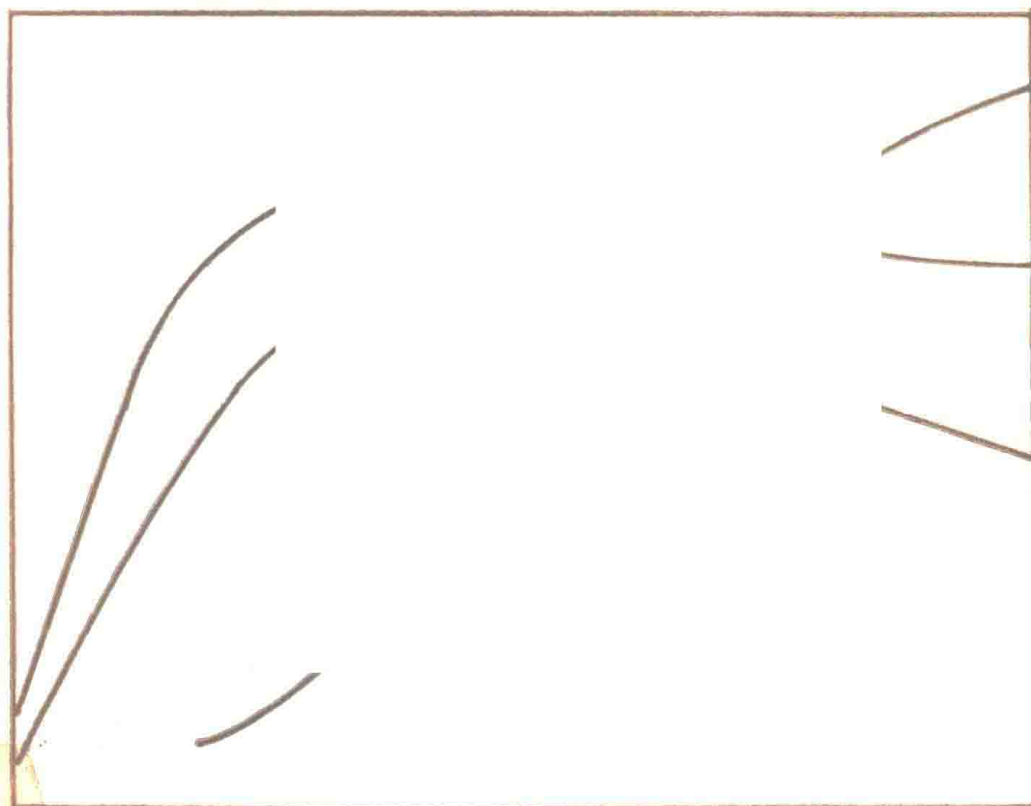


中国第二届生化过程模型化与控制学术报告会论文集

生化过程模型化与控制

MODELLTNG AND CONTROL OF
BIOTECHNOLOGICAL PROCESSES

王树青 主编



浙江大学出版社

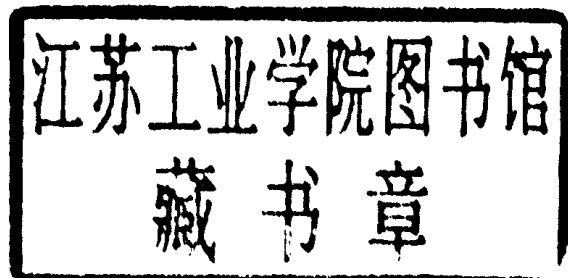
1990年 杭州

中国第二届生化过程模型化与控制学术报告会论文集

生化过程模型化与控制

MODELLTNG AND CONTROL OF
BIOTECHNOLOGICAL PROCESSES

王树青 主编



浙江大学出版社

1990年 杭州

内 容 简 介

本书文章选自1989年10月18—19日在杭州浙江大学召开的“全国第二届生化过程模型化与控制学术报告会”的论文。这些论文，反映了我国最近几年生化过程测量、建模与控制的最新理论和应用成果。该书可作为大专院校生化工程、发酵工程和工业自动化专业的教师、研究生以及大学生的学习资料，也可供从事生化工程和过程控制的工程技术人员参考。

中国第二届生化过程模型化与控制学术报告会论文集

生 化 过 程 模 型 化 与 控 制

MODELLING AND CONTROL OF BIOTECHNOLOGICAL PROCESSES

王 树 青 主 编

责任编辑 李水英

浙 江 大 学 出 版 社 出 版 发 行

杭 州 勾 庄 丁 公 印 刷 厂 印 刷

开本787×1092 1/16 印张 11.125 字数240千

1990年10月第1版 1990年10月第1次印刷

印数: 1000

ISBN 7 - 308 - 00619 - 0 / TP · 041

定 价: 8.00元

中国第二届生化过程模型化与控制 学 术 报 告 会

会议组织单位:

