

细胞反应过程模型及 计算机模拟

温少红 编著

济 南 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

细胞反应过程模型及计算机模拟/温少红编著. — 济南: 济南出版社, 2001.9

ISBN 7-80629-664-6

I. 细... II. 温... III. ①细胞—反应—过程—生物模型—建立模型②细胞—反应—过程—生物模拟: 计算机模拟 IV. Q2-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 065772 号

济南出版社出版发行

(济南市经七路 251 号 邮编: 250001)

烟台市牟平区印刷厂印刷

(地址: 牟平区正阳路 42 号)

2001 年 9 月第 1 版

2001 年 9 月第 1 次印刷

开本: 850 × 1168 毫米 1/32

印张: 7.875

字数: 189 千字

印数 1—1000 册

定价: 22.80 元

(如有倒页、缺页、白页, 请直接与印刷厂调换)

内 容 提 要

本书围绕细胞反应过程模型展开论述,从数学模型的建立方法、各类细胞反应过程模型、模型参数的估值以及模型的计算机模拟等方面进行了详细阐述,重点介绍了如何利用科学计算软件 MATLAB 来解决细胞反应过程模型化中的一些实际问题,是一本计算机技术与生物工程相结合的书。

本书既可作为高等院校生物工程专业的教材使用,又可供从事生产、科研和设计工作的有关人员参考。

前 言

21 世纪迎来了生物技术的时代。随着克隆生物、转基因生物的出现以及人类基因组计划的完成,生物技术取得了飞跃性的进展,正从各个层面影响着人类的生活和意识。生物技术已成为世界各国优先发展的高科技之一。生物技术的深入发展对包括细胞反应在内的生化反应过程的模型化提出了更高的要求,只有建立起描述过程特征的准确的数学模型,才能在过程模型的基础上实现对实际生产的最优控制,从而取得更高的经济效益,更好地为人类服务。

生物反应过程的模型化离不开计算机技术。目前,计算机技术蓬勃发展,取得了日新月异的成就,这有力地推动了工程计算以及控制领域的发展。一些科学计算机软件的出现,又使原本复杂的计算问题变得简单快捷。如 MATLAB,它在工程计算、图形显示等方面的优越性已得到广大科技人员的公认,目前已广泛应用于工程数学、控制系统、通信系统等方面。作为一名生物工程领域的科技教育工作者,作者力图借助 MATLAB 来解决专业方面的问题。实践证明它在解决计算问题方面确实相当有效。

此外,作者在教学工作中深感有必要提高理工科学生的计算机应用水平。工程计算是工科学生需要培养的重要能力之一,许多工科大学生在应用计算机进行工程计算方面的能力有待提高。这既是专业本身的要求,同时又能够提高学生解决实际问题的能力,并加深对专业知识的理解和认识。

要写一部集生化反应工程、计算机技术、最优化技术等知识于一体的书,作者尚感能力不足。但愿本书的出版能起到一个抛砖引玉的作用,希望将来生物技术与计算机技术能够完美结合。若

II

能在这方面做一点贡献,作者深感欣慰。愿借此机会向各位专家、同行们请教,并真诚希望各位读者提出宝贵意见。

最后,请允许我向所有为本书的出版付出过劳动的朋友们表示衷心的感谢。

作 者
2001年8月

目 录

第一章 导论	(1)
1.1 原型和模型	(1)
1.2 计算机模拟	(4)
1.3 细胞反应过程模型	(4)
1.4 模型与模拟的作用	(5)
第二章 数学模型的建立方法	(8)
2.1 建立数学模型的全过程	(8)
2.2 数学模型的种类	(9)
2.3 数学模型的建立原则	(11)
2.4 建立数学模型的方法和步骤	(13)
2.5 建立数学模型的实验方法	(16)
2.5.1 试验设计	(16)
2.5.2 试验设计的基本原则	(17)
2.5.3 常用的试验设计方法	(18)
2.6 实验数据的预处理	(22)
2.6.1 可疑值的舍弃	(22)
2.6.2 插值	(24)
2.6.3 因子的显著性检验	(25)
2.7 模型函数的选择及其参数估计	(27)
2.7.1 模型函数形式的选择	(27)
2.7.2 模型的参数估计	(29)
2.8 模型的鉴别与筛选	(31)
2.8.1 诊断参数法	(32)

