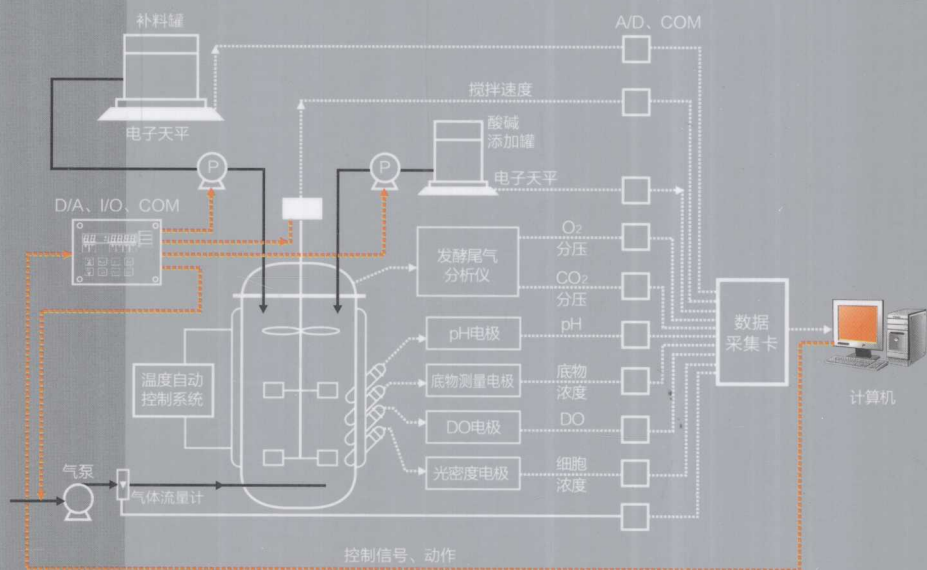


现 代 发 酵 工 程 丛 书



史仲平 潘 丰 编著

发酵过程 解析、控制与检测技术

第二版

02



化学工业出版社

TQ92
S592.02

现代发酵工程丛书

史仲平 潘 丰 编著

发酵过程 解析、控制与检测技术

第二版

TQ92

S592.02



化学工业出版社

· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

发酵过程解析、控制与检测技术/史仲平, 潘丰编
著. —2 版. —北京: 化学工业出版社, 2010.1
(现代发酵工程丛书)
ISBN 978-7-122-07121-7

I. 发… II. ①史…②潘… III. 发酵工程 IV. Q81

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 211814 号

责任编辑: 傅四周 孟嘉
责任校对: 战河红

装帧设计: 关 飞

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 刷: 北京市振南印刷有限责任公司

装 订: 三河市宇新装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张 16 字数 469 千字 2010 年 2 月北京第 2 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686)

售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 68.00 元

版权所有 违者必究

序

中国 20 世纪早期的发酵工业多限于厌氧发酵产品的生产,如乙醇、丙酮、丁醇及酿酒等。20 世纪 40 年代初,需氧的青霉素发酵在 multidisciplinarians 通力协作下,在美国投入了工业化生产。关于从自然界筛选和优化菌种的方法,以及需氧发酵过程中诸多规律性研究成果——《生物工程学》也伴随而生。这标志着现代发酵工业新纪元的开始。它不但以很快的速度催生了多系列的需氧发酵产业,同时也使原有的厌氧发酵业界受益匪浅。择其要者简述如下:

抗生素 中国 20 世纪 50 年代早期在上海开始生产青霉素。如今中国是青霉素的生产大国,并具有多家综合性大型抗生素厂,医用抗生素种类基本齐全,但半合成头孢菌素的生产能力不足。

氨基酸 中国用微生物发酵法代替面筋酸水解法工业化生产谷氨酸,于 1964 年在上海投产。现在几乎全部的 L-氨基酸都可用发酵法生产;只有少数几种氨基酸采用固定化菌体(酶)催化不对称水解化学合成的 DL-氨基酸-N-酰化衍生物的方法,实现光学拆分,最终获得高得率的 L-氨基酸。

酶制剂 中国的微生物酶制剂发酵工业于 1965 年在无锡首先投产。当时品种虽少,但相关工业行业受益颇丰。1990 年美国食品和药物管理局(FDA)批准以安全菌株构建的凝乳酶基因工程菌投入工业使用之后,国外大型酶制剂生产公司的基因工程菌酶制剂于 20 世纪 90 年代中期进入中国,并建立了控股公司或独资公司,销售 3 个等级 10 多个系列的产品。

有机酸 中国用发酵法生产有机酸是 20 世纪 80 年代兴起的。以柠檬酸、L-乳酸、L-苹果酸和衣康酸等为主。其中柠檬酸产量居世界第二位,年出口额 2 亿美元以上,为世界第一,也是中国化工行业单项目出口额最大的产品。

维生素 维生素发酵在我国起步较早,已形成规模化生产的主要是维生素 B₁₂、维生素 B₂ 和维生素 C。中国科学家于 20 世纪 70 年代末期发明的双菌协同发酵生物合成维生素 C 的“二步发酵法”,一举取代了沿用近半个世纪的“莱氏化学合成法”,成为当今国际通用的维生素 C 生产法。中国已成为维生素 C 的生产大国,也是技术强国。

燃料乙醇 汽油中添加 10%~15% 的无水乙醇可获得良好的抗震性,乙醇的助燃性可明显降低汽车尾气对城市的大气污染。中国多省已法定在车用汽油中添加定量无水乙醇,全国大有跟进之势,因而燃料乙醇业有望成为中国最大的发酵产业之一。生产燃料乙醇所消耗的能量大于产出燃料乙醇的能量,是国际上多年来尚未攻克的难题。

酿酒工业 以大曲酒为代表的蒸馏酒传承着中国独有的酿造文化和历史,不同的香型和口感具有明显的产地特征,造就了不少驰名中外的名牌。啤酒源于外国,但近十余年来国内啤酒业已经实现了集约化和现代化,产量位居世界第二。如今酿酒工业的年产值逾千亿元。

