酵过程计算机优化控制软件开发研究”“八五”国家重点科技攻关项目已于 1994 年 10 月份通过国家教委技术鉴定,其余两项也已经完成并结题。

经过十年的研究,我们利用现代控制理论、生物化工理论、计算机技术、现代测量技术等,解决了发酵工程中的测量、自动化、优化控制及辅助操作四个方面的问题。

1. 发酵过程参数测量系统

由于生化反应过程的复杂性,要求纯种培养,过程需消毒等特殊特性,给发酵过程测量带来了困难。其中物理参数的测量,如发酵温度、压力、流量及发酵液面等测量比较容易实现,但是对于化学参数和生物参数的测量,就比较困难了,例如 pH 值、溶解氧(DO)的测量,呼吸代谢参数的测量。对于发酵过程这些参数的测量,现已经形成了一套完整的技术和方法。

2. 发酵过程计算机直接数字控制和监督管理系统

用计算机对传统发酵过程进行直接数字控制和发酵过程信息管理,包括硬件系统和软件系统,已可供工业化应用。发酵过程是一非线性的时变系统,影响因素复杂,参数相关严

重。因此,利用计算机对其进行实时控制,并采集众多的物理参数、化学参数以及呼吸代谢参数,然后进行综合分析,提供发酵过程优化工艺,指导发酵操作,对提高发酵过程经济效益十分重要。

3. 发酵过程重要参数的预测估计

由于发酵过程重要参数,如生物质浓度、产物浓度以及底物浓度无法在线测量,严重影响着发酵过程的优化操作和控制。我们应用生化反应机理模型,扩展卡尔滤波方法,非线性观察器分步设计方法,基于物料平衡的数学回归、模糊辨识、神经元网络等方法来预测这些重要参数,从而为优化控制和操作创造了条件。

4. 发酵过程计算机优化控制及软件技术

发酵过程的优化控制,是如何提高发酵产品的产率问题,由于涉及微生物的生长代谢这一生命活动过程,使得发酵过程优化控制十分复杂和困难。我们综合利用发酵过程各种信息,开发了模糊控制方法、递阶专家控制系统以及基于物料平衡与呼吸代谢来控制营养物的优化流加技术,从而提高工业生产发酵总亿,降低了消耗。

这十年研究的成果在螺旋霉素发酵、青霉素发酵和链霉素发酵的模型化和优化控制中取得了较成功的应用,经济效益显著。这十年的艰苦研究和开发,使我们体会到,理论研究应面向国民经济主战场。基础理论和应用技术之间的界线日益模糊,技术的创新将更多地来自基础科学和工程应用研究之中。也就是说科学研究的课题来自生产实际,在解决工业生产关键技术中研究理论问题,从而使理论成果尽快应用于生产实际,为促进国民经济的发展作出贡献。生化工程中的自动控制和计算机应用比之其它工业生产过程更加困难,这也为自动控制工作者创造了更为宽广的施展才能的天地。

本书是积近十年的研究成果和给研究生上课的教材基础上整理而成。全书共分七章。第一章,对生化过程模型化与控制作一般介绍;第二章是生化反应过程动力学模型,描述了生化反应过程常用的非结构和结构动力学模型的建立方法;第三章,针对生化反应过程关键变量如生物质、底物和产物浓度无法在线测量的问题,介绍这些变量状态估计的方法;第四章,针对生化反应过程高度非线性、严重时变性和过程不确定性的特点,应用模糊控制理论来建立生化反应过程模型,估计生化反应过程状态和诊断发酵过程事故等;第五章,介绍智能控制方法,如专家系统和神经元网络方法在生化反应过程中的应用;第六章,着重介绍生化反应过程优化控制的几种方法;第七章,介绍实际生化反应过程计算机控制的实现。

这本书是众人研究成果和智慧结晶,其中有王骥程和褚健教授,陆建中、何声亮、赵鹏程和荣冈副教授共同承担了一系列的研究课题,并作出许多有益贡献。同时,付春生博士、邹卫硕士、杨琛博士、瞿海斌博士、杨一兵博士、花强硕士、倪华芳硕士、周恒杰硕士为本书的撰写提供大量的论文资料。在此作者向他们表示衷心的感谢。

