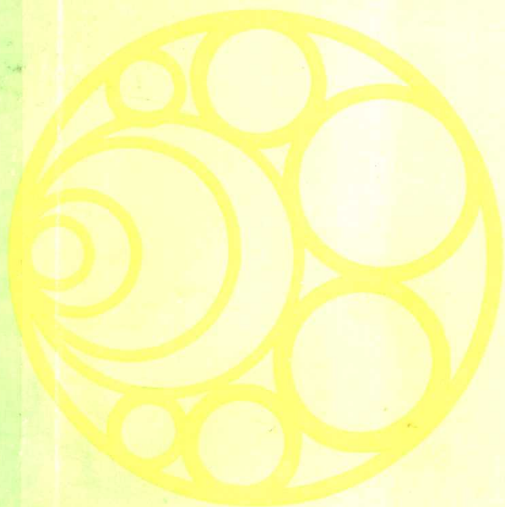


生物技术过程模型化与控制

方柏山 著



暨南大学出版社

生物技术过程模型化与控制

方柏山 著

暨南大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

生物技术过程模型化与控制/方柏山著
—广州:暨南大学出版社,1997.12
ISBN7—81029—710—4

I. 生…

II. 方…

III. 生物工程—模型—控制

IV. Q 5

暨南大学出版社出版发行

(510632 广州 石牌)

华侨大学印刷厂印刷

新华书店经销

1997年12月第1版 1997年12月第1次印刷

开本:850×1168 1/32 印张:12.5

字数:342千 印数:1—1500册

定价:26.00元

前 言

众所周知,生物技术是各国在新技术革命中优先发展的高新技术。该技术与开发不仅在医药、农业、工业、食品等方面开拓了新领域,甚至导致新的产业革命,而且还为解决人类社会所面临的人口与食物、能源与资源、环保与健康等重大问题发挥重要作用,已经并将继续为人类创造巨大的社会效益和经济效益。

为了充分挖掘生物技术的巨大潜力,必须对生物技术过程进行有效的描述、揭示过程变化规律及实现过程优化控制。为此,国内外许多专家学者致力于开展这方面的研究工作。取得了许多引人注目的进展。国内也早在1989年召开了首届生化过程模型化与控制学术讨论会,1990年还成立了中国微生物学生物技术过程模型化与控制学会,促进了该学科的蓬勃发展,取得了一定成就。但有关这方面的专著在国内尚属空白。

基于对该领域研究的强烈兴趣,十多年前作者便注意这方面的学习、研究及资料收集工作。特别是作为国家教委选派的访问学者在德国斯图加特大学生化工程研究所学习期间,在所长 M. Reuss 教授支持和指导下,作者在应用神经网络于生物技术过程研究中积累了一些经验;在天津大学攻读博士学位期间,在导师胡宗定教授的指导下,开展了应用遗传算法于生物技术过程优化方面的研究;结合所主持的福建省自然科学基金项目(C90023)及重点项目(C96068)所取得的初步成果及从事本科生和研究生教学与指导研究生学位论文工作的体会;在华东理工大学俞俊棠教授和张嗣良教授、浙江大学王树青教授和岑佩霖教授以及华侨大学王永初教授的鼓励和支持下,作者斗胆编写了这本专门论述生物技术过程模型化与控制方面的著作。其目的在于抛砖引玉,为普及有关方面的知识和促进该领域进一步发展尽微薄之力,并且藉此机会对上述教授所给予的关心、教诲和支持表示由衷的感谢!

全书共 12 章。第一章绪论,从生物技术及其过程、过程模型化和过程控制诸方面阐述研究生物技术过程模型化与控制的意义、目的、方法和动态;第二章介绍生物技术过程常见的动力学模型,进而引出用于描述生物技术过程的通用状态空间模型;第三章总结用于生物技术过程系统辨识与参数估计的基本方法;第四章介绍用于生物反应器状态观测的各种方法及其应用;第五章介绍比反应速率、得率系数及其它参数在线或离线估计;第六、七章综述生物技术过程的常规控制和优化控制;第八章介绍线性化控制原理、性质及应用;各种操作方式及条件下的自适应线性控制;第九至十一章论述近年来迅速发展的智能控制领域中有关专家控制、模糊控制、神经网络控制及其各种组合(如模糊 PID 控制、专家模糊控制、自组织模糊控制、神经模糊控制及模糊神经控制等)基本原理、方法和在生物技术过程中的应用;第十二章在论述遗传算法运行过程及特点、基本理论及改进方法的基础上,具体介绍了应用该方法于发酵动力学模型参数估算及培养基配方优化的研究情况。

本书的撰写离不开前人丰富的研究成果。据此,作者对所有论著被作者直接或间接引用的研究者表示衷心感谢!在本书的出版过程中,得到华侨大学有关领导的支持及暨南大学出版社有关同志的关照,籍此作者一并致以谢意!