II

2.8.2 相关系数法	(33)
2.8.3 方差分析法	(35)
2.9 动态试验建模	(37)
第三章 细胞反应过程建模	(39)
3.1 细胞反应过程的特点	(39)
3.2 细胞反应过程中的参数与变量	(40)
3.3 细胞反应过程模型的建立方法	(43)
3.4 细胞反应的元素衡算	(46)
3.5 物料衡算和能量衡算方程	(50)
3.5.1 物料衡算方程	(50)
3.5.2 能量衡算方程	(52)
3.6 速率方程与得率系数	(52)
3.6.1 速率方程	(52)
3.6.2 得率系数	(55)
第四章 模型的模拟与参数估计	(59)
4.1 概述	(59)
4.2 模型的计算机模拟	(60)
4.2.1 以微分方程为基础的解析模型模拟	(61)
4.2.2 常微分方程(组)的数值解法	(63)
4.2.3 欧拉法解常微分方程	(68)
4.2.4 MATLAB 的常微分方程解题器	(69)
4.3 模型参数的最优估计	(72)
4.3.1 参数最优估计的计算方法	(73)
4.3.2 基于 MATLAB 的参数优化	(80)
4.3.3 酒精间歇发酵数学模型的参数估算 及过程仿真	(81)
4.4 由纤维素生产单细胞蛋白的过程模拟	(86)
4.4.1 反应的机理模型	(87)

4.4.2 过程模拟	(88)
4.5 液体曲生产过程的模拟	(89)
4.5.1 液体曲生产过程的数学模型	(89)
4.5.2 模型参数的优化与过程模拟	(91)
程序清单 4	(93)
第五章 细胞反应动力学模型	(103)
5.1 细胞反应动力学模型的分类	(103)
5.2 细胞生长的非结构动力学	(106)
5.2.1 分批培养时细胞生长动力学	(106)
5.2.2 单一基质限制的细胞生长动力学	(109)
5.2.3 多基质限制的细胞生长动力学	(115)
5.2.4 与基质无关的细胞生长动力学	(119)
5.2.5 基质和产物抑制的细胞生长动力学	(120)
5.2.6 温度和 pH 值对细胞反应过程的影响	(124)
5.3 基质消耗动力学	(128)
5.3.1 基质消耗速率与比消耗速率	(128)
5.3.2 包括维持代谢的基质消耗动力学	(129)
5.3.3 包括产物生成的基质消耗动力学	(131)
5.3.4 氧消耗速率	(132)
5.4 代谢产物生成动力学	(132)
5.4.1 胞内代谢产物的生成速率	(133)
5.4.2 胞外代谢产物的生成速率	(133)
5.5 细胞死亡动力学	(137)
5.5.1 对数死亡定律	(138)
5.5.2 非对数死亡定律	(140)
5.5.3 温度对死亡速率的影响	(141)
5.6 细胞生长和代谢的结构模型	(144)
5.6.1 分室模型	(144)

5.6.2 产物生成模型	(146)
程序清单 5	(149)
第六章 间歇细胞反应过程模型	(155)
6.1 间歇细胞反应过程概述	(155)
6.2 间歇反应器操作衡算方程	(156)
6.3 反应时间的计算	(157)
6.4 间歇细胞反应过程的优化	(158)
6.4.1 反应时间的优化	(159)
6.4.2 反应条件的优化	(160)
6.5 螺旋霉素间歇发酵模型	(163)
6.5.1 模型的建立	(163)
6.5.2 参数优化与模型模拟	(164)
程序清单 6	(166)
第七章 连续反应过程模型	(168)
7.1 连续反应过程概述	(168)
7.2 单级恒化器	(169)
7.2.1 单级恒化器连续培养模型	(170)
7.2.2 稀释率 D 对 X 、 S 、 P_X 的影响	(171)
7.2.3 CSTR 操作优化	(173)
7.2.4 考虑维持代谢的 CSTR	(174)
7.2.5 有产物生成的 CSTR	(175)
7.3 带有细胞循环的单级 CSTR	(177)
7.4 多级 CSTR 串联	(180)
程序清单 7	(185)
第八章 流加操作反应过程模型	(188)
8.1 流加操作概述	(188)
8.2 流加操作模型	(189)
8.2.1 无反馈控制流加操作	(191)