特别值得提出的是来国妹女士放弃假期休息时间,以她娴熟的排版技艺和精心热情的工作,排完全书并画好有关插图,使得本书得以顺利出版,在此谨致谢忱。

本书研究工作得到国家自然科学基金和国家教委博士点基金的资助,特此感谢。

最后,真诚地感谢我的妻子和家人对作者在生活和工作上的全力支持和照顾。

作者于杭州

1997年8月

目 录

第一章 生化反应过程控制概述

§ 1.1 生化反应过程参数测量	1
1.1.1 物理参数	2
1.1.2 化学参数	2
1.1.3 生物参数	2
§ 1.2 生化反应过程控制	4
1.2.1 消泡控制	4
1.2.2 发酵罐温度控制	4
1.2.3 发酵罐压力控制	5
1.2.4 发酵过程 pH 控制	5
1.2.5 溶解氧浓度控制	5
1.2.6 补料控制	5
§ 1.3 计算机在生化反应控制中的应用	6
1.3.1 生化反应过程状态估计	6
1.3.2 生化反应过程直接数字控制 (DDC)	6
1.3.3 生化反应过程优化控制	7
§ 1.4 生化反应过程的建模	8
1.4.1 生化反应模型	9
1.4.2 物理模型	10
1.4.3 系统模型	10

第二章 生化反应过程动力学模型

§ 2.1 生化反应过程物料平衡计算	11
§ 2.2 生化反应过程动力学模型概述	16
2.2.1 生化反应类型	16
2.2.2 生化反应过程模型类别	17
2.2.3 细胞模型	17
§ 2.3 非结构动力学模型	19
2.3.1 简单生长和物质消耗动力学	19
2.3.2 与物质无关的生长动力学	21
2.3.3 物质与产物抑制	21
2.3.4 多物质限制	23
2.3.5 其他变量对生长的影响	28
2.3.6 初级代谢物的形成	30
§ 2.4 结构动力学模型	30
2.4.1 一般公式	30
2.4.2 结构模型例子	31

2.4.3 控制模型	36
2.4.4 代谢调节方法	39
第三章 生化反应过程状态估计	
§ 3.1 基于物料和能量平衡的状态观测	44
3.1.1 呼吸代谢的测量及相关算法	44
3.1.2 发酵热的测量与相关算法	49
3.1.3 基于元素平衡来估计生物参数	51
§ 3.2 卡尔曼滤波技术及应用	53
3.2.1 卡尔曼滤波器技术	53
3.2.2 青霉素发酵过程的数学模型	55
3.2.3 青霉素发酵状态的在线估计	57
3.2.4 模型参数的在线修改	58
§ 3.3 生化反应过程动态观察器设计及应用	60
3.3.1 动态观察器的设计	60
3.3.2 非线性观察器设计	62
第四章 模糊控制理论及在生化反应过程中应用	
§ 4.1 模糊控制技术与生长阶段识别	67
4.1.1 有关定义	67
4.1.2 模糊模型化方法	70
4.1.3 具有自学习特性的在线模式识别方法	71
4.1.4 应用示例	72
§ 4.2 生化反应过程区域模糊控制模型化方法	74
4.2.1 有关定义	75
4.2.2 模型化与决策	76
4.2.3 实施方法	79
§ 4.3 螺旋霉素发酵过程补料时机的识别与控制	80
4.3.1 特征变量的选择	80
4.3.2 确定期望过程和期望模式	80
4.3.3 确定各期望模式的可行域	82
4.3.4 建立决策模型	83
§ 4.4 一种基于模糊集理论发酵过程故障分级诊断	86
4.4.1 故障诊断模型化方法	87
4.4.2 诊断决策	90
4.4.3 工业应用示例	90
§ 4.5 启发式模糊识别生化反应过程终点方法及应用	94
4.5.1 有关定义	94
4.5.2 模型化方法	96
4.5.3 在线识别方法	98
4.5.4 工业应用示例	98
第五章 专家系统和神经网络在生化反应过程中应用	
§ 5.1 生化反应过程供氧专家控制	103