由于生物技术过程模型化与控制是一个正在深入研究和迅速发展的新领域,许多理论和技术尚不够完善与成熟,作者的水平及知识面又很有限,加上成书仓促,书中缺点和错误在所难免。为此,作者殷切期望广大读者予以批评指正。

作 者

一九九七年十月



方柏山, 1957 年 6

月生于北京市, 籍贯福建省莆田市。1982 年 1 月从浙江大学化学工程专业毕业后一直在国立华侨大学化工与生化工程系任教。1991.10 ~ 1993.3 作为国家教委选拔的中级访问学者在德国斯图加特大学生化工工程研究所学习。现为华侨大学副教授、化工与生化工程系副主任(主持工作)、硕士生导师、天津大学在职博士生。多年来, 先后主持国家及省、部级自然科学基金项目六项, 在《生物工程学报》等国内外学术刊物和会议上发表论文近 30 篇。

目 录

第一章 绪论	1
1.1 生物技术和生物技术过程	1
1.1.1 生物技术及其地位	1
1.1.2 生物技术过程及其特殊性	3
1.2 生物技术过程模型化	5
1.2.1 模型化的目的	5
1.2.2 建立过程控制模型的方法	6
1.2.3 模型分类	7
1.3 生物技术过程控制	8
1.3.1 过程控制的目的	8
1.3.2 过程控制分类及发展	9
第二章 生物技术过程动力学模型	11
2.1 生物技术过程反应系统	11
2.1.1 反应系统概述	11
2.1.2 生物技术过程反应系统	11
2.2 搅拌生物反应器中的发酵动力学	16
2.2.1 生物质生长和底物消耗动力学	17
2.2.2 产物生成动力学	18
2.2.3 通气发酵溶解氧动力学	19
2.3 比生长速率模型	20
2.4 生物技术过程的通用状态空间模型	25
2.4.1 通用状态空间模型	25
2.4.2 反应速率模型	27

2.4.3	气体排放速率模型	28
2.4.4	进料速率模型	28
2.4.5	状态空间模型实例	30
2.5	通用动力学模型的基本结构和性质	30
2.6	通用动力学模型的简化	33
2.7	状态空间动力学模型的稳定性分析	34
2.7.1	限制输入和状态稳定性	34
2.7.2	平衡状态及其稳定性	38
2.8	通用动力学模型的扩展	44
2.8.1	生物质循环单罐连续培养	44
2.8.2	生物质积累双罐串联连续培养	45
2.8.3	固定床生物反应器的分布参数模型	47
第三章	生物技术过程系统辨识与参数估计	49
3.1	概述	49
3.2	系统辨识的基本方法和一般步骤	50
3.3	参数估计的基本方法	51
3.3.1	线性模型的参数估计	52
3.3.2	非线性模型的参数估计	53
3.3.3	微分方程模型的参数估计	58
第四章	生物反应器的状态观测	63
4.1	引言	63
4.2	指数型可观测性	64
4.3	指数型可观测器的标准设计	67
4.3.1	增广 Luenberger 观测器及增广 Kalman 观测器	67
4.3.2	微生物生长过程状态观测	68
4.4	渐近式可观测性	72
4.4.1	渐近观测器	74
4.4.2	厌氧消化过程的渐近观测	78