浙江大学工业控制技术研究所

浙江省自动化学会

会议组织委员会委员:

王骥程 邵惠鹤 欧阳藩 王树青

杜仰光 朱学峰 曹竹安 贾永乐

会务组织委员会委员:

何声亮 王树青 陆建中 褚 健

赵鹏程 李桂樵 荣 冈 来国妹

论文审查委员会委员:

王树青 朱学峰 曹竹安 杜仰光

薛履中 冯品如 高以成 褚 健

中国生物技术过程模型化与控制学会

理 事 会 成 员

理 事 长： 蒋慰孙

副理事长： 王骥程 邵惠鹤 欧阳藩

顾 问： 焦瑞身 俞俊棠

常务理事： 蒋慰孙 王骥程 邵惠鹤 欧阳藩 朱学峰

王树青 杜仰光 曹竹安 冯品如 贾永乐

理 事： 蒋慰孙 王骥程 邵惠鹤 欧阳藩 朱学峰

王树青 杜仰光 曹竹安 冯品如 贾永乐

薛履中 李友荣 张嗣良 张震元 高以成

岑沛霖 毛维颖 伍登熙 关 洁

学会办公室主任： 张雪申（上海华东化工学院自动化研究所）

前 言

全国第二届生化过程模型化与控制学术报告会于1989年10月18—19日在杭州西子湖畔浙江大学邵逸夫科学馆召开。52位来自全国各地高等院校、研究单位和工厂企业的科技工作者代表出席了会议。自1987年9月18—19日在上海华东化工学院举行的全国首届生化过程模型化与控制学术讨论会以来,在这一领域中又有许多新的理论和研究成果。这次报告会虽然为期两天,交流了40篇论文,然而,活跃的学术空气,充分的交流,无疑给与会代表留下深刻的印象,进一步促进生化过程模型化与控制这一新兴学科的发展。

本书共汇集了大会报告4篇,专题论文18篇,内容涉及生化反应器、生化过程测量、发酵过程参数和状态估计、发酵过程动力学模型、发酵过程控制等方面。其中,针对生化反应过程的复杂性、时变性及不确定性的特点,专家们提出了智能控制和实时控制专家系统的方法,这些都是很有创造性的研究成果。本书对读者在发酵过程测量、建模和控制的研究工作方面有一定的参考价值。

在这次报告会期间,经中国微生物学会的批准,正式成立了中国微生物学会生物技术过程模型化与控制学会。学会的成立可以更好地联络国内外从事这一学科领域里的专家、教授和科技人员,创造民主活跃的学术风气,进行广泛的学术交流活动,加强国际间的联系,从而加速推动我国生物技术工程的发展。1991年将由清华大学和中国科学院化工冶金研究所联合筹备全国第三届生化过程模型化与控制学术报告会,届时,请各位同仁光临!

论文集出版过程中,《生物工程学报》编辑部张震元副研究员作了不少工作,在本书出版之际,谨向支持和帮助科学报告会的举行、论文集的汇编的单位和同志们一并表示深切的谢意!

王 树 青

1990年5月25日于

浙江大学工业控制研究所

目 录

综 述

面包酵母生长过程实时估计与控制

..... 杜仰光 叶 兵 邵惠鹤 蒋慰孙 袁景琪 K.-H. 贝尔伽特 (1)

关于微生物发酵过程模型化方法的探讨..... 王骥程 傅春生 (11)

生化工程的现状和发展..... 欧阳藩 (22)

发酵过程控制——“国际第四届计算机在发酵工程中应用大会”论文综述..... 王树青 (29)

专题论文

三相磁场流化床生物反应器内气泡特性的测定

..... 翁达聪 韩 宇 欧阳藩 (36)

青霉素球状菌发酵动力学研究及过程控制

I. 发酵过程的动力学分析

..... 曹竹安 李 强 吴蓓琦 刘瑞芝 (41)

青霉素球状菌发酵动力学研究及过程控制

II. 菌球内扩散对发酵过程的影响分析

..... 李 强 曹竹安 吴蓓琦 刘瑞芝 (50)

青霉素发酵过程动态观察器的设计..... 倪华方 王树青 王骥程 (57)

青霉素发酵状态的预测模型..... 邹 卫 王树青 (63)