当前,中国发酵工业多数产品的技术经济指标均落后于国际先进水平。特别是产品的分离纯化技术进步不快,高纯度等级产品的产量低、成本高。以氨基酸、酶制剂为例,尽管中国不乏优良的生产菌株,可是高纯度等级的产品需要进口。要扭转这种局面,从业人员的继续学习是必由之路。另外,优良的生产菌种是发酵工业的源头,菌种又是在生产过程和环境中极易流失的资源。期待这种产权尽快得到切实、有力的保护,以促进跨学科间的协作。

《现代发酵工程丛书》着眼于提升发酵工业水平的共性技术。内容侧重实用,原理的阐述深入浅出。丛书约十册,先期出版以下五册。

一、现代发酵微生物实验技术

微生物是发酵工业的根本,优良菌株是上佳发酵结果的前提,生产过程中不断强化菌种的性能是保持技术经济优势的必需。中国青霉素发酵液的效价从 20 世纪 50 年代的每毫升数千国际单

位,提高到6万国际单位以上。据业界总结,菌种强化的贡献约为50%。

本书含81项实验。包括显微技术、细胞特殊结构的观察、代谢调控育种、原生质体融合育种和基因工程等定向育种技术,以及相关新型仪器设备的使用。书中图文并茂,特别适于在学者学习和在职者继续学习时阅读参考。

二、高细胞密度发酵技术

许多发酵的产物积累于菌体细胞内部。要获得这些产物的高生产强度,理想的办法是在维持产率系数和比生产率不降低的同时,尽可能提高发酵液内细胞的密度。但实现高密度发酵并非易事,这涉及液内传质的强化、加速溶氧的供给、基质改良和流加优化控制、有害副产品的随程移除和反应器合理设计等问题的解决。

高细胞密度发酵技术是随着基因工程重组药物生产的需要而发展起来的一项发酵工程新技术。书中详细阐述了它的进展和应用实例,显示了该技术广阔的应用前景。

三、微生物酶与应用生物催化

本书着重阐述微生物酶与生物转化的基本知识与应用,具有实用性和前沿性。微生物酶不但具有所催化底物的专一性,还有底物分子上相同反应基团所在位点的专一性,以及消旋体异构物的选择性,后者对手性化合物的合成具有特别重要的价值。结合固定化酶或固定化细胞技术的生物转化法,大大拓宽了发酵工业的领域。目前,愈来愈多的原来用化工合成的药物和其他精细化工产品改用生物转化法生产,获得高效率、低能耗和低污染的结果。

四、现代固态发酵与酶制剂生产

固态发酵源于中国,酱油发酵已有千年的历史。固态发酵技术用于酶制剂生产的潜在优势早就引起国内外学者的重视。本书主要取材于近10年来数百篇国外研究论文,结合作者的研究经验,详细地介绍了固态发酵的理论基础、过程参数的测量方法和控制技术、固态发酵动力学的研究方法和过程的优化控制技术等。书中还介绍了多种酶制剂的固态发酵的生产实例。

五、发酵过程解析、控制与检测技术

发酵过程的在线检测、实时在线控制和流加过程的优化是提高发酵总体水平的有效途径。本书结合具体的发酵实例,归纳、阐述和系统地总结了发酵过程在线检测、在线自适应控制和最优化控制理论,并对模糊逻辑推理、人工神经网络、代谢网络模型、状态预测模型或识别等方法与技术作了介绍。

本书对所论述的控制方法和技术均附有应用实例,有助于继续学习者对内容的理解。

本丛书的作者都是多年来工作在科研第一线的学者。他们在百忙之中不辞辛劳,为读者撰写了这套丛书。相信该丛书的面世将会为发酵工业技术水平的提升有所贡献。

伦世郭

第一版前言

最近几十年来,以基因工程技术、细胞大量培养技术和生物反应器技术等为基础的发 酵过程技术已经成为化学工业、农业、食品工业、医药工业以及能源等国民经济行业的关键技术之一。随着上述行业的迅速发展,发酵产品生产规模和品种不断增加,对于发酵过程进行控制和优化的要求也越来越迫切。作为发酵中游技术中心的发酵过程控制和优化技术,既关系到能否发挥菌种的最大生产能力,又会影响到下游处理的难易程度,在整个发酵过程中是一项承上启下的关键技术。但是,与一般的物理和化学过程相比,发酵过程有着迥然不同的动力学特征,如动力学模型呈高度的非线性和强烈的时变性、大多数生物状态变量难以在线测量、过程响应速率慢、在线测量带有大幅时间滞后等。因此,发展和建立与发酵过程的特点相适应、具有共性的发酵过程解析、控制和最优化技术,对于提高发酵过程的总体性能,提高目的产物的产率产量、生产强度及原料的转化率,将起到至关重要的作用。

鉴于发酵过程的上述基本特征,特别是其强烈的非线性、时变性和基本生物量难以在线测量的特征,对发酵过程实施在线检测和有效的实时在线控制和优化势在必行,发酵过程在线控制和最优化成为提高发酵总体生产水平的最为有效的途径。然而,国内有关发酵过程解析、控制与优化的书籍一般都是以基于离线动力学模型的离线控制和最优化为基础的,实时在线检测和控制也仅仅涉及到常规测量变量,如温度、压力、溶氧浓度、pH 以及发酵尾气分压等的测量和简单的定值控制,从实用的角度来看,这已经远远不能适应发酵过程控制与优化的需要。近年来,国内外不少研究者提出了许多适用于发酵过程在线控制和优化的方法、理论和技术。同时,随着计算机以及相关技术的飞速发展,人工神经网络、模糊逻辑推理等新型人工智能技术也逐步开始渗入到发酵过程的建模、状态预测、模式识别、控制与优化等诸多领域。越来越多的适用于发酵过程的在线实时控制技术,例如基于实时在线模型的自适应控制和在线最优化控制系统,基于人工神经网络和模糊逻辑推理技术的智能型过程控制与优化技术,以及基于代谢网络模型的在线状态预测和控制技术等,被不断地开发出来,并在许多发酵过程中得到了实际应用。然而,国内尚未见有人对这些有关发酵过程在线分析、控制和优化的新的和关键性的理论与技术加以详细和系统性的总结和归纳。