4.4.3	PHB 生产过程的渐近观测	82
4.5	反应速率的在线估计	88
4.5.1	基于观测的估计器	89
4.5.2	线性回归估计	89
4.5.3	生物质比生长速率的在线估计	91
4.5.4	反应速率在线估计的卡尔曼滤波	99
4.5.5	乙醇补料分批发酵过程比生长速率的估计 ...	101
4.5.6	连续厌氧消化过程反应速率的估计	105
4.5.7	乳酸分批发酵过程反应速率的估计	107
第五章	得率系数未知的参数和状态估计	113
5.1	比反应速率的在线估计	113
5.1.1	得率系数未知估计状态变量的条件	114
5.1.2	不依赖得率系数的比生长速率估计	115
5.1.3	厌氧消化过程比反应速率的估计	119
5.2	耦联比反应速率和得率系数的估计	120
5.2.1	由全状态测量估计比反应速率和得率系数 ...	121
5.2.2	由部分状态测量估计比反应速率和得率系数	123
5.3	得率系数的估计	128
5.3.1	线性回归模型	129
5.3.2	参数矢量 θ 的估计	131
5.3.3	得率系数的结构可识别性	135
5.4	生物技术过程其它参数的估计	135
5.4.1	气液传递速率的估计	135
5.4.2	与氧相关的参数估计	136
第六章	生物技术过程常规控制	138
6.1	消泡控制	138
6.2	温度控制	139
6.3	压力控制	144

6.4	pH 控制	144
6.5	溶解氧浓度的控制	145
6.6	补料控制	147
第七章	生物技术过程优化控制	149
7.1	优化问题的几个基本概念	149
7.1.1	静态优化与动态优化	149
7.1.2	目标函数与等位线	150
7.1.3	约束条件与可行域	151
7.1.4	最优化问题的数学模型	152
7.2	典型的优化方法	152
7.2.1	线性规则—单纯形法	153
7.2.2	连续系统的动态最优化——最小值原理	162
7.3	操作优化控制系统	172
7.3.1	谷氨酸发酵过程离线调优	172
7.3.2	开环最优控制系统	179
7.3.3	闭环操作优化控制系统	179
第八章	生物反应过程的自适应控制	182
8.1	线性化控制原理和闭环稳定性评价	183
8.1.1	线性化控制原理	184
8.1.2	关于闭环稳定性	187
8.2	线性控制的信号干扰设计	188
8.2.1	“全简化”模型	188
8.2.2	厌氧消化过程的去污控制	189
8.2.3	厌氧消化过程的丙酸盐控制	191
8.2.4	酵母发酵过程中的乙醇调节	193
8.2.5	直接自适应线性控制	194
8.2.6	间接自适应线性控制	196
8.2.7	用稀释度 D 进行控制	197
8.2.8	厌氧消化过程丙酸盐浓度的自适应调节	198

8.3	已知得率系数的自适应线性控制	200
8.3.1	自适应控制问题的提出	201
8.3.2	底物控制	201
8.3.3	产物控制	204
8.4	CSTR 线性控制问题的通解	207
8.4.1	模型描述	207
8.4.2	输入/输出模型的推导	208
8.4.3	线性控制设计	209
8.5	未知得率系数的自适应线性控制	210
8.5.1	引言及基本假设	210
8.5.2	自适应控制设计	211
8.6	实际问题	212
8.6.1	输入控制的饱和度	212
8.6.2	控制规则组合	213
8.6.3	用稀释度控制产物和生物质	214
8.6.4	控制规则分母为零	216
8.7	补料分批操作的自适应线性控制	216
8.7.1	过程描述	216
8.7.2	自适应控制设计	218
8.7.3	补料分批操作中得率与生产能力的矛盾	219
8.7.4	最佳控制比较	220
8.8	合成产物的气体形成速率自适应控制	224
8.8.1	过程描述	224
8.8.2	厌氧消化过程	224
第九章	生物技术过程中的专家控制	231
9.1	专家控制技术的产生及其控制作用的实现	231
9.2	专家系统的构成	232
9.2.1	知识获取	233
9.2.2	知识库	234

9.2.3	推理机	240
9.2.4	数据库和解释系统	241
9.3	专家控制系统	241
9.4	专家系统在生物技术过程控制中的应用	243
9.4.1	赤霉素发酵过程的实时控制专家系统	244
9.4.2	青霉素发酵过程专家控制	247
9.4.3	国外生物技术过程控制专家系统开发概况 ..	251
第十章	生物技术过程中的模糊控制	254
10.1	模糊控制的沿革	255
10.2	模糊控制原理	256
10.2.1	基本概念	257
10.2.2	模糊控制过程	261
10.2.3	模糊控制方式	270
10.3	模糊控制与PID控制的结合	274
10.3.1	模糊PID控制器的并列转换	274
10.3.2	模糊PID控制器的参数自整定	276
10.3.3	模糊PID控制器在生物技术过程控制中的应用	277
10.4	专家模糊控制器及其应用	282
10.4.1	专家模糊控制器	282
10.4.2	面包酵母生产的适时专家模糊控制	283
10.5	自组织模糊控制器及其应用	291
10.5.1	自组织模糊控制器	291
10.5.2	自组织模糊控制器在生物技术过程中的应用	293
第十一章	神经网络及其在生物技术过程中的应用	302
11.1	引言	302
11.1.1	人工神经网络与生物体神经网络的比较	302
11.1.2	人工神经网络的特点	304

