



非线性生化过程的 优化与控制

徐恭贤 邵 诚 钱伟懿/著



科学出版社

非线性生化过程的优化与控制

徐恭贤 邵 诚 钱伟懿 著

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书以色氨酸生物合成系统和甘油生物歧化为 1,3-丙二醇过程作为主要应用研究背景,系统地阐述作者近年来有关非线性生化过程优化与控制的研究成果。全书共九章,主要内容包括:生化系统稳态优化的线性规划、二次规划、几何规划等求解方法与应用;生化系统的多目标优化;生化过程的 H_∞ 控制;生化过程的在线稳态优化控制;甘油代谢目标函数的优化计算模型。

本书可作为运筹学与控制论、应用数学、信息与计算科学、控制理论与控制工程、生物化工、生物工程与技术等专业研究生、高年级本科生、教师以及相关工程技术人员的教材或参考书。

图书在版编目(CIP)数据

非线性生化过程的优化与控制/徐恭贤,邵诚,钱伟懿著. —北京:科学出版社, 2015.3

KBN 978-7-03-043723-5

I. ①非… II. ①徐… ②邵… ③钱… III. ①非线性-生物化学-化学反应工程-研究 IV. ①TQ033

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 049836 号

责任编辑:姜 红 张 震/责任校对:李 影

责任印制:赵 博/封面设计:无极书装

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双青印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2015 年 3 月第 一 版 开本:720 × 1000 1/16

2015 年 3 月第一次印刷 印张:12

字数:260 000

定价:80.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

随着生物工程技术的迅速发展,生化工业在国民经济中的地位越来越重要。但是由于生化过程本身具有非线性、时变性和不确定性等特点,一般很难对其进行优化和控制。虽然有各种优化和控制方法可以使用,但在生化过程的实际应用中都会遇到各种具体困难,因此,有必要发展和建立与这类系统特点相适应的过程控制和最优化技术,这将有助于提高目的产物的产率和原材料的转化率,从而提高生化过程的整体生产水平。

本书以色氨酸生物合成系统和甘油生物歧化为1,3-丙二醇过程作为主要应用研究背景,对生化过程的优化和控制问题进行了深入研究,不仅可以实现对生化过程的最优操作和最优控制,而且对非线性系统的优化和控制方法研究具有重要的理论意义和应用价值。

全书共九章,系统地阐述了非线性生化过程优化与控制的研究成果。第1章为绪论,简述非线性生化过程优化与控制的国内外研究概况。第2章考虑生物合成酶的反馈抑制和色氨酸操纵子在转录水平上的阻遏、弱化作用,应用间接优化方法(indirect optimization method, IOM)研究了色氨酸生物合成的稳态优化问题。第3章通过在直接IOM方法的线性优化问题中引入一个说明S-系统解与原模型解一致性的等式约束,应用Lagrangian 乘子法将上述修正后的非线性优化问题转化为一个等价的线性优化问题,提出了可用于求解生化系统稳态优化问题的修正迭代IOM方法。第4章在已有IOM方法的目标函数中引入一个反映S-系统解与原模型解一致性的二次项,提出了一种改进的二次规划算法。第5章应用等价变换和凸化方法,提出了一种可用于求解生化系统稳态优化问题的序列几何规划方法,以及一种改进的序列几何规划方法。第6章通过将描述生化系统多目标非线性优化问题转化为多目标线性规划问题,并应用加权和、极大极小和多目标优化等方法给出了优化求解方案,最后针对色氨酸生物合成系统、酿酒酵母的厌氧发酵系统和污水处理过程的多目标优化问题开展了应用研究。第7章针对生化过程存在的不确定性问题,应用双线性变换和 H_∞ 混合灵敏度方法研究了生化过程的鲁棒控制问题。第8章基于系统优化与参数估计集成(integrated system optimization and parameter estimation, ISOPE)方法,提出了两种可用于生化过程在有对象/模型不匹配和有输入约束条件下的在线迭代稳态优化控制策略。第9章研究基于双层规划和对偶理论的甘油代谢目标函数计算模型及其求解方法。