作者多年来一直从事发酵过程的在线检测、解析、控制和优化等方面的研究,通过结合发酵过程自身的特点以及相应的在线检测、过程控制与优化的特有模式,在借鉴国外有关最新研究成果和作者自身完成的研究实例的基础上编撰了此书。本书对发酵过程的解析、控制与优化,特别是在线检测、在线状态预测和模式识别以及在线控制和最优化控制的技术和方法,进行了比较系统和详细的介绍和总结。在介绍基本过程解析、控制和最优化技术的基础上,结合具体的发酵过程实例,着重归纳、阐述和详细系统总结了发酵过程在线检测、在线自适应控制和最优化控制,以及引入模糊逻辑推理、人工神经网络、代谢网络模型等新型的控制和优化、状态预测与模式识别等方法和技术。希望能够对从事发酵工程、生物工程等方面工作的专业人士、研究人员、教师和研究生提供一些有价值的参考以及共性的方法和思路。

本书一共分成九章,第一章为绪论。第二章“生物过程参数在线检测技术”,主要讨论和讲述生物过程的主要状态变量,如溶氧浓度、pH、 CO_2 生成速率、 O_2 摄取速率、呼吸商、细胞浓度、细胞比增殖速率、基质浓度、代谢产物浓度等的在线测量、推定和计算。第三章“发酵过程控制系统和控制设计原理及应用”是本书的基础部分,主要阐述和讲解发酵过程的各类反应和动力学模型,生物反应器的操作模式和解析,前馈和反馈控制系统的构成,反馈控制器在时间和拉普拉斯域上的稳定性、响应特性和定常特性的分析,反馈控制器的设计方法,以及前馈和反馈控制器在发酵过程中的实际应用。第四章“发酵过程的最优化控制”主要论述了以非构造式动力学

模型为基础的最优化控制的基本原理和以最大原理、格林定理、遗传算法为代表、典型的最优化控制的计算方法以及它们在发酵过程中的实际应用。第五章“发酵过程的建模和状态预测”详细论述和探讨了发酵过程的各类数学模型,非构造式动力学模型的建模方法,人工神经网络模型的建模方法和在发酵过程状态预测、模式识别等诸方面的实际应用,卡尔曼滤波器以及在发酵过程在线状态预测中的实际应用。第六章“发酵过程的在线自适应控制”主要介绍基于过程输入输出时间序列数据的自回归移动平均模型的在线自适应控制系统和在线最优化控制的概念、方法以及实际应用。第七章“人工智能控制”主要介绍和阐述了基于人类知识和经验的模糊逻辑控制器和融入人工神经网络技术的模糊神经网络控制系统的概念、构成、计算和调整方法,以及在发酵过程中的实际应用。第八章“利用代谢网络模型的过程控制和优化”简要介绍了代谢网络模型的基本特征,代谢流模型的简化和计算,利用代谢流模型的在线状态预测和在过程控制中的应用。第九章“计算机在生化反应过程控制中的应用”主要讲解了实际工业控制的集散控制系统(DCS)及接口技术,硬件和软件设计,以及计算机控制在柠檬酸、青霉素发酵过程中的实际应用。

本书第一章、第三章~第八章由江南大学生物工程学院史仲平教授编写,第二章、第九章由江南大学通信与控制工程学院潘丰教授编写。在本书的撰写过程中,得到了中国工程院院士、江南大学生物工程学院教授伦世仪先生的热情鼓励。日本九州工业大学情报工学部清水和幸教授、江南大学生物工程学院陈坚教授也对本书的成稿提供了很大的支持,并对内容的修改和完善提供了宝贵的意见。在此谨向他们表示衷心的感谢。

由于作者的能力与水平有限,错误和不足之处在所难免,敬希读者批评指正。

作者

2004年11月

第二版前言

工业生物行业（包括发酵食品、饲料、化学品、医药品、能源等），是关系到国计民生的国民经济支柱产业之一。但是，目前我国工业生物行业普遍存在着工艺与装备落后、自动化水平低、过程操作依赖技术人员和熟练工人的经验知识等问题，这严重制约了工业生物行业的发展和进步。

发酵过程控制和优化技术，既关系到能否发挥菌种的最大生产能力、提高发酵效率，又影响到下游处理的难易程度，在整个发酵过程中是一项承上启下的关键工程技术，它同时也是发酵工程技术的一个重要分支。由于发酵过程的特征明显，如动力学模型呈高度非线性和强时变性、重要状态变量难以在线测量、过程响应速度慢等，传统的过程控制和优化方法难以适应发酵过程控制优化的特殊要求。开发和建立与发酵过程特征相适应的、具有共性特征的发酵过程解析、控制和最优化技术，对于提升我国工业生物行业的整体技术水平、实现科学技术的产业化具有重要意义。

本书对发酵过程解析、控制与优化的关键技术和方法进行了比较系统和详细的介绍和总结。在归纳总结编著者原创性成果的基础上，充分借鉴国内外同行的研究成果，结合具体发酵过程实例，详细介绍了一些处于前沿、先进的发酵工程技术，如发酵过程在线检测技术、在线自适应控制和最优化控制技术，特别是引入模糊逻辑推理、人工神经网络、代谢网络模型等技术的过程控制和优化、状态预测、模式识别、故障诊断的新方法。与此同时，本书比较侧重技术内容的系统性和通用性，一些关键技术，如基于人工神经网络模式识别模型的在线控制系统和基于代谢分析的在线控制系统，可通用扩展于基因重组菌高密度流加培养表达生产外源蛋白的发酵过程，和以氨基酸、有机酸为代表的、好氧通风型大宗发酵产品的生产过程。由于该书所涉及的内容横跨发酵工程和自动控制两个不同的领域，属于典型的学科交叉型技术范畴，为了帮助读者接受、理解、参考借鉴所介绍的专业技术和知识，本书引用了大量具有典型特征的、发酵过程和控制优化的实例，并对如何将理论应用于实际进行了比较详细的说明和论注。本书自2005年出版发行以来，受到相关领域科研人员、高校教师和学生的好评，曾经获得2006年度中国石油和化学工业协会科技进步奖二等奖。