8.2.2 反馈控制的流加操作	(195)
8.3 流加操作中的参数控制	(196)
8.3.1 溶氧浓度[DO]	(197)
8.3.2 呼吸商(RQ)	(197)
8.3.3 pH 值和出口气体中的二氧化碳分压	(198)
程序清单 8	(199)
第九章 氧的传质反应模型	(201)
9.1 氧的传递过程	(201)
9.2 气液相间氧的传递——双膜理论	(204)
9.3 氧消耗动力学模型	(208)
9.4 氧传递模型	(211)
9.4.1 稳态过程	(211)
9.4.2 非稳态过程	(212)
9.5 加强氧传递的方法	(214)
程序清单 9	(216)
第十章 动植物细胞及基因工程菌培养模型	(218)
10.1 动植物细胞培养模型	(218)
10.1.1 动植物细胞培养特点	(218)
10.1.2 培养模型	(220)
10.2 基因工程菌细胞反应模型	(222)
10.2.1 基因工程菌分批培养动力学	(222)
10.2.2 基因工程菌连续培养动力学	(224)
附录 工程计算软件——MATLAB	(227)
参考文献	(238)

第一章 导 论

1.1 原型和模型

原型(Prototype)和模型(Model)是一对对偶体。原型指人们在现实世界里关心、研究或者从事生产、管理的实际对象。在科技领域通常称之为系统(System)、过程(Process)等。如生态系统、生命系统、机械系统、电力系统,又如细胞反应过程、化学反应过程、扩散过程、钢铁冶炼过程、导弹飞行过程等。我们通常所说的研究对象、实际问题等均指原型。模型则指为了某个特定目的将原型的某一部分信息简缩、提炼而构造的原型替代物。模型可以定义为实际系统的任一表征,它既可代表系统的结构,也可代表系统的功能。它可以用文字、图形、数学符号或物理结构来表示系统。因为模型不可能完全表示实际系统的每一个细节,所以总是含有不同程度的简化。模型在科学思维过程中总是起着重要的作用。模型的使用在我们的思想中是如此根深蒂固,以至于我们常常未意识到模型与实际系统之间的重要差别。从广义上讲,所有科学在本质上都是探讨有关我们周围世界的概念模型的形成、检验和改进。

这里特别强调构造模型的目的性。模型不是原型原封不动的复制品,原型有各个方面和各种层次的特征,而模型只要求反映与某种目的有关的那些方面和层次。一个原型,为了不同的目的可以有許多不同的模型。如放在展厅里的飞机模型应该在外形上逼真,但是不一定会飞,而参加航模竞赛的模型飞机要具有良好的飞行性能,在外观上不必苛求。至于在飞机设计、试制过程中用到的数学模型和计算机模拟,则只要求在数量规律上真实反映飞机的

飞行动态特性,毫不涉及飞机的实体。所以模型的基本特征是由构造模型的目的决定的。

由此看来模型有各种形式。用模型替代原型的方式来分类,模型可以分为物质模型(形象模型)和理想模型(抽象模型)。前者包括直观模型、物理模型等,后者包括思维模型、符号模型、数学模型等。

直观模型指那些供展览用的实物模型以及玩具、照片等,通常是把原型的尺寸按比例缩小或放大,主要追求外观上的逼真。这类模型的效果是一目了然的。

物理模型主要指研究者为一定目的根据相似原理构造的模型,它不仅可以显示原型的外形或某些特征,而且可以用来进行模拟实验,间接地研究原型的某些规律。如波浪水箱中的舰艇模型用来模拟波浪冲击下舰艇的航行性能,风洞中的飞机模型用来试验飞机在气流中的空气动力学特性。有些现象直接用原型研究非常困难,就可以借助于这类模型,如地震模拟装置、核爆炸反应模拟设备等。应注意验证原型与模型间的相似关系,以确定模拟实验结果的可靠性。物理模型常可以得到有实用价值的结果,但也存在成本高、时间长、不灵活等缺点。