5.1.1 变区域专家控制	105
5.1.2 空气流量控制的其他方案	107
§ 5.2 生化反应异常工况专家诊断系统	107
5.2.1 过程特性与异常工况	108
5.2.2 概念的形式化	111
§ 5.3 神经网络概述	113
5.3.1 前向多层神经网络与反向传播学习算法	115
5.3.2 BP 学习算法的改进	118
§ 5.4 神经网络在生化过程建模中的应用	121
5.4.1 维生素 C 生产过程	121
5.4.2 标准神经网络用于维生素 C 发酵过程建模	122
5.4.3 混合神经网络用于维生素 C 发酵过程建模	126
第六章 生化反应过程优化控制	
§ 6.1 基于物料平衡的系统优化方法	130
6.1.1 动力学模拟	130
6.1.2 过程优化	132
6.1.3 问题讨论	135
§ 6.2 流加发酵过程的奇异优化控制	136
6.2.1 奇异控制优化方法	136
6.2.2 维 C 发酵过程优化控制研究	138
§ 6.3 基于工艺分析的动态优化方法	142
6.3.1 青霉素发酵过程动力学模型	142
6.3.2 青霉素发酵工艺要求	143
6.3.3 最优补糖轨线的求取	143
6.3.4 结论和讨论	145
§ 6.4 模式识别技术与优化控制	146
6.4.1 链霉素发酵工艺分析	146
6.4.2 链霉素发酵过程糖和氮浓度的最优化研究	147
6.4.3 模式识别技术的应用	148
6.4.4 实时优化控制	151
第七章 计算机在生化反应过程控制中的应用	
§ 7.1 螺旋霉素发酵过程计算机控制系统设计	154
7.1.1 控制系统的硬件结构	154
7.1.2 控制系统的软件结构	155
7.1.3 控制系统实施中的若干问题	160
§ 7.2 DCS 在链霉素发酵车间控制中的应用	162
7.2.1 概述	162
7.2.2 控制系统的组成和功能	163
7.2.3 典型控制系统组态及控制程序框图	167
参考文献	171

第一章 生化反应过程控制概述

随着生物工程的迅速发展,生化反应过程,如发酵工业越来越引起科技界、工业界和政府部门的重视,因为生物工程的许多成果,需经过发酵工业转化为工业产品,而成为商品。所以,发酵罐及其系统的控制在发酵工业中显得越来越重要,发酵罐的体积从几个立方米发展到几十立方米,而今是几百个立方米,甚至于上千立方米。对于这样大型的发酵罐系统,若操作控制不当,将会造成极大的经济损失。因此,对于发酵生产过程的参数测量、操作监视、自动控制、优化操作与控制,成为生化反应过程优化管理与自动化的关键问题。

§ 1.1 生化反应过程参数测量

微生物发酵过程是极其复杂的生化反应过程。对于生化反应过程的操作,以前是凭着人们的实践经验来操作的,由于缺乏生化反应过程参数的测量监视和控制系统,使得发酵产品成本高,操作费用大,发酵产品在国际市场上缺乏竞争力。为此,要对生化反应过程实行优化操作与控制,首先要解决生化反应过程的有关参数在线测量问题。一般的耗氧型发酵罐系统如图 1.1-1 所示。其中要测量的生化反应过程参数可分为物理参数、化学参数和生物参数。

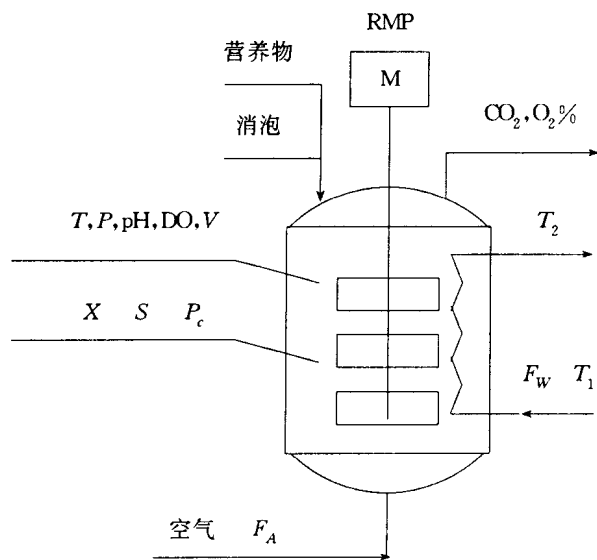


图1.1-1 发酵罐测量系统

1.1.1 物理参数

通常有发酵罐温度(T),发酵罐压力(P),发酵液体积(V),空气流量(F_A),冷却水流量(F_W),冷却水进出口温度($T_{\text{入}}$ 和 $T_{\text{出}}$),搅拌马达转速(RMP),搅拌马达电流(I),泡沫高度(H)等。