为进一步满足读者的需求、拓宽读者的群体范围、提高可读性，编著者和化工出版社经过充分调研，在第一版的基础上对本书进行了重新编排组织和修改加工。主要修订内容包括：1) 添加补充了相关的、介绍新型前沿技术的内容；2) 研究实例介绍的进一步充实和完善；3) 加入适量习题（含答案），以帮助读者理解和掌握书中内容。本书一共分成十章。本书第1、3~9章由江南大学生物工程学院史仲平编写，第2、10章由江南大学通信与控制学院潘丰编写。本书可以用做在相关企业、高等院校、科研院所中从事发酵生产、科研开发、质量管理的科技人员的参考书，也可作为大专院校的本科生、研究生及其他相关读者的教材和学习参考书使用。

由于作者的能力与水平有限，错误和不足之处在所难免，错漏之处，诚恳希望读者批评指正。

编著者

2010年1月

目 录

第一章 绪论	1
第一节 发酵过程的特点以及发酵过程的操作、控制、优化的基本特征	1
第二节 发酵工程技术在整体发酵工程中的定位	2
第三节 发酵过程控制的主要研究内容和要解决的问题	3
一、发酵过程优化实现的顺序和条件	4
二、实现发酵过程控制和优化的硬软件技术支撑	4
第四节 发酵过程的状态变量、操作变量和可测量变量	5
第五节 用于发酵过程控制和优化的各类模型	6
第六节 发酵过程控制概论	6
一、传统的发酵过程控制系统	7
二、展望——新型、集约式发酵过程控制系统	8
参考文献	10
第二章 生物过程参数在线检测技术	11
第一节 pH 的在线测量	12
一、pH 传感器的工作原理	12
二、pH 传感器的使用	13
第二节 溶解氧浓度的在线测量	16
一、溶解氧浓度测量原理	16
二、溶解氧电极	17
三、溶解氧电极的使用	18
第三节 发酵罐内氧气和二氧化碳分压的测量以及呼吸代谢参数的计算	19
一、氧分析仪	19
二、尾气 CO_2 分压的检测	21
三、呼吸代谢参数的计算	21
第四节 发酵罐内氧气体积传质系数 K_La 的测量	25
一、亚硫酸盐氧化法	25
二、溶解氧电极法	25
三、物料衡算法	26
四、动态测定法	26
五、取样极谱法	27
六、复膜电极测定 K_La	28
第五节 发酵罐内细胞浓度的在线测量和比增殖速率的计算	28
一、菌体浓度的检测方法及原理	28
二、在线激光浊度计	29
第六节 生物传感器在发酵过程检测中的应用	30
一、生物传感器的类型和结构原理	30
二、发酵罐基质（葡萄糖等）浓度的在线测量	33
三、引流分析与控制	34
四、发酵罐器内一级代谢产物（乙醇、有机酸等）浓度的在线测量	36
参考文献	36

第三章 发酵过程控制系统和控制设计原理及应用	37
第一节 过程的状态方程式	37
第二节 发酵过程的基础数学模型	38
一、发酵过程最基本的合成和代谢分解反应	38
二、发酵过程典型的数学模型形式	41
三、发酵过程的各种得率系数和各种比反应速率模型的表现形式	42
四、生物反应器的基本操作方式	46
五、发酵过程状态方程式在“理想操作点”近旁的线性化	47
第三节 拉普拉斯变换与反拉普拉斯变换	49
一、拉普拉斯变换的定义	49
二、拉普拉斯变换的基本特性以及基本函数的拉普拉斯变换	49
三、反拉普拉斯变换	50
四、有理函数的反拉普拉斯变换	50
五、过程的传递函数 $G_p(s)$ ——线性状态方程式的拉普拉斯函数表现形式	50
六、过程传递函数的框图和转换	50
七、过程输出对于输入变量阶跃式变化的响应特性	51
第四节 过程的稳定性分析	53
一、过程稳定的判别标准	53
二、过程在平衡点（特定点）近旁的稳定特性分类	54
第五节 发酵过程的前馈控制	55
一、过程前馈控制简介	55
二、前馈控制在流加发酵过程中的应用	56
第六节 发酵过程的反馈控制	57
第七节 PID 反馈控制系统的构成和性能特征	58
一、比例动作	58
二、积分动作	59
三、微分动作	59
四、PID 反馈控制器的构成特征	60
第八节 PID 反馈控制系统的解析和设计	60
一、反馈控制系统的稳定性分析	60
二、反馈控制系统的设计和参数调整	61
三、开关反馈控制	63
第九节 反馈控制系统在发酵过程控制中的实际应用	63
一、以溶解氧浓度变化为反馈指标的流加培养控制——DO-Stat法	63
二、以 pH 变化为反馈指标的流加培养控制——pH-Stat 法	65
三、以 RQ 为反馈指标的发酵过程控制	66
四、直接以底物浓度为反馈指标的发酵过程控制	68
五、以代谢副产物浓度为反馈指标的流加培养控制	70
六、在线测量可测状态变量间接推定和控制谷氨酸发酵糖浓度、提高发酵性能	71
【习题】	73
【解答】	78
参考文献	78
第四章 发酵过程的最优化控制	79
第一节 最优化控制的研究内容、表述、特点和方法	79
第二节 最大原理及其在发酵过程最优化控制中的应用	79
一、最大原理及其算法简介	79