11.1.3	神经网络的沿革·····	306
11.1.4	应用人工神经网络于生物技术过程研究·····	309
11.2	神经网络结构和学习算法·····	310
11.2.1	神经元活化函数的类型·····	310
11.2.2	人工神经网络的结构·····	311
11.2.3	神经网络的学习算法·····	313
11.3	前馈神经网络及其反馈传播算法·····	314
11.3.1	前馈神经网络的数学描述·····	315
11.3.2	反向传播算法(BP 算法) ·····	316
11.3.3	前馈神经网络的误差曲面讨论·····	321
11.3.4	BP 算法的改进 ·····	322
11.3.5	前馈神经网络的结构设计·····	324
11.4	前馈神经网络的应用·····	327
11.4.1	青霉素补料分批培养过程状态估计·····	327
11.4.2	体积氧传递系数的函数建模和模式识别·····	332
11.4.3	木糖醇发酵状态估计、过程预测与优化 ·····	338
11.4.4	谷氨酸发酵过程控制系统的故障诊断·····	342
11.4.5	链霉素间歇补料发酵过程预估计优化控制 ·····	346
11.4.6	神经模糊控制及其在面包酵母发酵中的应用 ·····	350
11.4.7	模糊神经网络及其在重组 E. coli 培养中的应用 ·····	353
第十二章	遗传算法及其在生物技术过程研究中的应用·····	356
12.1	引言·····	356
12.2	GA 的运行过程及特点 ·····	358
12.2.1	GA 的运行过程 ·····	358
12.2.2	GA 的特点 ·····	361
12.3	GA 的基本理论 ·····	363

12.3.1	模式理论·····	363
12.3.2	GA 的隐含并行性 ·····	365
12.4	运用 GA 需注意的一些问题及改进方法·····	366
12.4.1	参数选择与初始化·····	367
12.4.2	遗传操作及后代的产生·····	369
12.4.3	种群评价和最优个性的选择·····	370
12.4.4	中止条件的选择及收敛性·····	373
12.5	GA 的应用 ·····	373
12.5.1	函数极值求解·····	374
12.5.2	基于 GA 的分批发酵动力学模型参数的估算 ··· ·····	375
12.5.3	应用 GA 于木糖醇发酵的培养基优化·····	379
参考文献·····		386

第一章 绪 论

1.1 生物技术和生物技术过程

1.1.1 生物技术及其地位

生物技术是一门既有悠久历史又有辉煌前景的科学技术。传统的生物技术可追溯到公元前 40~30 世纪的酿酒制醋时代,但直至 20 世纪 30 年代陆续出现不少工业发酵过程才开创工业微生物的新纪元。开发于第二次世界大战中的青霉素标志着近代生物技术产品的诞生。DNA 重组技术、细胞融合技术的运用创造了现代生物技术产品,打开了高新技术产业的大门。

生物技术又是一门知识与技术密集、多学科交叉的综合性科学技术。虽然曾有不少学者或学术组织给生物技术赋以不同的定义,但其基本内容大致相同,归纳起来可用下式表示:

$$\text{物料} \xrightarrow[\text{生物催化剂}]{\text{自然科学} + \text{工程学}} \text{产品} + \text{社会服务}$$

生物技术所涉及的自然科学指生物学(包括分子生物学、微生物学、生物化学、细胞学和遗传学等)、化学和物理学;工程学包括化学工程、电子工程和机械工程等。

生物催化剂是反映生物技术特征的重要组成部分,它不仅是指天然或合成的酶和生物分子及其类似物,还包括来自微生物、植物、动物组织的细胞和亚细胞组分,以及通过诱变、选择和适应所开发的具有新特征的各种生物催化剂。生物技术所用的物料涉及酶可代谢的任何物质,最常用的是农副产品。近年来,原料供应、能源和环境问