这些物理参数,根据不同种类的生化反应过程要求,都可以选用有关工业自动化测量仪表来实现自动测量。

1.1.2 化学参数

生化反应过程典型的化学参数有 pH 值、溶解氧浓度(DO)和氧化还原电势,这三个参数,对于微生物的生长、代谢产物的形成极为重要。过去,由于缺乏耐消毒的并能进行无菌操作的 pH 电极、溶解氧(DO)电极和氧化还原电极,而无法做到实时的在线测量。目前,在国际上已有成熟的 pH、溶解氧和氧化还原测量电极,典型的产品有瑞士的 Ingold 电极。在国内,也有类似的产品可供使用。

1.1.3 生物参数

生物参数通常包括生物质呼吸代谢参数,生物质浓度、代谢产物浓度、底物浓度以及生物比生长速率,底物消耗速率和产物形成速率等。

关于生物参数,无论是国内还是国外,在工业生产中,实时的在线测量仪表都很少。正由于这种原因,使得微生物发酵过程的控制比一般的工业生产过程难度更大。

1.1.3.1 呼吸代谢参数的测量

微生物的呼吸代谢参数通常有三个,即微生物的氧利用速率(OUR)、二氧化碳释放率(CER)和呼吸商(RQ)。这三个参数的测量,可以基于发酵罐系统气相物料平衡计算出来,如图 1.1-2 所示。由图可见,要测量呼吸代谢参数,必须测量出发酵液体积、空气流量、排出气体氧含量和二氧化碳的含量。假设流出发酵罐的气体流量与空气流入量相等,空气中氧浓度为 21%,二氧化碳的浓度为零,测量到排出气体的氧浓度为 $O_{2\text{出}}\%$,二氧化碳的浓度为 $CO_{2\text{出}}\%$,由气相物料平衡计算可得

氧利用速率(OUR)

$$r_{O_2} = \text{OUR} = (21\% - O_{2\text{出}}\%)F_A/V \quad (1.1-1)$$

二氧化碳释放速率(CER)

$$r_{CO_2} = \text{CER} = (CO_{2\text{出}}\%)F_A/V \quad (1.1-2)$$

呼吸商 RQ

$$RQ = \frac{r_{O_2}}{r_{CO_2}} = (21\% - O_{2\text{出}}\%) / CO_{2\text{出}}\% \quad (1.1-3)$$

在上述(1.1-1)~(1.1-3)式中

F_A : 空气流量($\text{m}^3 \text{h}^{-1}$)

V : 发酵液体积(m^3)

1.1.3.2 微生物发酵热的测量

微生物发酵热,从某种意义上说,它间接地反应了微生物生长过程的细胞浓度和生长速

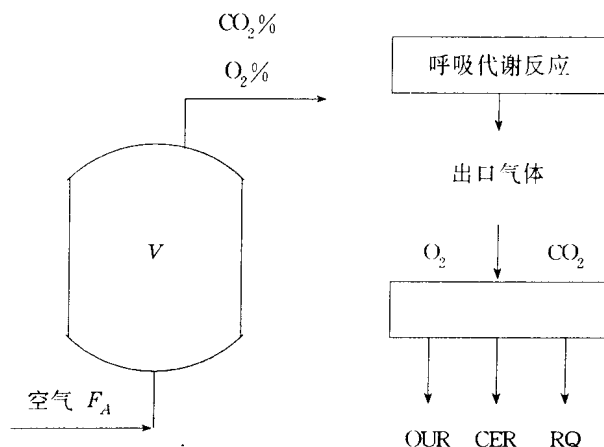


图1.1-2 呼吸代谢平衡

率。因此,通过测量发酵热,就可以了解微生物生长状态。那么如何测量微生物发酵热呢?假设发酵罐内温度保持恒定,所产生的微生物发酵热都由维持发酵罐温度恒定的冷却水带走。同时,假设发酵罐保温很好;热损失没有;由搅拌引起的搅拌热为 Q_0 ,并且认为在发酵过程为不变的常数。这样可得到发酵罐的热量平衡算式

$$Q_{\text{发酵}} + Q_0 = Q_{\text{冷却}} \quad (1.1-4)$$

即

$$Q_{\text{发酵}} = Q_{\text{冷却}} - Q_0 \quad (1.1-5)$$

$$Q_{\text{冷却}} = F_W C (T_{\text{出}} - T_{\text{入}}) \quad (1.1-6)$$

在(1.1-4)~(1.1-6)式中

$Q_{\text{发酵}}$: 微生物发酵热(KJ h^{-1})

Q_0 : 搅拌热(KJ h^{-1})