青霉素发酵过程补糖、补PAK模型预估控制系统的设计

..... 倪华方 王树青 王骥程 (71)

谷氨酸发酵过程 pH 对象特性的测辨研究..... 朱学峰 麦志文 (78)

谷氨酸发酵过程数学模型的参数估计与灵敏度分析

..... 薛履中 张远谋 纪智玲 钱梓文 (88)

发酵过程中一种软测量方法的研究..... 周 军 田树芭 薛履中 (93)

发酵热的测量和对菌丝比生长速率的估计..... 王树青 陈冠胜 (100)

螺旋霉素发酵生产过程脉冲式补料优化的研究..... 陆建中 傅春生 何声亮 (105)

发酵过程空气流量计算机智能控制

.....刘 孟 傅春生 陆建中 王树青 王骥程 (109)

次级代谢产物发酵过程计算机实时控制专家系统的研究

.....郭荣明 杜仰光 邵惠鹤 (114)

酵母菌繁殖过程的代数模型及其研究

.....袁景琪 杜仰光 邵惠鹤 蒋慰孙 K.-H. 贝尔伽特 W.-D. 德克韦尔 (122)

携带HBsAg基因的重组酵母发酵过程模型化研究

.....施 源 袁渭康 陈敏恒 (137)

动物细胞培养反应器的传递和控制模型

.....陈国良 张兴元 顾小华 俞俊棠 (146)

大量动物细胞培养微机控制系统.....凌志敏 张素贞 顾晓华 蒋慰孙 (154)

生物工艺过程的仿真研究——微分几何理论的应用

.....袁颂兰 杜仰光 邵惠鹤 (160)

CONTENTS

Real-time Estimation and Control of Baker's Yeast Fermentation Process	Du Yangguang Ye Bin Shao Huihe Jiang Weishun Yuan Jinqi K.-H. Bellgardt	(1)
Inquisition of Modelling Approaches for Microbic Fermentation Processes	Wang Jicheng Fu Chunsheng	(11)
The Present and Future of Biochemical Engineering.....	Ouyang Fan	(22)
Fermentation Processes Control.....	Wang Shuqing	(29)
Monitoring of the Characteristics of Bubbles in Three-phase Magnetic Fluidized Bed	Weng Dacong Han Yu Ouyang Fan	(36)
A Study on the Fermentation Kinetics of Penicillin by Pellet from <i>Penicillium Chrysogenum</i> and Process Control I. The Analysis of Fermentation Kinetics	Cao Zhuan Li Qiang Wu Beiqi Liu Ruizhi	(41)
A Study on the Fermentaion Kinetics of Penicillin by Pellet from <i>Penicillium Chrysogenum</i> and Process Control II. The Effect of Intraparticle Diffusion on the Fermentation Process	Li Qiang Cao Zhuan Wu Beiqi Lin Ruizhi	(50)
Dynamic observer Design for Penicillin Fermentation	Ni Huafang Wang Shuqing Wang Jicheng	(57)
A Predictive Model of Penicillin Fermentation	Zhou Wei Wang Shuqing	(63)
Model Based Predictive Control System Design for Glucose, Pak Feeding of Penicillin Fermentation	Ni Huafang Wang Shuqing Wang Jicheng	(71)
On the Study of Developing pH Model in Glutamic Acid Fermentation by Fuzzy Identificaion.....	Zhu Xuefeng Mai Zhiwen	(78)
Estimation and Sensitivity Analysis of Mathematical Model for Glutamic Acid Fermentation Process	Xue Fuzhong Zhang Yuanmou Ji Zhiling Qian Ziwen	(88)

- A Soft Measurement Method for Fermentation Processes
Zhou Jun Tian Shubao Xue Fuzhong (93)
- The Measurement of Fermentation Heat and the Model of Estimating
 Specific Growth Rate..... Wang Shuqing Chen Guansheng (100)
- Study of Feed optimization in Pulse Mode for Spiramycin Fermentation
 Production Process
 Lu Jianzhong Fu Chunsheng He Shengliang (105)
- Intelligent Computer Control of Air Flow for Fermentation Process
Liu Meng
 Fu Chunsheng Lu Jianzhong Wang Shuqing Wang Jicheng (109)
- Research on a Real Time Computer Control Expert System in Secondary
 Metabolite Fermentation Process
 Guo Rongmin Du Yanggang Shao Huihe (114)
- An Algebraic Model for Unequal Budding Cycling Process of *S.*
Cerevisiae and Its ApplicationYuan Jingqi Du Yangguang
 Shao Huihe Jiang Weisun Bellgardt K.-H Deckwer W.-D (122)
- Modelling for Fermentation of Recombinant *Saccharomyces Cerevisiae*
 Containing HBsAg Gent
Shi Yuan Yuan Weikang Chen Minheng (137)
- Modelling of Transport and Control in Animal Cell Culture Bioreactor
 Chen Yinliang Zhang Xingyuan Gu Xiaohua Yu Juntang (146)
- A Microcomputer-based Control System for Large Scale Animal Cell
 Culture
Ling Zhimin Zhang Suzhen Gu Xiaohua Jiang Weisun (154)
- Simulation Study on Biotechnical Processes
Yuan Songlan Du Yanggang Shao Huihe (160)