作者在此感谢大连理工大学冯恩民教授与修志龙教授的关心与支持;感谢科

学出版社对本书出版给予的大力支持；感谢与作者一同参与研究工作的有关学生；同时对本书所引用参考文献的作者表示衷心的感谢。此外，本书得到了国家自然科学基金“一类复杂非线性系统的优化及控制方法研究”（项目编号：11101051）、辽宁省博士科研启动基金（项目编号：20101001）、辽宁省高等学校优秀人才支持计划（项目编号：LJQ2013115）、国家自然科学基金“基于重力场中粒子运动规律的启发式算法理论与应用研究”（项目编号：11371071）、辽宁省高等学校重点学科建设等项目的资助，在此表示衷心的感谢。

由于作者水平有限，书中不足之处在所难免，恳请广大读者批评指正。

作 者

2014 年 10 月

目 录

前言	
第 1 章 绪论	1
1.1 生化过程优化及控制研究的意义	1
1.2 生化过程优化与最优控制	1
1.2.1 连续生化过程的稳态优化	1
1.2.2 生化过程代谢工程和稳态优化	2
1.2.3 生化过程的最优控制	4
1.3 生化过程的先进控制	6
1.3.1 自适应控制	6
1.3.2 模型预测控制	6
1.3.3 迭代学习控制	7
1.3.4 非线性控制	8
1.3.5 鲁棒控制	8
1.3.6 模糊控制	9
1.3.7 神经网络控制	10
1.3.8 专家控制系统	10
1.3.9 推理控制	11
1.3.10 其他控制方法	11
1.4 色氨酸生物合成的研究进展	11
1.5 微生物发酵法生产 1,3-丙二醇的研究进展	12
第 2 章 生化系统稳态优化的 IOM 方法与应用	15
2.1 生化系统稳态优化的 IOM 方法	15
2.1.1 生化系统稳态优化问题的描述	15
2.1.2 IOM 方法	16
2.1.3 迭代 IOM 方法	21
2.2 色氨酸生物合成的稳态优化	21
2.2.1 色氨酸生物合成的数学模型、正稳态解及其优化	21
2.2.2 优化问题的简化	23

2.2.3 结果分析	24
2.3 本章小结	37
第 3 章 生化系统稳态优化的修正迭代 IOM 方法与应用	38
3.1 修正的迭代 IOM 方法	38
3.2 修正的迭代 IOM 方法在生化系统稳态优化中的应用	41
3.2.1 修正的迭代 IOM 方法在色氨酸生物合成系统中的应用	41
3.2.2 酿酒酵母厌氧发酵系统的稳态优化	45
3.2.3 多稳态生化系统的稳态优化	61
3.3 本章小结	65
第 4 章 生化系统稳态优化的二次规划算法与应用	66
4.1 二次规划算法	66
4.2 二次规划算法在生化系统稳态优化中的应用	67
4.3 本章小结	72
第 5 章 生化系统稳态优化的几何规划方法与应用	73
5.1 生化系统的稳态优化问题	73
5.1.1 生化系统的 GMA 系统形式	73
5.1.2 优化问题描述	74
5.2 几何规划方法	75
5.2.1 几何规划的标准形式	75
5.2.2 序列几何规划方法	76
5.3 序列几何规划方法在生化系统稳态优化中的应用	83
5.3.1 一个简单例子	84
5.3.2 序列几何规划方法在色氨酸生物合成系统中的应用	85
5.3.3 序列几何规划方法在酿酒酵母厌氧发酵系统中的应用	87
5.4 改进的序列几何规划方法与应用	90
5.4.1 改进的序列几何规划方法	90
5.4.2 改进的序列几何规划方法在生化系统稳态优化中的应用	93
5.5 本章小结	95
第 6 章 生化系统的多目标优化	96
6.1 生化系统的多目标线性规划方法	96
6.1.1 生化系统的多目标非线性优化问题	96
6.1.2 多目标线性规划形式	97
6.1.3 多目标线性规划问题的求解	98