二、利用最大原理确定流加培养过程的最优基质流加策略和方式	82
三、最大原理数值解法及其在发酵过程最优化控制中的应用简介	84
第三节 格林定理及其在发酵过程最优化控制中的应用	87
一、格林定理	87
二、利用格林定理求解流加培养(发酵)的最短时间轨道问题	87
三、格林定理在乳酸菌过滤培养最优化控制中的应用	88
第四节 遗传算法及其在发酵过程最优化控制中的应用	92
一、遗传算法简介	92
二、遗传算法的算法概要及其在重组大肠杆菌培养的最优化控制中的应用	93
【习题】	96
【解答】	97
参考文献	97
第五章 发酵过程的建模和状态预测	98
第一节 描述发酵过程的各类数学模型简介	98
一、非构造式动力学模型	99
二、代谢网络模型	99
三、基于在线时间序列数据的自回归平均移动模型	99
四、人工神经网络模型	99
五、正交或多项式回归模型	99
第二节 非构造式动力学数学模型的建模方法	100
一、利用非线性规划法确定非构造式动力学数学模型的模型参数	100
二、利用遗传算法确定过程模型参数	103
第三节 利用人工神经网络建模和预测发酵过程的状态	104
一、神经细胞和人工神经网络模型	105
二、人工神经网络模型的类型	106
三、人工神经网络的误差反向传播学习算法简介	107
四、利用人工神经网络在线识别发酵过程的生理状态和浓度变化模式	108
五、基于人工神经网络的发酵过程状态变量预测模型	109
六、基于人工神经网络的非线性回归模型	111
七、结合使用人工神经网络模型和遗传算法的过程静态优化	113
【习题】	114
【解答】	114
参考文献	114
第六章 发酵过程的在线自适应控制	116
第一节 基于在线时间序列输入输出数据的自回归移动平均模型及其解析	117
一、自回归移动平均模型	117
二、利用逐次最小二乘回归法计算确定自回归移动平均模型的模型参数	118
第二节 基于自回归移动平均模型的在线自适应控制	120
一、“极配置”型的在线自适应控制系统	120
二、“最优控制”型的在线自适应控制系统	121
三、酵母菌流加培养过程的比增殖速率在线自适应最优控制	122
四、乳酸连续过滤发酵过程的在线自适应控制	124
第三节 基于自回归移动平均模型的在线最优化控制	127
一、面包酵母连续生产的在线最优化控制	127
二、乳酸连续过滤发酵的在线最优化控制	129

第四节 基于遗传算法的在线最优化控制	132
一、利用遗传算法实时在线跟踪和更新非构造式动力学模型的参数	133
二、结合使用最大原理和遗传算法的在线最优化控制	134
【习题】	136
【解答】	136
参考文献	136
第七章 人工智能控制	137
第一节 模糊逻辑控制器	137
一、模糊逻辑控制器的特点和简介	137
二、模糊语言数值表现法和模糊成员函数	138
三、模糊规则	142
四、模糊规则的执行和实施——解模糊规则的方法	143
五、模糊逻辑控制系统的构成、设计和调整	145
第二节 模糊逻辑控制系统在发酵过程中的实际应用	147
一、谷氨酸流加发酵过程的模糊控制	147
二、辅酶 Q_{10} 发酵生产过程的模糊控制	150
三、模糊推理技术在发酵过程在线状态预测中的应用	154
第三节 基于人工神经网络的控制系统及其在发酵过程中的应用	157
一、模糊神经网络控制系统及其在发酵过程中的应用	157
二、基于 DO/pH 在线测量和智能型模式识别模型的发酵过程控制系统 (ANNPR-Ctrl)	161
【习题】	171
【解答】	172
参考文献	172
第八章 利用代谢网络模型的过程控制和优化	173
第一节 代谢网络模型解析	173
一、代谢网络模型的简化、计算和求解	174
二、利用代谢网络模型的状态预测	178
第二节 网络信号传递线图和利用网络信号传递线图的代谢网络模型	179
一、网络信号传递线图及其简化	179
二、利用代谢信号传递线图处理代谢网络	181
三、利用网络信号传递线图的代谢网络分析	182
第三节 利用代谢网络模型的发酵过程在线状态预测	183
一、代谢网络模型在赖氨酸发酵过程在线状态预测中的应用	183
二、基于代谢网络模型的谷氨酸发酵在线状态预测	186
第四节 基于代谢网络模型的发酵过程优化控制	193
一、基于代谢流分析的谷氨酸发酵代谢平衡优化控制	193
二、利用基于代谢流分析的两段复合型供氧控制方式优化精氨酸代谢发酵	200
三、利用基因组学和蛋白组学数据改进优选代谢网络模型为过程优化服务	206
【习题】	209
【解答】	210
参考文献	211
第九章 发酵过程的多变量聚类分析和故障诊断/早期预警	212
第一节 发酵过程多变量聚类分析和故障诊断简介	212

第二节 自我联想神经网络模型在发酵过程故障诊断中的应用	214
一、基于自我联想神经网络模型的谷氨酸发酵故障诊断和早期预警	214
二、基于自我联想神经网络模型的维及霉素发酵生产故障诊断和早期预警	218
第三节 毕赤酵母高密度流加培养生产表达猪 α 干扰素过程的多变量聚类分析和故障诊断	222
参考文献	228

第十章 计算机在生化反应过程控制中的应用 229

第一节 过程工业的特点和计算机控制	229
一、过程工业的特点	229
二、数字计算机在过程控制中应用概述	230
第二节 集散控制系统及接口技术	232
一、集散控制系统简介	232
二、集散控制系统的特点	233
三、过程接口技术	234
第三节 柠檬酸发酵过程计算机控制系统设计	236
一、系统结构设计	237
二、组态软件设计	237
三、系统功能设计	238
四、系统控制算法及优化	238
第四节 青霉素发酵过程专家控制系统	239
一、青霉素发酵过程的特点和控制上的困难	239
二、青霉素发酵过程专家控制系统	240
三、系统运行情况	243
参考文献	243