思维模型指通过人们对原型的反复认识,将获取的知识以经验形式直接贮存于人脑中,从而可以根据思维或直觉作出相应的决策。如汽车司机对方向盘的操纵,一些技艺性较强的工种(如钳工)的操作,大体上是靠这类模型进行的。通常说的某些领导者凭经验作决策也是如此。思维模型便于接受,也可以在一定条件下获得满意的结果,但是它往往带有模糊性、片面性、主观性、偶然性等缺点,难以对它的假设条件进行检验,并且不便于人们的相互沟通。

符号模型是在一些约定或假设下借助于专门的符号、线条等,按一定形式组合起来描述原型。如地图、电路图、化学结构式等,

具有简明、方便、目的性强及非量化等特点。

思维模型和符号模型都属于概念模型。人类对客观世界的认识总是从建立概念模型开始的。在建立概念模型的过程中,会导致一些新的发现,产生一些新的问题,从而使人类对客观事物以及实际系统的认识逐渐深入、完善,概念模型也得到不断地修正。生物领域中有几个经典的概念模型,在自然科学的发展史上占有重要位置。如 DNA 的双螺旋结构、蛋白质的 α -螺旋、糖元酵解、三羧酸循环、细胞膜的镶嵌模式、食物链及食物数量金字塔等,它们都是一些重要的概念模型。这些模型的提出大大推动了各自学科的发展,而且模型本身也在不断地得到修正,以适应新的发现。

模型的巨大优点,常常直接来自于模型建立阶段的思维过程。每一种新模型都引导出一系列的新问题,这些新问题又导致对所研究系统的更新及更深入的理解。

概念模型本身一般是不严密的,它可能不太明确,不同的人可能有不同的解释。为了克服这种弊病,将概念模型进行量化,转化成更容易精确描述、求值及证实的形式,这种形式的概念模型叫做数学模型。数学模型是由数字、字母或其它数学符号组成的,描述现实对象数量规律的数学公式、图形或算法。数学模型可以是简单的单个方程,即描写一个变量与另一个变量的关系的单个方程。复杂的数学模型可以是含有多个相互关联的变量的方程组,叫多元系统模型。

一般地说,数学模型可以描述为:对于现实世界的一个特定对象,为了一个特定的目的,根据其特有的内在规律,作出一些必要的简化假设,运用适当的数学工具,得到的一个数学结构。

方程或方程组本身对理解某一特定现象可能没有太大的作用。因此,常常需要解方程求出自变量与因变量的某些代表性的值,并将最终的结果用图形表示出来。这就是模拟或称计算机仿真。

1.2 计算机模拟

与数学模型有密切关系的数学模拟,主要指运用数字式计算机的计算机模拟(Computer Simulation)。它将实际系统或过程的数学模型转换成计算机可执行的程序,并给出系统参数、初始状态和环境条件等输入数据后,在计算机上进行运算,得出结果,并将结果以图表等直观形式输出,然后依据大量模拟结果对系统或过程进行定量分析。这就是计算机模拟。与用物理模型的模拟实验相比,计算机模拟有明显的优点:成本低、时间短、重复性高、灵活性强。

模型模拟离不开数值计算和数据的图示,因此模拟必须借助于一定的数值处理软件。经常使用的有 Fortran、C 语言、Quick BASIC 等,后来出现了许多优秀的科学计算软件,如 MATLAB、MathCAD 等,这些软件使用方便、数据可视化能力较强,并且具有良好的人机交互界面,使模型的模拟变得简单快捷而又生动有趣,很受人们的欢迎。

本书中涉及到的数值计算以及模型模拟都是基于 MATLAB 进行的。作为一种编程语言和可视化工具, MATLAB 具有非常强大的功能,它可以解决工程科学计算和数学学科中的许多问题。MATLAB 具有使用方便、功能强大、界面友好、语言自然、开放性强等特点,因而深受科技工作者的欢迎。现在, MATLAB 已经成为国际公认的最优秀的科技应用软件之一。

1.3 细胞反应过程模型

细胞反应过程数学模型是一组可以近似地描述或表示细胞反应过程的数学方程式,它可以在一定程度上精炼地表示出原过程的特征。众所周知,模型化是解决一切工程问题的基础,生物技术的深入发展要求对生产过程进行优化,而过程的模型化是运用计