6.2 多目标线性规划方法在生化系统多目标优化中的应用	101
6.2.1 色氨酸生物合成的多目标优化	101
6.2.2 酿酒酵母厌氧发酵系统的多目标优化	102
6.2.3 污水处理过程的多目标优化	104
6.3 本章小结	113
第7章 生化过程的 H_{∞} 控制	115
7.1 连续生化过程的建模	115
7.1.1 连续生化过程概述	115
7.1.2 连续生化过程的物料平衡模型	116
7.1.3 生化过程最优稳态工作条件的确定	117
7.1.4 连续生化过程的控制模型	118
7.2 H_{∞} 混合灵敏度方法	122
7.2.1 H_{∞} 控制简介	122
7.2.2 H_{∞} 混合灵敏度问题	123
7.3 双线性变换	125
7.4 加权函数的选择	126
7.5 生化过程 H_{∞} 优化设计的一般步骤	127
7.6 甘油生物歧化为 1,3-丙二醇过程的 H_{∞} 控制	128
7.6.1 数学模型	128
7.6.2 H_{∞} 控制器的设计	131
7.7 本章小结	135
第8章 生化过程的在线稳态优化控制	136
8.1 ISOPE 基本算法	137
8.2 ISOPEN1 算法	139
8.2.1 算法描述	139
8.2.2 实际过程导数的估计	142
8.2.3 仿真研究	143
8.3 ISOPEN2 算法	147
8.3.1 算法描述	147
8.3.2 仿真研究	151
8.4 本章小结	156
第9章 甘油代谢目标函数的优化计算模型	157
9.1 甘油代谢目标函数计算问题的优化模型	157

9.1.1 代谢反应网络.....	157
9.1.2 通量平衡模型.....	159
9.1.3 目标函数计算问题的优化模型.....	160
9.2 目标函数计算模型的求解方法.....	161
9.3 计算结果与分析比较.....	162
9.4 本章小结.....	165
参考文献.....	166

第 1 章 绪 论

1.1 生化过程优化及控制研究的意义

生物工程是生物技术的一个分支学科，它主要研究微生物发酵、动植物细胞与组织培养、生物转化等反应过程在各类生化反应器中的反应规律和优化操作以及过程控制。目前，借助于微生物发酵进行各种产品生产已是生物技术产业化的重要组成部分，它涉及医药、化工、轻工、食品、农业、海洋、能源、环保等行业。随着生化工业的迅速发展，生化产品的品种不断增加，生产规模越来越大，各厂商之间的竞争也随之加强。为了实现经济效益、降低原材料消耗和提高市场竞争力，人们迫切需要对生化过程进行优化操作和控制。因此，开展对生化过程的优化和控制研究是一项具有重要实际意义的工作。

由于生化过程本身具有参数的不确定性、过程的非线性、变量间的耦合性、信息的不完全性和过程关键参数测量的时滞性等特点，一般很难对其进行优化和控制。虽然有各种优化和控制方法可以使用，但在生化过程的实际应用中都会遇到各种具体困难，因此有必要发展和建立与生化过程特点相适应的优化和控制方法。

1.2 生化过程优化与最优控制

生化反应可在常温常压下进行，而且操作和反应条件温和，对环境的污染相对较小。但是生化过程的目的产物浓度、生产强度以及底物向目的产物的转化率通常较低。为此，应用优化方法确定生化过程的最优操作条件，从而使生化过程运行于最优工况，是提高生化过程整体生产水平的一个有效途径。一般来讲，生化过程的优化问题可以分为两大类：一类是稳态优化问题，常用于连续生化过程的优化；另一类是动态优化问题，常用于间歇或流加生化过程的优化。通常人们将上述动态优化问题称为生化过程的最优控制问题。