第十一章 计算机在生化反应过程控制中的应用	244
第一节 过程工业的特点和计算机控制	244
一、过程工业的特点	244
二、数字计算机在过程控制中应用概述	245
第二节 集散控制系统及接口技术	247
一、集散控制系统简介	247
二、集散控制系统的特点	248
三、过程接口技术	249
第三节 柠檬酸发酵过程计算机控制系统设计	251
一、系统结构设计	252
二、组态软件设计	252
三、系统功能设计	253
四、系统控制算法及优化	253
第四节 青霉素发酵过程专家控制系统	254
一、青霉素发酵过程的特点和控制上的困难	254
二、青霉素发酵过程专家控制系统	255
三、系统运行情况	258
参考文献	258

参考文献	258
------	-----

第一章 绪 论

第一节 发酵过程的特点以及发酵过程的操作、控制、优化的基本特征

发酵工业是我国国民经济的重要支柱产业之一,其兴旺发达直接关系到国计民生。据统计,目前我国发酵行业生产企业有 5000 多家。根据 2004 年的国家统计数据,我国生物行业(含发酵食品、发酵化学品、发酵医药品、发酵能源等)的生产总值已达 2300 亿元人民币。发酵产品既包括诸如医药、精细化学品、化妆品等小生产批量、高附加值的产品,又包含发酵食品、大宗化学品、能源产品等大生产批量、相对低附加值的产品。发酵工程,以基因工程技术、细胞大量培养技术、发酵工程技术等为基础,是 21 世纪的高新科学技术之一。在农业、食品工业、医药工业、精细化工以及燃料能源工业等诸产业中,发酵工程有着非常广泛的应用空间和良好的发展前景。

发酵工业的特点如下。发酵液中产品浓度低且混有各种副产物,这造成了产品精制回收的极大困难,因此,发酵下游产品的精制回收成本通常要占到总生产成本的 50%~70%。与石油化学行业相比,发酵工业虽然操作条件相对温和,但生产强度却非常低。改善发酵生产强度、提高发酵设备的利用效率,可以通过引入液-液萃取、电透析、膜分离等“原位”分离操作单元来加以实现,但是,这又无疑极大地增加了投资成本、操作成本(发酵工艺的复杂化)和能源成本,有时也并不能真正取得预想中的经济效益。

目前我国工业发酵行业普遍存在着工艺与装备落后、缺乏工业规模的发酵过程控制的系统性研究等问题,许多有关过程控制、状态监测、动态优化等新型产业化技术的研发还基本处在起步状态。随着工业生物行业的迅速发展和进步,对于发酵过程进行控制和动态优化的迫切要求也越来越强烈。过程控制和优化是建立在具有能够准确地描述过程动力学特性的数学模型和有效的在线状态变量计量基础上的。与其他行业过程不同,发酵过程有着以下几个非常鲜明的特征:①动力学模型呈高度非线性,建立数学模型困难。②强烈的时变性特征,即过程的动力学特征随发酵时间或批次的变化而变化,因此,传统的、以动力学模型为基础的 PID 控制系统已经难以满足要求。③能够在线测量的状态参数极其有限,新型的生物传感器在测量稳定性、操作维护条件、价格等方面存在着严重问题,其在工业发酵中的实际应用还有待时日。④产品质量波动大,错误和故障不易早期发现,一旦发现,发酵过程已不可逆转,造成原料的浪费和设备的空转。解决以上问题将是发酵过程控制所面临的主要任务。

发酵过程的最优操作和控制优化的目标在于,要在不改变发酵工艺条件和增加能耗的前提下,解决发酵产品浓度低、副产物杂生、发酵生产效率低等问题,降低精制、回收成本,提高设备使用效率,进而提高发酵工业的整体经济效益。发酵过程的许多环境因子,也就是通常所说的操作条件,如温度、压力、pH、培养基浓度、通风量/搅拌速度等,也是影响发酵过程生产水平的重要因素。利用过程控制和优化的方法,将发酵过程控制在最优的环境或操作条件下,是提高整体发酵水平的一个捷径或者说是一种更简单易行的办法。

具体地讲,发酵过程的控制和优化具有以下特点:①模型是进行过程控制与优化的基础。传

统的动态发酵过程控制优化技术，是建立在非构造式动力学模型（如底物恒速流加、指数流加、分阶段环境控制等）基础上的。上述模型普遍存在着难以适应或描述发酵过程的强时变性特征和非线性特征、模型参数多、物理化学意义不明确且难以计算确定、建模费时费力、通用性能不强等诸多缺点，这严重制约了建立在上述模型基础上的过程控制和最优化系统的有效性和通用能力，传统的自动控制理论难以直接应用（但可以作为重要参考）。②相当数量的工业规模或实验室规模的发酵过程，由于没有合适的定量数学模型可循，其控制与优化操作还必须依靠操作人员的经验和知识来进行，然而，这种依靠经验的操作管理方式要受到操作人员的能力、素质和专业知识等的影响，优化控制性能因人而异、差别很大。③近年来，随着计算机技术和生物技术的飞速发展，以模糊理论和神经网络为代表的智能工程技术，和以代谢反应模型为代表的现代生物过程模型技术已经逐步、大量地渗入到发酵过程的建模、过程状态预测、状态模式识别、产品品质管理、过程故障诊断和早期预警、大规模系统的仿真和模拟、遗传育种乃至过程控制与优化等诸多领域。把先进的过程控制技术、智能工程技术、代谢工程技术与发酵工程融合在一起才是现代发酵过程控制的发展方向和大趋势。

如图 1-1 所示，现代发酵过程控制和优化技术是集反应模型技术、自动控制理论、物理/化学/生物变量在线测量技术、代谢工程、智能工程等于一体的综合性技术门类或学科。它要在使用现有菌种、不改变基本发酵工艺条件和增加能耗的前提下，克服发酵过程存在的诸多控制难点，提高发酵性能。