$Q_{\text{冷却}}$: 冷却水所带走的热量(KJ h^{-1})

F_W : 冷却水流量($\text{m}^3 \text{h}^{-1}$)

C : 水的比热(KJ $\text{m}^{-3} \text{C}$)

$T_{\text{出}}$: 冷却水出口温度($^{\circ}\text{C}$)

$T_{\text{入}}$: 冷却水入口温度($^{\circ}\text{C}$)

这样,只要测量出冷却水流量和它的进出口温度就可以粗略地知道发酵热的变化。

1.1.3.3 生物质、底物和产物浓度的测量

就目前来说,还没有可在工业生产中实用的这些参数的测量仪器。在试验室中,已有质谱仪、高压液相分析仪(HPLC)、流注式分析仪(FIA)和核磁共振分析仪来测量发酵液中各种物质的浓度。正在研究的测量方法是利用生物传感器来测量生物质、底物和产物浓度。

所以,在工业生产上,这些参数的测量大都基于取出发酵液样品到实验室采用化学分析方法或借用如HPLC仪器来分析。由于分析一个样品要很长的时间,大多是4个小时或8个小时取样分析一次,这对于实时控制来说,很难利用这些数据。表1.1-1列出了当前生化反应过程参数及测量仪表情况。

表 1.1-1 生化反应过程参数及测量仪表情况

参 数		可 行 性	
		实 验 室	工 厂
物 理	温度	✓	✓
	压力	✓	✓
	搅拌速度	✓	✓
	输入功率	✓	✓
	泡沫	✓	✓
	气体、液体流量	✓	✓
	粘度	✓	✓
	发酵液重度、体积	✓	✓
化 学、 生 物	pH	✓	✓
	溶解氧	✓	✓
	流出气氧含量	✓	✓
	流出气二氧化碳含量	✓	✓
	基质浓度	✓	×
	产物浓度	✓	×
	代谢物浓度	✓	×
	细胞内组分(DAN, RNA, ATP)	✓	×

§ 1.2 生化反应过程控制

为使发酵生产过程安全、平稳地运行,以达到优化生产的目的,必须对发酵生产进行自动控制。围绕着发酵罐,通常进行下述的发酵状态的控制。

1.2.1 消泡控制

在发酵前期,微生物生长旺盛时期,形成各种胞外产物,加入料液满载,搅拌马达全速开动,空气通入量达到最大,这时候,发酵液上浮很厉害,稍有不慎,就可能会产生逃液现象。此时,必须及时加入消泡剂,以减少泡沫,防止发酵液上浮。这样的控制,通常用双位式的控制方法,当发酵液液面达到一定的高度时,自动打开消泡剂的阀门,当液面降回到正常时,自动关闭消泡剂阀门。

1.2.2 发酵罐温度控制

对于特定的微生物,它都有一个最适宜的生长温度。如果从生物酶动力学方面来考虑,酶的最佳活力,对应着一最好的温度。因此,微生物发酵过程中的发酵温度的控制,是一个很重要的微生物生长环境参数,必须严格地加以控制。影响发酵温度的主要因素有微生物发酵热、电机搅拌热、冷却水本身的温度变化以及周围环境温度的改变等。对于小型的发酵罐温

度控制系统是以发酵罐温度为被控制(被调)参数,冷却水流量为控制(调节)参数的简单PID单回路控制方案。对于大型的发酵罐系统,则采用发酵罐温度为主回路(主参数),以冷却水系统为副回路(副参数)的串级控制方案。

1.2.3 发酵罐压力控制

发酵罐操作压力的变化,将会引起氧在发酵液中的分压改变,也就是说会影响溶解氧浓度的变化。影响发酵罐的压力主要是供给的消毒空气的压力变化。通常控制发酵罐的压力,是通过调节排出气体的量来控制。一般也是用简单的单回路PID控制方法。

1.2.4 发酵过程pH控制

pH又是微生物生长的另一个重要环境参数。在发酵过程中,必须严格加以控制,否则会严重影响微生物代谢的进行和代谢产物的合成。在工业生产上,若发酵液pH值偏低,则通过加氨水的办法,使其pH值回升;若pH值偏高,在发酵前期,可适当增加糖的补加量来调整,一般没有其他的控制手段。因此,在pH值控制中,必须严格控制好氨水的加入量,绝对不能过量。为避免一般调节阀有泄漏量的缺陷,在pH控制中,所使用的阀门,常用开关阀,所以相应的控制方式采用改变开关阀的开关频率和开关脉冲宽度来调节氨水的加入量。