1.2.1 连续生化过程的稳态优化

连续生化过程中，底物连续进入反应器，产物则连续流出反应器。一般地，连续操作的反应器处于稳态，常被称为恒化器。恒化器生产效率高、产品质量和

数量稳定,易于控制和在线优化,因此连续操作是工业中大规模生产的理想方式(王树青和元英进,1999)。为了降低原材料的消耗和提高连续生化过程的生产水平,通常使反应器在最优稳态下工作,其最优操作条件是通过求解一个稳态优化问题而得到的。所谓连续生化过程的稳态优化问题就是基于过程的数学模型,在稳态约束条件下,优化其目标函数。从数学角度来看,这类优化问题常常是一个有约束的非线性规划问题,因此任何用于求解有约束优化问题的非线性规划方法都可以用来求解连续生化过程的稳态优化问题。Rolf 和 Lim(1985)提出了一个可用于优化面包酵母体积产率的在线自适应优化方法,实验结果表明该算法不需要太多的先验知识,而且容易操作,收敛速度快,可随过程变化自适应调整。Nguang 和 Chen(1997)针对一类由非结构动力学模型描述的连续生化过程,提出了一种可用于这一过程稳态优化的底物添加策略,该方法不需要知道所有过程参数的信息。Lin 和 Wang(2007)应用模糊优化技术和混杂微分进化算法,研究了多阶段连续发酵生产乳酸过程的最优设计问题。Kambhampati 等(1992)基于系统优化与参数估计集成(integrated system optimization and parameter estimation, ISOPE)的方法,研究了连续生化过程的在线稳态优化控制问题。Mészáros 等(1995)、Lednický 和 Mészáros(1998)则将增广的 ISOPE 算法应用于面包酵母连续发酵过程的稳态优化控制。虽然增广的 ISOPE 方法也适用于目标函数是非凸函数的情况,但是为了保证基于模型优化问题的目标函数是一致凸的,要求其 Moreau-Yosida 正则化项中的罚系数必须满足一定的凸化条件(Brdýs et al., 1987),这在一定程度上也限制了该算法的应用。徐恭贤和邵诚(2008)对带有输出关联约束的工业过程提出了一种确定其稳态优化控制的新算法。首先,通过对数变换将原问题化为一个等价的而且可在对数空间求解的新的优化控制问题;其次,为了避免要事先选择一个合适罚系数的困难,在算法中引入了目标函数的线性化形式。该优化算法不仅可以收敛到正确的系统最优解,而且可用现有的二次规划算法去计算。应用简单的滤波技术改善了算法在有量测噪声情况下的性能。

1.2.2 生化过程代谢工程和稳态优化

随着基因工程技术和反应工程技术的发展,人们在生化过程基因水平和细胞水平的代谢工程研究方面已做了大量的工作。所谓代谢工程(Bailey, 1991)就是在对细胞代谢网络系统进行分析的基础上,采用基因工程技术改造细胞代谢系统,从而实现目的代谢产物的最优化生产,因此代谢工程在工业生物技术领域占有非常重要的地位。目前对生化系统的优化已成为新兴代谢工程领域中一个重要的组成部分(Torres and Voit, 2002)。