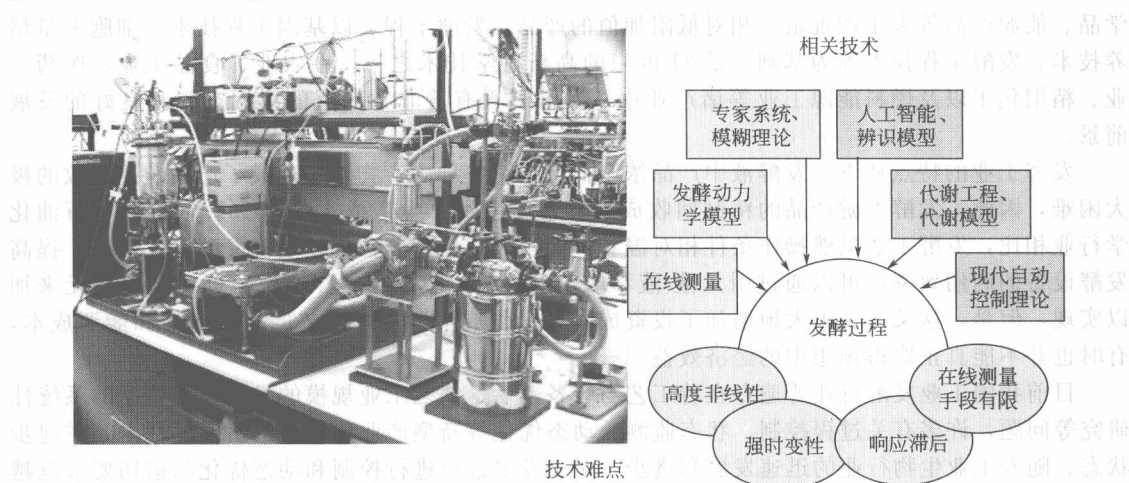


图 1-1 发酵过程控制和优化系统的难点及相关技术的应用

第二节 发酵工程技术在整体发酵工程中的定位

如图 1-2 所示，发酵工程技术在整个发酵过程中是一项承上启下的关键技术，也称中游技术。它既关系到发酵能否发挥菌种的最大生产能力，又影响到下游处理的难易程度。它要在利用现有菌种、基本不改变发酵工艺条件和使用现有产品回收工艺的前提下，提高整体发酵水平，实现国家所大力倡导的“原料吃干榨尽，提高产品质量，节能减排”的高效、绿色、环保型的工业生产模式。

发酵工程技术主要包括生物反应器技术、新型发酵工艺和发酵过程控制技术这三大方面（图 1-3）。一般而论，生物反应器技术是要利用传质、传热等化学工程的手段，对发酵过程的性能指标进行优化，其研究范围一般限定于伴随有高黏度、高密度细胞、传质（葡萄糖、 O_2 等）不均和对剪切力敏感等特征的发酵领域，如微生物多糖和生物聚合物发酵、微生物高密度流加培养、