面包酵母生长过程实时估计与控制

杜仰光 叶 兵 邵惠鹤 蒋慰孙

(华东化工学院自动化研究所, 上海)

袁景淇 K. -H. Bellgardt

(联邦德国生物工艺研究学会股份有限公司(GBF), 生物工程部)

本文为我们近几年关于面包酵母生长过程动态和控制研究项目的工作小结。结合面包酵母生长代谢特点, 本文简单介绍不同用途的酵母生长非结构模型和结构模型, 提出并解决有关酵母生长实时估计, 酵母细胞的动态变化规律等问题, 讨论包括酵母质量的综合经济指标的优化控制问题。最后以某工业面包酵母生产过程为实例, 简单介绍一种基于酵母生理模型, 结合生产工艺特点的计算机控制系统。

关键词 面包酵母; 数学模型; 细胞周期; 实时估计; 过程控制

发酵工业有着十分悠久的历史, 并在当今国民经济中占有日益重要的地位。近十多年, 有关面包酵母生长特点、生长过程的动态变化规律和控制等研究课题引起国内外规律工业、科技界的广泛重视, 并取得相当大的进展^[1-3]。通过对面包酵母生长代谢特点与生长的定量化研究, 即建立数学模型, 进行数学仿真, 在此基础上提出各种实用有效的控制方案, 最终提高酵母生产的经济效益。

本文结合我们近几年有关研究工作, 讨论与介绍面包酵母生长代谢的特点, 基于守恒原理的酵母菌生长繁殖的实时估计方法, 提出考虑酵母主要生长代谢途径的结构模型, 酵母细胞周期模型及其动态仿真结果。最后以某工业面包酵母生产为例, 介绍基于酵母生长过程生理模型的计算机控制系统。

面包酵母生产过程与生长代谢特点

面包酵母是一种重要的工业微生物, 通常呈圆形或椭圆形。面包酵母和其他微生物一样, 必须从外界摄取各种营养物质, 以维持其生存与生长繁殖。其中主要是碳源、氮源与各种无机盐, 它们在酵母细胞内部通过酶的作用进行一系列化学反应, 即进行酵母代谢活动, 从而提供酵母生长所必需的能量与物质。

工业面包酵母生产的主要原料是糖蜜。工艺操作包括原料处理、营养盐及纯碱盐的配

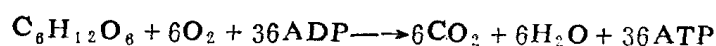
*本课题系国家“七五”规划项目

制、种子的前期培养、发酵生产，最后是分离洗涤、拌和包装等后处理工序。工业发酵罐的容量可达数十吨至上千吨，通常采取基质流加的间歇操作方式，操作周期一般为10h左右。

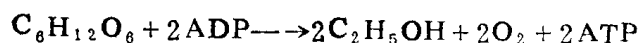
作为一种兼性微生物，面包酵母可以根据外界条件的不同或进行好氧呼吸，或进行所谓厌氧发酵。在培养液中葡萄糖浓度较低的情况下，酵母细胞进行好氧呼吸，通过葡萄糖的氧化，有机体释放出化学能并将它转移到ATP键中。从代谢途径看，上述过程分两步实现：首先是厌氧相，发生在整个细胞质中，即所谓EMP；接着是需氧相，发生在细胞的线粒体中，这时需要游离氧，结果产生较多的ATP，以维持相伴的细胞合成代谢。如果外界供氧不足，那么酵母细胞在这种厌氧环境下只能产生少量的ATP，并产生副产物乙醇，这时酵母生长效率很低。然而，在培养液中葡萄糖浓度过高的情况下，即便外界供氧充足，酵母代谢作用也会促使乙醇产生，发生所谓Crabtree效应。另外还需指出，在发酵过程中一旦培养液中的基质葡萄糖全部转化为乙醇，好氧呼吸的分解阻遏即被解除，这时酵母细胞壁生物合成所必需的已糖可以通过所谓逆EMP形成，这种现象称为葡萄糖异生作用^[4]。在实际面包酵母发酵过程中，上述提及的诸现象都有可能出现。为使酵母菌在最理想的环境中生长，必须实施有效的控制。