关于生化系统基于模型的优化已取得了很大的进展。Hatzimanikatis 等(1996a,

1996b) 将混合整数线性规划引入基因调控控制结构的优化中。Dean 和 Dervakos (1998) 应用非线性混合整数规划研究了细胞代谢网络的优化问题。Chang 和 Sahinidis (2005) 研究了稳定性条件下代谢路径的优化问题。Voit (1992)、Torres 等 (1996)、Torres 等 (1997) 提出了一种可用线性规划算法求解生化系统优化问题的间接优化方法 (indirect optimization method, IOM), 该方法是基于将原来的非线性微分方程用 S-系统去逼近的思想。S-系统模型是由 Savageau 等 (1976) 根据生化系统理论引入的, 用这种数学形式表示的稳态方程在对数空间是线性的。但是由 IOM 方法计算的优化结果显示, S-系统解与 IOM 解 (即将最优 S-系统解下的参数代入原模型所得的稳态解) 往往相差很大。此时, 可采用迭代 IOM 方法以获得比较满意的最优解 (Voit, 1992; Marín-Sanguino and Torres, 2000)。但是由对色氨酸生物合成系统的优化结果 (Marín-Sanguino and Torres, 2000) 可知, 迭代 IOM 方法并非对所有生化系统的稳态优化问题都有效。为了克服标准迭代 IOM 方法的这一缺点, 徐恭贤等 (2007)、Xu 等 (2008) 通过在直接 IOM 方法的线性优化问题中引入一个说明 S-系统解和原模型解一致性的等式约束, 应用 Lagrangian 乘子法将上述修正后的非线性优化问题转化为一个等价的线性优化问题, 提出了一种可用于求解生化系统稳态优化问题的修正迭代 IOM 方法, 该算法可以收敛到真正的系统最优解。Marín-Sanguino 和 Torres (2003) 基于 GMA (generalized mass action) 系统提出了一个称为 GMA-IOM 的间接优化方法。Marín-Sanguino 等 (2007)、Vera 等 (2010) 基于 GMA 系统并应用罚函数法和可控误差法求解生化系统的稳态优化问题。但是由对色氨酸生物合成系统的优化结果 (Xu, 2013) 可知, 罚函数法和可控误差法并非对所有生化系统的稳态优化问题都有效。为此, Xu (2010a, 2013) 提出了一种可用于求解生化系统稳态优化问题的序列几何规划方法。数值计算结果表明, 该方法可有效求解很多几何规划问题 (Xu, 2013, 2014)。Xu 和 Wang (2014) 对该方法进行修正, 提出了一种改进的序列几何规划方法。刘婧等 (2013) 针对一类生化系统的稳态优化问题, 在已有 IOM 方法的目标函数中引入一个反映 S-系统解和原模型解一致性的二次项, 提出了一种改进的优化算法。该优化算法不仅得到了一致的 S-系统解与 IOM 解, 而且可用现有的二次规划算法去计算。Vera 等 (2003a, 2003b) 将 IOM 方法分别应用于酿酒酵母发酵生产乙醇过程和污水处理过程的多目标优化。徐恭贤和韩雪 (2013) 研究了复杂非线性污水处理过程的多目标优化, 针对污水处理过程的非线性动力系统, 建立了使污水处理过程运行成本和过程可控性设计指标同时达到最优的多目标优化模型。采用 IOM 方法, 首先将描述污水处理过程优化的多目标非线性问题转化为多目标线性规划问题, 然后利用遗传算法对其进行求解。该方法不仅获得了多目标优化问题的近似 Pareto 前沿, 而且由于采用的是多目标线性规划方法, 所以具有计算成本低的优点。Xu (2012) 应用极小极大方法研究了生化系统的多目标优化问题, 通过对酿酒酵母厌氧发酵系统的稳态优化研究可知, 这里给出的线性规划方法不

仅获得了很高的乙醇生产率, 而且大大改善了生化系统的代谢成本、过渡时间和代谢性能等指标, 分别使其降低 43.25%、42.07% 和 67.07%。Petkov 和 Maranas (1997) 用概率密度分布定性地描述了代谢路径优化中模型和实验不确定性对优化结果的影响。

1.2.3 生化过程的最优控制

微生物间歇和流加发酵过程的最优控制是一个动态优化问题。一般来讲, 求解这类优化问题的优化方法归纳起来有间接方法、动态规划法和直接方法这三种。

1. 间接方法

间接方法是求解最优控制问题的经典方法, 它是一种基于 Pontryagin 极小值原理 (Bryson and Ho, 1975) 的算法, 即由 Pontryagin 的必要条件将最优控制问题转化为一个两点边值问题 (boundary value problem, BVP) 并对其进行求解。早期对生化过程的最优控制大多采用这一方法 (Hong, 1986; Lim et al., 1986)。近年来, 也有人基于 Pontryagin 极小值原理研究了生化过程的奇异控制 (Smets and Van Impe, 2002; Shin and Lim, 2006, 2007; Bayen et al., 2012)。因为间接方法的每步迭代中除了要求解极小值原理中的状态方程与协态方程, 还需用直接微分法求泛函的梯度, 因此使数值计算难以实现。为此人们采用一些变换技术来处理 BVP 求解的困难 (Jayant and Pushpavanam, 1998; Oberle and Sothmann, 1999)。