1.2.5 溶解氧浓度控制

在耗氧型发酵过程中,氧是作为微生物生长必须的原料,若供氧不足,将会抑制微生物的生长和代谢的进行,为此,在发酵过程中,要保持一定的溶解氧浓度。影响溶解氧浓度的主要因素有供给的空气量、搅拌浆转速和发酵罐的压力。如果在发酵罐压力有自动控制的情况下,则认为发酵罐压力恒定不变。目前,国内发酵罐的搅拌浆转速一般是恒定不变的,所以只有通过调节供给的空气量来控制溶解氧浓度。

1.2.6 补料控制

在半连续发酵过程中,随着发酵的进行,微生物生长状态和生物代谢状况,中间要继续不断地补充营养物质,使微生物生长沿着优化的生长轨迹生长,以获得高产的微生物代谢产物。由于微生物和代谢状况无法实时在线测量,使得这一补料控制极为困难。一般的发酵工业生产过程是根据实验室大量的试验研究结果得出的补料轨线来指导工业生产的补料,发酵工艺技术人员根据离线的化验室化验数据适当修正补料速率。这种方法,对于有大量实践经验的人来说,可能会作出好的判断决策,但往往不尽人意,不能确保发酵过程沿着优化的轨线生长,不能获得最好的代谢产物。针对这种发酵过程的复杂性和信息的缺乏,发酵工艺技术人员与自动控制人员一起,共同研究,企图寻找出好的补料方法和策略。例如,基于出口气体二氧化碳的释放率来控制补料速率;有的用化学元素平衡的方法来调整补糖量;也有的用控制呼吸商的办法来控制补料等等。直至今日,如何控制好中间补料,仍是亟待解决的难题。

§ 1.3 计算机在生化反应控制中的应用

微生物发酵过程,特别是以次级代谢产物为产品的发酵过程,机理十分复杂,影响生物生长因素错综复杂,很难用确定的数学模型来描述这一发酵过程。发酵试验的数据重复性较差,这对数学模型的建立带来了许多困难。

然而,人们借用计算机这一先进的科学技术工具,为解决微生物发酵过程参数的测量、数据管理与分析以及发酵过程优化控制,都开创了许多令人兴奋的新局面。

1.3.1 生化反应过程状态估计

在本章 § 1.1 生物反应过程参数测量中介绍的,关于微生物呼吸代谢参数和发酵热参数的测量,一般的测量仪表系统是无法实现的,只有用计算机,才能完成这种数据采集、存贮和运算。特别是对于那些微生物生长的有关参数测量,则计算机显得更为重要。

首先,可由计算机对生化过程测量数据进行滤波处理,使测量到的数据更符合实际情况。因为在过程变量测量过程中,由于传感器和仪表的误差等原因,在测量信号中往往会含有各种噪声和干扰。对于测量信号的平滑和调理,最常用、最简单在计算机上实现的方法是一阶惯性滤波方法,其离散时间形式为

$$\hat{y}_k = a_0 u_k + a_1 u_{k-1} - b_1 \hat{y}_{k-1} \quad (1.3-1)$$

式中 u 是含有噪声的测量信号, $\hat{y}$ 是经滤波处理后的信号;下标 k 和 $k-1$ 是表示当前的和前一次的测量采样时间; a_0 、 a_1 和 b_1 是滤波系数。

在生化过程中,许多关键变量无法直接测量,往往要通过其他的方法来测量,例如,用光浊度的方法来测量生物质浓度,如何把光浊度的信号与生物质浓度关联起来呢?最方便的方法是利用最小二乘法进行多项式拟合,其关系可表示成

$$x = \alpha_0 + \alpha_1 u + \alpha_2 u^2 \quad (1.3-2)$$

其目标是根据测量到的一组生物质浓度 x 和光浊度的读数 u ,利用最小二乘法,求出系数 α_0 、 α_1 和 α_2 。当求得拟合系数 α_0 、 α_1 和 α_2 后,一旦测量到光浊度的读数 u ,马上就可知生物质的浓度 x 了。

在生化反应状态估计中,常常用物料或能量平衡的方法来估计不可在线测量的生物参数,例如利用呼吸代谢参数估计生物质浓度、比生长速率、底物消耗速度和底物浓度,也有用发酵热或元素平衡的方法来估计这些生物参数。