从宏观角度看，可以用化学计量关系来描述酵母细胞主要的分解代谢途径：

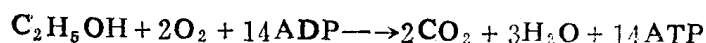
· 需氧代谢



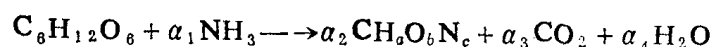
· 厌氧发酵



· 乙醇氧化（酵母二次生长）



酵母细胞的合成代谢可简单表示如下：



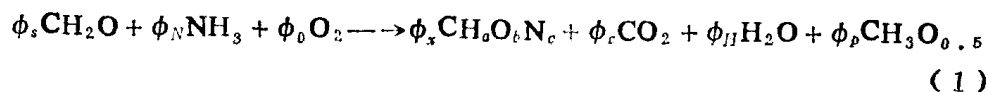
上述诸式中的 $C_6H_{12}O_6$ 为葡萄糖组成， $CH_2O_b N_c$ 代表酵母组成，其中 a, b, c 是时变参数。

值得注意的是在需氧代谢过程中，大部分基质葡萄糖用于维持酵母生长合成代谢，少部分用于相应的酵母分解代谢。厌氧发酵时情况相反：大部分基质葡萄糖用于维持酵母的分解代谢，以产生足够的ATP供酵母合成代谢所需，显然此种情况下酵母得率明显降低。

酵母生长过程实时估计

实时地了解酵母生长情况往往十分重要，然而实现酵母菌体浓度与酵母比生长速率的直接测量目前仍属困难，主要是缺乏实用可靠的在线测量分析仪表。根据酵母生长的生理参数和其他较易测量的工艺参数来估计酵母生长情况的所谓间接测量技术，日益引起重视^[6-7]。

将面包酵母生长过程作为一个宏观系统考察，可以得到如下的化学计量关系：



上式中 CH_2O 、 $\text{CH}_2\text{O}_6\text{N}_c$ 和 $\text{CH}_3\text{O}_{0.5}$ 分别表示葡萄糖、酵母菌和乙醇的C-mole组成， ϕ_i 为化学计量关系。

分别对C、H、O、N元素作物料衡算，可得如下关系式^[9]：

$$\phi \cdot E = 0 \quad (2)$$

其中 $\phi = [\phi_x, -\phi_s, \phi_p, -\phi_N, -\phi_o, \phi_c, \phi_H]$

$$E = \begin{pmatrix} 1 & a & b & c \\ 1 & 2 & 1 & 0 \\ 1 & 3 & 0.5 & 0 \\ 0 & 3 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 2 & 0 \\ 1 & 0 & 2 & 0 \\ 0 & 2 & 1 & 0 \end{pmatrix}$$

式(2)由4个独立方程组成，其中包含7个方程系数 ϕ_i (C-mole/h·L)。在一定条件下，倘若已知其中3个系数，则其余4个系数可以求解得到。假定已知 ϕ_c 、 ϕ_o 和 ϕ_s ，则 ϕ_x 可以计算求得：

$$\phi_x = -\phi_s[R_0(4-6RQ)/(r_x-6)+2/(r_x-6)] \quad (3)$$

其中 $R_0 = \phi_o/\phi_s$ ， $RQ = \phi_c/\phi_o$ 。工程上可以认为葡萄糖消耗速率 SUR' (C-mole/h·L)，摄氧率 OUR (mole/h·L)，二氧化碳释放率 CER (mole/h·L)和酵母菌产生速率(C-mole/h·L)分别与 ϕ_s 、 ϕ_o 、 ϕ_c 和 ϕ_x 等同，它们都是时变的参数，于是式(3)又可写成：

$$BPR'(t) = -SUR'(t)[R_0(t)(4-6RQ(t))/(r_x-6)+2/(r_x-6)] \quad (4)$$

式中 $r_x = 4 + a - 2b - 3c$ 为酵母细胞的还原度(degree of reduction)。倘若将葡萄糖、酵母的组成式分别写成 $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ 和 $\text{C}_6\text{H}_{6a}\text{O}_{6b}\text{N}_{6c}$ ，则上述关系为：

$$BPR(t) = 12SUR(t)/(6-r_x) + 4OUR(t)/(6-r_x) - 6CER(t)/(6-r_x) \quad (5)$$

这时 $BPR(t)$ 和 $SUR(t)$ 的单位为(mole/h·L)。

由于实际上酵母组成在生长过程中是变化的，作为更精确地考虑，将 r_x 作为时变参数处理，即通过实验离线测得不同时刻的酵母组成，回归求得 $a(t)$ 、 $b(t)$ 和 $c(t)$ ^[8]。