2. 动态规划法

动态规划 (dynamic programming, DP) 法 (Bellman, 1957) 是由美国数学家 Bellman 于 20 世纪 50 年代提出来的, 它的一个优点是, 根据 DP 法的递推方程和 Hamilton-Jacobi-Bellman (HJB) 方程可以求得最优控制的反馈形式, 这为在实际应用中实现最优反馈控制带来了方便。但是 DP 法本身也存在所谓的“维数灾难”问题。为了克服这一困难, Luus 和 Rosen (1991) 提出了一种可以求解高维非线性系统最优控制问题的迭代动态规划 (iterative dynamic programming, IDP) 方法。该方法有效地避免了求解系统的 HJB 方程及高维方程中可能出现的计算量激增的问题, 但往往也需要较长的时间才能获得最优解 (Lee et al., 1999)。为了改善 IDP 方法的收敛性并降低算法的运行成本, Lin 和 Hwang (1998) 提出了一种应用拟随机序列发生器来生成允许控制的多通 IDP 算法, Tholudur 和 Ramirez (1997) 则将滤波技术引入 IDP 方法中。近年来, 研究比较多的是将

IDP 方法与神经网络结合起来以实现对生化过程的最优控制 (Valencia et al., 2005; Xiong and Zhang, 2005)。

3. 直接方法

直接方法是当前应用最广泛的一类最优控制算法, 它的基本出发点是将生化过程的最优控制问题转化为一个有限维的非线性规划问题来求解。直接方法包括控制向量参数化(control vector parameterization, CVP)法 (Vassiliadis et al., 1994) 和完全参数化(complete parameterization, CP)法 (Cuthrell and Biegler, 1989) 两种。CVP 法就是将控制变量参数化, 然后得到一个外部的非线性规划问题和一个内部初值问题。通常非线性规划问题的规模很小, 但每次迭代计算时需求解初值问题和估计梯度。CP 法则不同, 它不需求解初值问题, 但由于同时对控制变量和状态变量进行参数化操作, 因此需要求解一个规模较大的非线性规划问题。

就求解生化过程的最优控制问题而言, CVP 法是目前应用较多的一类方法, 例如, 序列二次规划(sequential quadratic programming, SQP)法 (Pushpavanam et al., 1999) 就是这样一种算法。通常 SQP 方法使用有限差分或一阶灵敏度来估计梯度。但是 Vassiliadis 等(1999)指出, 应该在 SQP 算法中引入二阶灵敏度, 因为这样不仅能够更好地估计梯度和 Hessian 阵, 还可以改善算法的性能。Balsa-Canto 等(2000)则应用限制性二阶灵敏度给出了一个快速而且鲁棒的 CVP 方法。

对于存在多个局部最优解的非线性规划问题, 基于梯度的确定性局部优化算法往往只能得到问题的一个局部最优解, 而全局优化方法却可以求得这类问题的全局最优解。全局优化方法包括确定型全局优化方法和随机型全局优化方法两大类。其中, 确定型全局优化方法能够保证问题的全局最优性, 但随着问题维数的增加, 相应的计算负担也随之增加; 此外, 还需优化问题满足光滑性和可微性等条件, 例如, Esposito 和 Floudas(2000)给出的全局优化算法就需要目标函数和系统是二次连续可微的。相比之下, 随机型全局优化方法虽不能保证全局最优性, 但由于不需要计算梯度且计算过程中对函数性态的依赖性较小, 所以受到了广泛的重视。近年来, 已有多种随机型全局优化算法被相继提出来并用于求解生化过程的最优控制问题, 如自适应随机算法 (Banga et al., 1997)、随机搜索算法 (Rodríguez-Acosta et al., 1999)、遗传算法 (Sarkar and Modak, 2004; 张兵和陈德钊, 2005; 孔超, 2011; Mandli and Modak, 2012; Sun et al., 2013)、蚁群算法 (Jayaraman et al., 2001)、模拟退火算法 (Kookos, 2004)、微分进化算法 (Kapadi and Gudi, 2004; Moonchai et al., 2005; Dragoi et al., 2013; Rocha et al., 2014)、粒子群算法 (莫愿斌等, 2006; 贺益君等, 2007; Wang et al., 2010) 等。