另外,还可利用在线测量的信息,估计 pH 和溶解氧等传感器的故障状态,从而避免用错误信息来控制生化反应过程。

1.3.2 生化反应过程直接数字控制(DDC)

用计算机可以实现 § 1.2 所述的生化反应过程各种控制功能。当然,在用计算机控制时,生化反应过程中各种参数的测量变送仪表不可缺少,各种执行机构如阀门等也不可省。计算机可以取代各种控制仪表,实现 PID 及各种高级控制功能。同时,用计算机控制后,也可以省去各种显示、记录、报警仪表。利用计算机的功能,对生化反应过程的各种参数、状态

和数据可进行实时在线的优化管理,如报表的产生、各种参数的趋势显示图、操作工艺流程图、报警信息图等,这对于生化反应过程的操作监视既直观又方便。

1.3.3 生化反应过程优化控制

在生化反应过程中,为保证获得优化生产的目的,必须保持微生物生长按照一定的生长轨迹生长。为达到这一目标,一是确保微生物生长的环境条件为最优,另一是保证微生物生长代谢过程为最优。对前者来说,比较容易做到,而对后一条件,难度很大。目前,生化反应过程优化控制的研究工作都集中在这一焦点上。

为达到工业生产过程优化生产,往往要有准确的生产过程数学模型,然后利用各种最优化方法,求出其优化条件和控制方法与策略。由于生化反应过程机理复杂,很难有能描述实际生化反应工业生产过程的数学模型。因此,对于生化反应过程的代谢优化控制,通常基于人们的经验和一些模糊的关系来确定,即智能控制方案,见图 1.3-1 所示。在生化反应过程智能优化控制中,有三种方法。

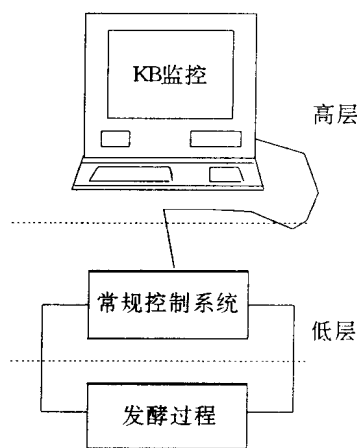


图1.3-1 智能控制系统

1.3.3.1 专家控制系统

把有经验的工程技术人员与专家对于生化反应过程优化控制的知识,总结成知识库,用一些规则基来描述。然后根据生化反应过程可测量的参数来推断应采取什么样的控制方法。例如,发酵过程供气的专家控制,既保证供给适量的空气供生物生长所用,又不浪费消毒空气。再如发酵过程的补糖控制,根据 CER 和专家知识来判断补糖速率的大小。

1.3.3.2 模糊控制

由于生化反应过程可测量的参数与生物代谢和生物生长,不能用一确切的数学关系来描述,但是,根据不同的生长时期,他们之间的关系可用模糊关系,即可用隶属函数来描述。然后,用这些模糊关系的结果,来指导生化反应过程优化操作与控制。例如,根据可测量的 pH、pH 变化率、排气 CO_2 浓度和它的变化率、CER 和它的变化率、DO 和它的变化率,构成模糊模型来预测发酵过程的染菌状态,可以及时预报染菌是否发生,从而采取措施,防止染菌事故的扩大。

1.3.3.3 神经网络控制

当前,很多人在研究,想用神经网络模型来描述生化反应过程,即所谓发酵过程神经网络模型。用这一模型来预报生化反应状态是否正常,预测生长阶段,预测代谢状态,以及生物质、产物、底物浓度和各种抑制状态的产生等,如图 1.3-2 所示。