同样地，如果在线测量得到氨的吸收速率 $NUR(t)$ 或乙醇产生速率 $EPR(t)$ ，在数学上也可分别求得 $BPR(t)$ 与 $OUR(t)$ 、 $CER(t)$ 、 $NUR(t)$ 之间的函数关系，或者 $BPR(t)$ 与 $OUR(t)$ 、 $CER(t)$ 、 $EPR(t)$ 的关系。

式(5)定量地将 $BPR(t)$ 与 $SUR(t)$ 、 $OUR(t)$ 、 $CER(t)$ 诸变量联系起来，它是构成酵母生长观察方程的基础。考虑到模型的一定程度的失配或其他随机因素，可引入随机噪声 v ，建立如下观察方程：

$$y(t) = BPR(t) + v \quad (6)$$

其中 $y(t) \triangleq 12SUR(t)/(6-r_x) + 4OUR(t)/(6-r_x) - 6CER(t)/(6-r_x)$ 。相应的系统状态方程为:

$$\begin{cases} \dot{X}(t) = BPR(t) + w_1 \\ \dot{BPR}(t) = [BPR(t)]^2/X(t) + w_2 \end{cases} \quad (7)$$

其中 w_1, w_2 为系统随机噪声。

为在线估计酵母菌比生长速率 $\mu(h^{-1})$ ，可构造如下形式的观察方程和状态方程:

$$y(t) = X(t) + v \quad (8)$$

$$\begin{cases} \dot{\mu}(t) = w_1 \\ \dot{X}(t) = \mu(t) \cdot X(t) + w_2 \end{cases} \quad (9)$$

其中 $y(t) \triangleq \int_0^t [12SUR(t)/(6-r_x) + 4OUR(t)/(6-r_x) - 6CER(t)/(6-r_x)] dt$

基于上述状态方程和观察方程的数学模型，应用扩充Kalman滤波技术，不难实现酵母浓度和它的比生长速率的实时估计。

酵母生长过程数学描述

为进行面包酵母生长过程的动态行为与控制系统的定量研究，必须建立数学模型。由前所述，整个酵母发酵过程相当复杂，在不同环境下可能经历不同的代谢活动，如好氧代谢、厌氧发酵、乙醇氧化反应和产生所谓抑制好氧呼吸的分解物阻遏现象。另外，当发酵条件发生较大变化时，酵母活动会经历一个重新适应阶段。为从整体上描述上述诸现象，有必要深入酵母生长代谢机理，建立所谓结构模型。

一般发酵反应器的简化动态模型为:

$$\begin{cases} \dot{X} = \mu X - F/V \cdot X \\ \dot{S} = -q_s X - F/V(S - S_R) \\ \dot{E} = -r_E X - F/V \cdot E \\ \dot{O}_F = -q_{o_2} X - F/V \cdot O_F + OTR \\ \dot{V} = F \end{cases} \quad (10)$$

式中 X, S, E, O_F 分别代表酵母菌体浓度、基质浓度、乙醇浓度和溶氧浓度， V, F, S_R 分别为反应液相体积、基质流加速率和浓度， μ, q_s, r_E, q_{o_2} 为相应的比变化速率。发酵反应器的氧和二氧化碳传递速率可计算求得:

$$\begin{aligned} OTR &= K_{La}(O_F^* X_{o_2}^A - O_F) \\ CTR &= CPR = q_{c_{o_2}} \cdot X \\ OUR &= q_{o_2} \cdot X \end{aligned} \quad (11)$$

其中 k_{La} 为传递系数， O_F^* 为饱和溶氧浓度， $X_{o_2}^A$ 为排出气体的氧摩尔分率。

限于酵母主要代谢途径的描述, 可以建立简化拟稳态酵母生物模型^[10]:

$$\begin{pmatrix} 1 & K_{B1} & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 2 & -4K_{B3} & 5 & -2 & 1 & -1 \\ 2 + R(-r_s) & -K_{B3} - Y_{ATP} & 1 & 2P/O & 0 & -2 \\ 2 & 0 & -1 & 0 & 1 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} r_s \\ \mu \\ r_{AC} \\ q_{O_2} \\ r_{E2} \\ r_{E1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} q_s \\ 0 \\ m_{ATP} \\ 0 \end{pmatrix} \quad (12)$$