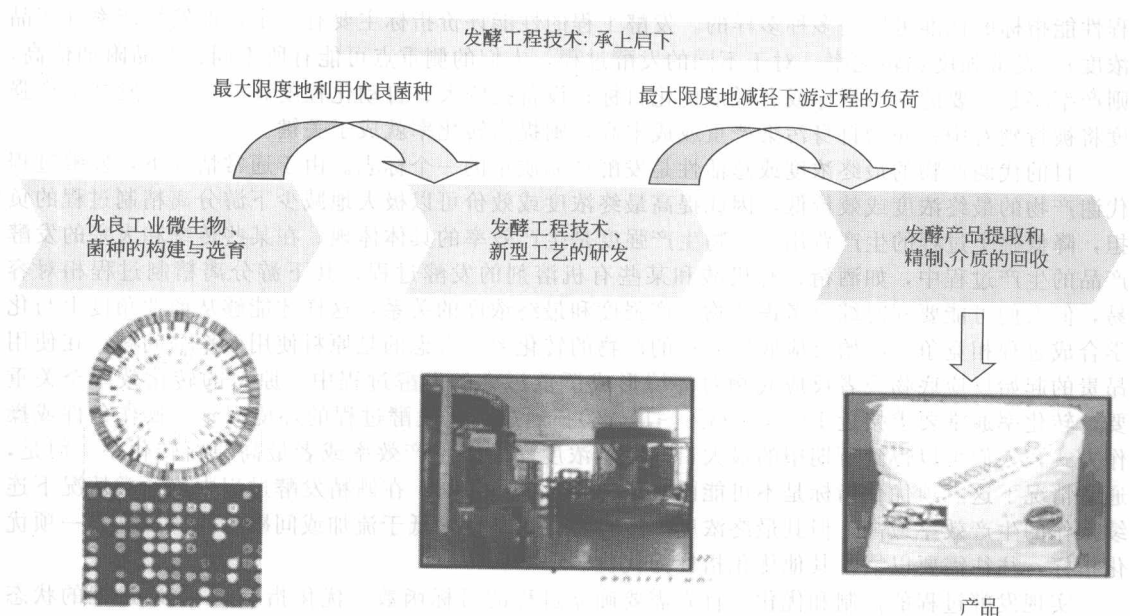


图 1-2 发酵工程技术在整体发酵工程中的定位

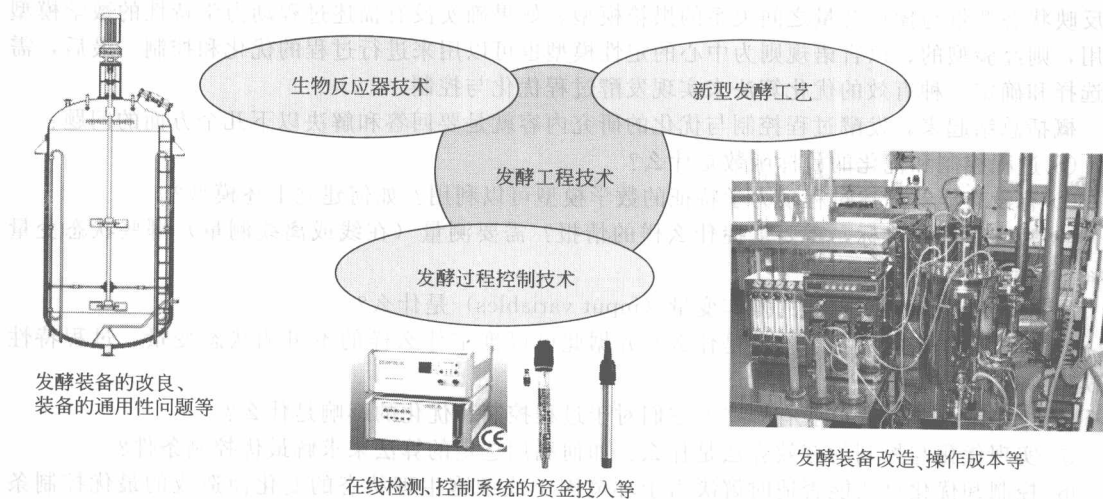


图 1-3 发酵工程关键技术的构成

动植物细胞培养等。发酵过程控制技术则是利用过程自动控制和系统工程 (systems engineering) 的手段,通过动态调控诸如底物流加速度、通风量、搅拌速度、温度、pH、操作时间和方式的切换等外部环境因子对发酵过程的性能指标实施优化。其应用范围更广,无论是发酵食品、有机酸、氨基酸、酶制剂,还是生物能源产品、医用品,它们的生产最优化都与发酵过程控制技术息息相关。因此,发酵过程控制技术可以称得上是发酵工程技术的核心关键技术之一。

第三节 发酵过程控制的主要研究内容和要解决的问题

发酵过程控制工程是一门将发酵工程、生物化学、微生物学、反应模型技术和自动控制理论等融会贯通于一体的交叉型学科。其研究内容和目标就是要以上述各类技术、理论为手段,将发酵过程控制在最优的操作环境之下,提高发酵的性能和水平。根据实际情况和需要,评价发酵过

程性能指标的标准可以是多种多样的。发酵工程的性能评价指标主要有三个,即发酵产率(产品浓度)、发酵强度和转化率。对于不同的发酵过程,人们的侧重点可能有所不同:产品附加值高,则产率将是主要的性能指标或者说最优化目标;设备投资大、自动化程度高的过程,发酵生产强度将被特别看中;底物自身污染严重或成本高,则提高转化率就成了关键。

目的代谢产物的最终浓度或总活性是发酵产品质量的一个标志。由于通常情况下,发酵过程代谢产物的最终浓度或效价低,因此提高最终浓度或效价可以极大地减少下游分离精制过程的负担,降低整个生产过程的生产费用。产物生产强度是生产效率的具体体现。在某些传统和大宗的发酵产品的生产过程中,如酒精、有机酸和某些有机溶剂的发酵过程,其下游分离精制过程相对容易,但人们可能要同时综合考虑产物生产强度和最终浓度的关系,这样才能够从商业角度上与化学合成过程相竞争。起始反应底物向目的产物的转化率,考虑的是原料使用效率的问题。在使用昂贵的起始反应底物或者反应底物对环境形成严重污染的发酵过程中,原料的转化效率至关重要,转化率通常要求接近100%(98%~100%)。通过优化发酵过程的环境因子、操作条件或操作方式,人们可以得到所期望的最大目标产物浓度、最大生产效率或者最高原料转化率。但是,通常情况下这三项优化指标是不可能同时取得最大的。例如,在酒精发酵过程中,通常情况下连续操作的生产效率最高,但其最终浓度和原料转化率却明显低于流加或间歇操作。提高某一项优化指标,往往需要以牺牲其他优化指标为代价。

实现发酵过程的控制和优化,首先需要确立过程的目标函数(优化指标),明确过程的状态变量、操作变量和可测量(状态)变量,然后建立描述状态变量与独立变量(通常是时间)、操作变量之间关系的动力学数学模型。数学模型可以有明确物理和化学意义的模型,也可以是仅仅反映状态变量与操作变量之间关系的黑箱模型。如果确实没有描述过程动力学特性的数学模型可用,则经验型的、以言语规则为中心的定性模型也可以用来进行过程的优化和控制。最后,需要选择和确定一种有效的优化算法来实现发酵过程优化与控制。

概括总结起来,发酵过程控制与优化的研究内容就是要回答和解决以下几个方面的问题:

- ① 过程控制和优化的目标函数是什么?
- ② 有没有能够描述过程动力学特征的数学模型可以利用?如何建立上述模型?
- ③ 为实现优化目标,需要掌握什么样的情报?需要测量(在线或离线测量)哪些状态变量(state variables)?
- ④ 用来实现优化与控制的操作变量(input variables)是什么?
- ⑤ 可以在线测量的状态变量是什么?并据此可以推定什么样的不可测状态变量、过程特性或模型参数和环境条件?
- ⑥ 过程的外部干扰可能有哪些?它们对于过程控制和优化的影响是什么?
- ⑦ 实现优化与控制的有效算法是什么?如何利用选定的算法来求解最优控制条件?
- ⑧ 控制和优化算法能否适时解决由于环境因子或细胞生理状态的变化而造成的最优控制条件的偏移,从而实现过程的在线最优化?

一、发酵过程优化实现的顺序和条件

发酵过程非常复杂,具有高度的时变性和批次变化特征。发酵过程的控制优化是按照以微生物学和发酵工程学为基础,对发酵过程特性的基本认知和了解;所需数据的确定和采集,包括下面将谈到的状态变量(过程输出)和操作变量(过程输入);建立模型;提出优化和控制方案(明确优化目标、提出可能的操作控制策略),实施优化、进行过程控制的顺序来实现的。但有时候,即便把发酵条件严格控制在预定设定、控制的“最优轨道”上,也达不到预期的优化控制效果,甚至会导致发酵失败,而失败的原因可能是配料错误、机械或测量故障、误操作等。因此,作为发酵过程控制和优化的最后一环,还必须要加上发酵过程的异常诊断和早期预警的内容。

总体而言,发酵过程控制与优化实现的顺序和条件可以概括为:对发酵过程现象的认知→所需数据的确定和采集→模型的构建→优化控制方案提出与实施→故障诊断和早期预警。

二、实现发酵过程控制和优化的硬软件技术支撑

前面已经提到,发酵过程控制技术是集发酵工程、生物化学、微生物学、化学工程、计算机