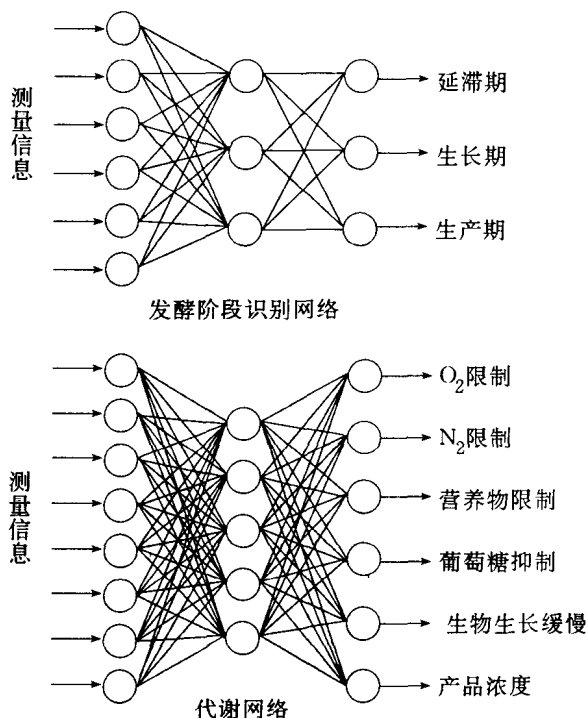


图1.3-2 神经网络在发酵中应用

例如青霉素发酵过程的补糖控制,用神经网络模型来判别发酵阶段,然后,根据不同的发酵阶段,采用不同的敏感参数,如 pH, CER, DO 等,组成不同的补糖修正算式,控制补糖速率,从而保证获得高的发酵效价。

所有上述这三种方法,都是根据知识库来控制生化反应过程。因此,建立好的、实时的、有效的知识库,是生化反应过程智能控制的关键。

§ 1.4 生化反应过程的建模

众所周知,人们研究任何问题其目的在于探索该事物的内在规律,然后在了解该事物的内在规律基础上使之更好并最大限度地为人类的需要而起作用。我们研究生化反应过程的方法和目的也必然是首先了解微生物发酵过程的内在规律,然后寻求出最优的生产条件并加以控制,以期获得最大效益。生物反应过程具有多输入、多输出关系,如图 1.4-1 所示。

此图显示了生化反应过程参数之间的相关性,但是未能表示菌丝代谢过程中内部结构和组分变化到代谢过程中酶活性变化影响的微生物特性。因此,要透彻弄清其内部机理,以

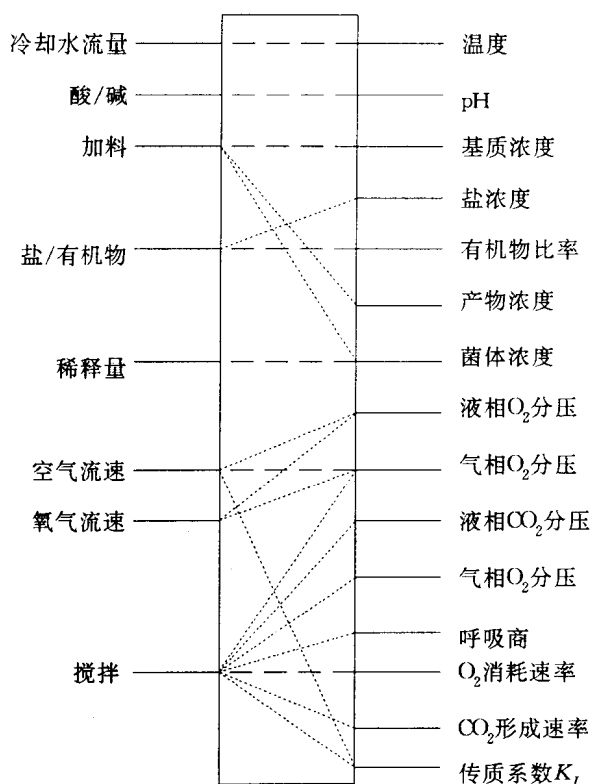


图1.4-1 生化反应过程参数之间的关系

获得一个为生化反应器的设计和控制所用的数学模型是很不容易的。

有人从宏观上描述生化反应过程的机理模型,概括起来许多科学工作者做了以下一些工作。

1.4.1 生化反应模型

生化模型是反映生化、生理状态参数之间相互关系的数学模型。由于生化反应的速率受基质浓度、环境条件等影响,所以要把细胞水平反应模型和酶反应结合在一起建立数学模型是相当困难的。以碳源为限制基质时的菌体生长速率模型最早是由 Monod 提出的,至今已有 50 年的历史;以后又相继有许多学者提出了次级代谢产物是由生成相和非生成相所形成的微分方程式。许多学者还通过酶动力学和发酵动力学理论建立起以反应过程宏观物料平衡的动力学模型。但是总的来说,这些数学模型都是建立在依据守恒定理所描述的以下关系上的。即

菌体积累速率 = 生成量 - 移出量

基质积累速率 = 基质进入量 - 菌体生长需要量 - 维持菌体生长需要量
- 基质移出量

产物积累速率 = 合成量 - 移出量 - 降解量