式(12)左边系数矩阵诸参数可离线求取。其中当 $r \leq 0$, $R(r) = 0$; 当 $r > 0$, $R(r) = 1$ 。 r_s 、 r_{AC} 、 r_{E1} 、 r_{E2} 、 m_{ATP} 分别为酵解、乙酰辅酶消耗、乙醇产生、乙醇消耗比速率和维持系数。式(12)的求解实质上是一个最优化问题, 即求取 μ 为最大值的方程解, 约束条件为:

$$\begin{cases} \text{葡萄糖吸收速率} & q_s = q_{s\max} \frac{S}{K_s + S} \\ \text{摄氧率} & q_{O_2} \leq K_{O_F} \\ \text{乙醇吸收速率} & 0 \leq r_{E1} \leq K_{EE} \\ \text{乙醇产生速率} & r_{E2} \geq 0 \\ & r_{E1} \cdot r_{E2} = 0 \\ \text{葡萄糖异生作用} & r_s \leq -r_{s\max} \end{cases} \quad (13)$$

另外, 下列关系式成立:

$$\begin{aligned} r_E &= r_{E1} + r_{E2} \\ q_{CO_2} &= 2\{q_s + r_{AC} - [K_{B1} + K_{B2} + K_{CO_2} R(-\mu)\mu]\} \end{aligned} \quad (14)$$

再引入 $r_{s\max}$ 动态变化的机制:

$$\dot{r}_{s\max} = (L_3 - \mu)r_{s\max} - K_3 (r'_s + r_{s0}) \quad (15)$$

其中

$$r'_s = \begin{cases} 0 & \text{当 } r_s(t) \geq 0 \\ r_s(t) & \text{当 } r_s(t) < 0 \end{cases}$$

上述诸参数均可离线求取。对式(10)一(15)进行数字仿真, 即可获得酵母在不同操作条件下的生长行为, 该结构模型为更深入地研究探索酵母生长过程的质量优化控制提供基础。

酵母细胞周期行为与质量控制

酵母细胞以出芽方式繁殖，子细胞由芽体开始在细胞生长周期中不断生长，直至与母细胞大小相同。酵母细胞生长过程具有细胞周期性质。细胞在一个周期内经历4个阶段(图1)：S为DNA复制阶段；G2为DNA复制结束至核分裂开始；M为核移动与分裂；G1为由核分裂至DNA复制，G1*是G1的一部分，代表核分裂至细胞分裂阶段。

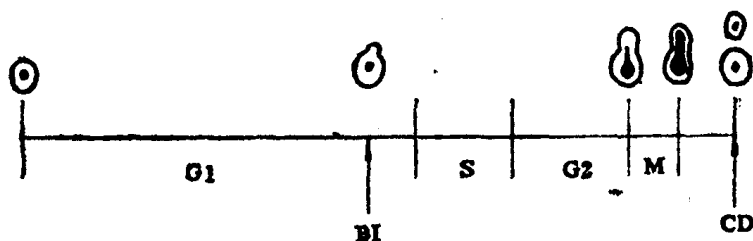


图1 酵母细胞周期阶段^[14]

另外从细胞形态看，酵母细胞的周期过程可由图2示意。图中 U_d 、 U_p 和 B 分别表示酵母的子细胞周期、母细胞周期和出芽细胞周期。

酵母细胞生长周期行为对酵母质量影响很大。业已证实^[11]，酵母发酵力与酵母群体出芽率近乎成反比，另外酵母群体蛋白质平均含量与它的生理年龄分布状况密切相关。因此有必要对酵母的生长周期变化规律和特点进行定量的研究。

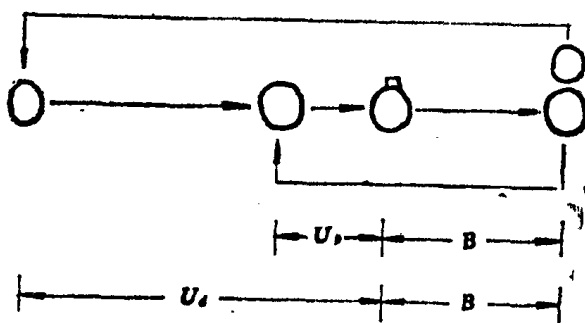


图2 酵母细胞周期变化

为数学处理方便，将细胞周期进行离散化(图3)。 $\Delta\tau$ 为离散时间段，一般可定为0.01—0.02h。相应于 U_d 、 U_p 、 B 的子细胞周期段数 n_d ，母细胞周期段数 n_p 和出芽细胞周期段数 n_b 可分别计算如下：