算机技术实施最优控制的基本前提。由于细胞反应过程本身的复杂性、时变性和非线性等特点,给模型的建立带来诸多困难。一般难以建立过程的机理模型,目前采用的多是半经验模型或经验模型,但这已经在实际生产中发挥了很大作用。相信随着对细胞反应过程研究的不断深入以及计算技术等相关学科的发展,对反应过程进行准确的定量描述会逐步成为可能并得到实现,从而为生产过程的静态和动态优化提供可靠而必要的保证,推动生物技术向更高的水平发展。

1.4 模型与模拟的作用

模型不是研究的重点。建立模型不仅仅是认识客观事物本身的需要,更重要的是应用于实际生产过程。通过对模型的分析利用,对实际过程进行优化控制,从而提高产品的产量与质量、降低能耗与成本,获得最大的经济效益。很显然,工程领域离不开数学模型。概括地讲,数学模型主要用于数学模拟放大、过程优化策略和优化控制方面。

(1) 数学模拟放大

一般来说,一种发酵工业产品的开发或工业技术的应用,从实验室研究到实际工业生产都要经历探索性试验阶段(基础研究阶段)、中间试验研究阶段(开发或应用研究阶段)和工业化设计阶段(最后工业化阶段)等几个阶段。

以前,从小试到工业生产一般采用“逐级放大法”。30~50年代,放大的方法主要是根据牛顿的“相似理论”建立起来的“相似放大法”和依靠经验摸索工艺条件的“经验放大法”。随着实践知识、理论研究和计算技术的发展,60年代已经形成了新的放大方法——“数学模拟放大法”。它是按照一系列的数学模型在计算机上进行数值计算,确定工业化规模的生产消耗定额、设备尺寸、机械强度,已达到最优设计的目的,使得所研究的系统能顺利投产,完

成生产任务。

这样,借助于数学模型,用数学模拟放大法进行高倍数的放大,省去了中试阶段,大幅度地降低了费用,缩短了开发周期,从而提高了经济效益。这就要求过程的数学模型有很高的准确性,否则会导致放大错误。

(2)过程优化策略

在工业生产中,能使经济效益最佳和产品质量最好的操作过程称为优化策略。获得优化策略的方法主要有两种途径:

①采用经验的方法,逐一考察大量的试验方案来寻找优化操作条件;

②建立合适的数学模型,结合现代优化技术,获得优化策略。

第二种途径通常是最经济有效的方法。它是按照数学模型在计算机上改变模型中各个过程变量,做模拟实际装置的“数学实验”,即计算机仿真实验,以求出各种条件下生产装置的各种行为,找出最佳的生产条件,从而实现生产的最佳操作。

计算机仿真实验可以省去很多昂贵而又耗时的试验,甚至可以完成有些无法在实际过程中完成的试验,如设备的破坏性试验、产品损坏性试验等,节省大量的时间以及人力、物力资源。

按照数学模型在计算机上进行仿真试验已有许多成功的例子。如 A. Constantindes 研究了温度对青霉素发酵过程影响的数学模型,通过在计算机上进行仿真试验,获得了温度控制的优化策略,使青霉素产量提高了 15% 左右。

(3)过程优化控制

过程最优控制是以数学模型为依据,运用最优化方法达到某个优化目标的控制技术。

在生产过程中,最优控制通常是当前的各操作参数,按照一定的数学模型,求解控制变量的最优值,以保证反映某个经济指标、产品质量或能量消耗的目标函数处于最佳值(极大值或极小

值)。

由此可见,计算机的过程控制,尤其是最优控制,很大程度上取决于过程模型化技术的发展。随着各种生产过程数学模型的研究与开发,将计算机应用于最优值控制、自适应控制和生产调度、管理等方面才成为可能,并逐步从中获得经济效益。因此,数学模型成为能否实现计算机过程控制及高级控制技术的关键之一。

总之,数学模型是解决工程问题的基础。诸如对生产设备进行放大设计计算,从生产过程的静态和动态特征寻求反应器的适宜设计、操作和控制,探求已有设备的技术改造途径和方案,或对现有设备的操作进行检验,都可以借助于数学模型来解决,为分析、研究复杂的生产系统开辟了广阔的前景。