题提出了许多新要求,以前未使用过的能源和原材料资源通过使用建立在生物技术学基础上的新工艺可以被使用;正被使用的资源也可被更彻底地利用。

生物技术产品涉及:(1)医药卫生领域的众多药品,如干扰素、胰岛素、生长激素、单克隆抗体、乙型肝炎疫苗以及形形色色的抗生素和氨基酸等;(2)轻工食品行业中各种各样的食品添加剂、酶制剂、发酵饮料和发酵食品;(3)农林牧渔领域的生物杀虫剂、植物激素等;(4)化工行业的有机酸、多糖、溶剂、多元酸等;(5)能源方面的甲烷、乙醇、生物电池和生物制氢等。

生物技术是新技术革命中各国优先发展的领域。根据康德拉季耶夫周期理论,1780—1840年是以工业革命为特征,1840—1890年是以钢铁和蒸汽机为特征,1890—1950年的周期特征为电力、化学和汽车,继1950—1980年以电子、航天技术为周期特征之后,生物技术成为1980—2000年的周期标志之一,并将成为21世纪的技术主体和新的经济增长点。

生物技术之所以具有如此重要的地位,主要原因有如下三方面:

(1)生物技术是解决21世纪原料和能源、环境和生态等问题的关键技术。如在美国,已接近工业化水平的用废弃纤维生产燃料酒精技术,既开辟一条直接利用可再生性资源生产各种产品及提供社会服务的有效途径,又可望解决能源危机。生物技术还是绿色化工技术的代表,与环境生态有关的非贸易性壁垒问题的提出使得这一技术的开发成为当务之急。

(2)由于利用生物技术可能动地进行人工设计生物、定向改造生物、加工生物材料和应用生命机能,因而它可促进传统产业的改造及新兴产业的形成。目前,生物技术产品的范围正从抗生素、甾族化合物、维生素、诊断试剂、疫苗、酶和多糖扩展到有机酸、醇类和单细胞蛋白类等精细化工产品。虽然目前只是在制造复杂分子的医药产品方面,生物技术方法比化学方法更经济,但是在不久的将来,人们可望以生物技术的方式大规模生产大多数低价格的化工产品,这将对

人类社会产生深远的革命性影响。

(3)生物技术是解决全球性经济问题的关键技术。预计到2000年,世界生物技术产业产品年销售额将达到1000亿美元,仅欧洲生物技术产业就可提供200万个就业机会。由此可见,生物技术的经济潜力巨大,它的发展水平已成为一个国家科技实力的象征。

基于生物技术所具有的特殊地位,许多国家、特别是发达国家无不予以大力发展。美国早已把生物技术产业作为未来经济增长的支柱产业之一。1994年全美已有1311家生物技术公司,雇用了24万人,销售额达77亿美元。在美国人均研究开发费用最高的7家公司全部是生物技术公司,用于雇员的研究开发费高达7万美元/人。美国公司中从事医药生物技术和产品开发经营的占42%。据预测,到2000年美国生物技术产品的销售额将高达500~600亿美元。日本在1988年生物技术公司就有177家,1994年有300多家。为了在2000年超过美国,日本做了重大的协调工作,如在公司、政府的研究部门及大学间建立制药联合公司创立制药联合研究项目,已经组建的生命科学委员会就是由全国70多家大企业、50家公司和20家大型设备厂组合的联合体。企业部门看好生物技术的前景,纷纷加强对生物技术的投资,如1993年政府对此投资1000亿日元,而企业投资高达2350亿日元。我国从“六五”计划开始就把生物技术列入优先发展的高技术之一,并且已经在许多方面取得可喜的进展。1986年我国生物技术商品产值为127亿人民币,1990年突破200亿,预计2000年将达到500多亿。我国幅员辽阔,具有发展生物技术的丰富资源。毫无疑问,生物技术的发展必将为我国十多亿人民的物质生活和四化建设大业发挥巨大作用。

1.1.2 生物技术过程及其特殊性

生物技术过程(biotechnological process)是应用生物体(包括微生物、动植物细胞)或其组成部分,在最适条件下,进行有价值产物生产的技术过程。不论是微生物发酵过程(以游离的微生物活细胞为生物催化剂)、酶催化过程(生物催化剂为游离或固定化酶),还是动、植