$$n_d = U_d / \Delta\tau \quad (\text{取整})$$

$$n_p = U_p / \Delta\tau \quad (\text{取整})$$

$$n_b = B / \Delta\tau \quad (\text{取整})$$

酵母细胞周期数学模型为：

$$d(i) = d(i-1) \quad i = 2, 3, \dots, n_d + 1$$

$$p(j) = p(j-1) \quad j = 2, 3, \dots, n_p + 1$$

$$b(k) = b(k-1) \quad k = 2, 3, \dots, n_b + 1$$

$$d(1) = p(1) = b(n_b + 1)$$

$$b(1) = d(nd+1) + p(np+1) \quad (16)$$

式中 $d(i)$ 代表第 i 段的子细胞数； $p(j)$ 为第 j 段母细胞数； $b(k)$ 为第 k 段出芽细胞数。在此基础上可计算子细胞分率 FDC ，母细胞分率 FPC 和出芽细胞分率 FBC ：

$$FDC = \sum_{i=1}^{na} d(i)/N_t$$

$$FPC = \sum_{j=1}^{np} p(j)/N_t$$

$$FBC = \sum_{k=1}^{nb} b(k)/N_t$$

$$N_t = \sum_{i=1}^{nd} d(i) + \sum_{j=1}^{np} p(j) + \sum_{k=1}^{nb} b(k) \quad (17)$$

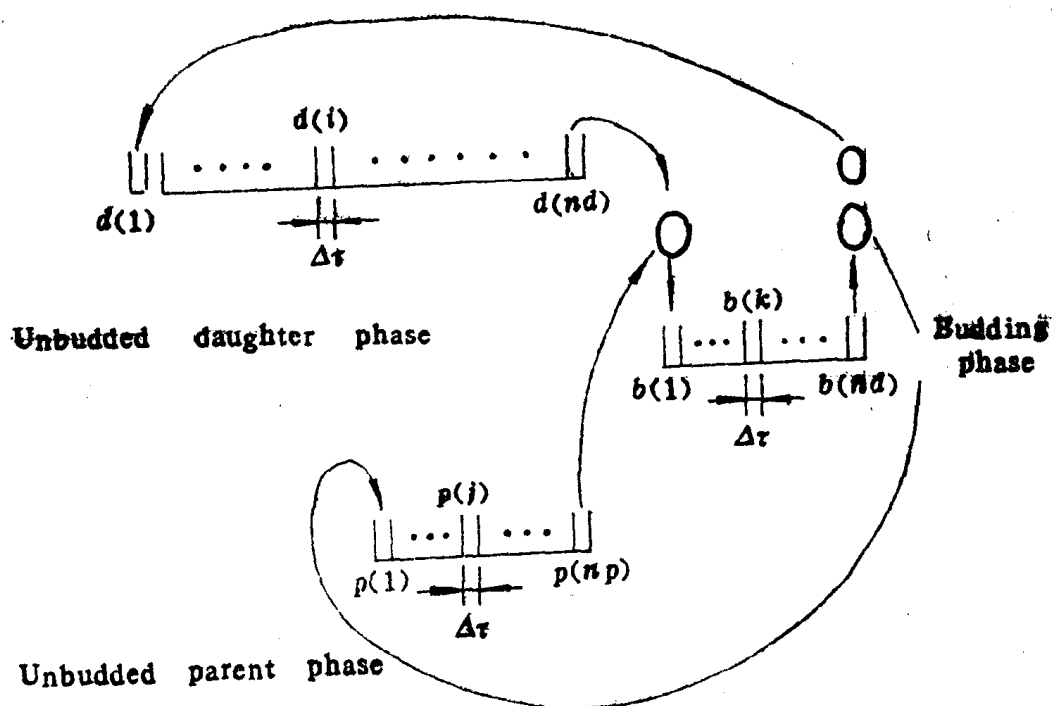


图3 酵母细胞周期模型

实际工业生产为避免得率过低，一般控制酵母比生长速率不低于 $0.3h^{-1}$ 。这种情况下，可认为细胞数与细胞量具有相同的倍增时间 T ，它与 μ 的关系：

$$T = \ln 2 / \mu \quad (18)$$

实验证实， U_d 、 U_p 、 B 和倍增时间 T 基本呈线性关系：