1.3 生化过程的先进控制

先进控制是对那些不同于常规控制,并具有比常规 PID 控制效果更好的控制策略的统称。尽管至今对先进控制还没有严格的、统一的定义,但先进控制的任務却是明确的,即用其处理那些采用常规控制效果不好,甚至无法控制的复杂过程的控制(王树青等, 2001)。先进控制既包含基于模型的控制策略,也包含基于知识的控制决策,常用于处理复杂的多变量控制问题,如大时滞、强耦合、多约束等问题。控制策略包括自适应控制、模型预测控制、迭代学习控制、非线性控制、鲁棒控制、模糊控制、神经网络控制、专家控制、推理控制、滑模变结构控制等。

1.3.1 自适应控制

自适应控制是最早应用到生化过程控制的先进控制方法之一,一般可将其看做一个能根据环境变化智能调节自身特性的反馈控制系统,目的是使系统能按照预先设定的标准工作在最优状态。1984 年,Dochain 和 Bastin(1984)设计了简单的自整定控制系统来调节细菌发酵中的底物浓度和产物生成速率。孙西等(1995)对一类双线性系统建立了自适应控制算法,并将其用于谷氨酸 pH 的控制,结果表明,所给出的控制算法比 PID 控制具有更高的控制质量。Ben Youssef 等(2000)采用自适应控制对乳酸多罐连续发酵进行控制。Guay 等(2004)应用自适应学习技术和 Lyapunov 稳定性理论,设计了一个可使生长动力学未知的连续生化过程工作在最优状态的极值跟踪控制器。Marcos 等(2004)则研究了细胞生长动力学为 Monod 模型的连续生化反应器的反馈自适应极值跟踪控制。Smets 等(2004)综述了生化过程的最优自适应控制。Petre 等(2013)研究了污水处理过程的鲁棒自适应控制。Wu 等(2013)设计了一个可用于 PHB 生产过程的最优自适应控制策略。

1.3.2 模型预测控制

模型预测控制是 20 世纪 70 年代直接从工业过程控制中产生的一类控制算法,它的核心是利用过去及现在的系统信息,并预测到系统未来的输出变化,以有限时域滚动优化的方式使受控量和目标值的偏差尽可能小,实现系统的优化控制(李少远和李柠, 2003)。模型预测控制是仅有的成功应用于工业控制中的先进控制方法之一,其特征归结起来有以下三个:模型预测、有限时域滚动

优化和反馈校正。从本质上来讲,模型预测控制也是一种最优控制算法,但是与传统的最优控制相比,还是存在着很大的差别。传统的最优控制是用一个性能函数来判断全局最优化,而模型预测控制则不需在全局范围内判断最优化性能,因此,模型预测控制的滚动优化方法对于动态特性变化和存在不确定因素的复杂系统特别实用。Rodrigues 和 Maciel Filho (1999)应用动态矩阵控制算法研究了青霉素发酵过程的优化问题。Simon 和 Karim (2001)对动物细胞培养过程进行了系统辨识,在所建模型基础上,采用广义预测控制方法对溶氧浓度实施控制,取得了比 PID 和常规模型预测控制更好的效果。谢磊等 (2003)提出了一种基于多模型的自适应预测函数控制方法,并将其应用于连续发酵过程,结果表明基于多模型的自适应预测函数控制器比常规的预测函数控制器具有更好的控制效果。Ramaswamy 等 (2005)将非线性模型预测控制算法应用于连续生化过程的控制,并研究了预测步长对被控系统稳定性的影响情况。Santos 等 (2012)研究了过量流加过程的非线性模型预测控制。Craven 等 (2014)针对动物细胞流加培养过程,设计了一个可用于控制葡萄糖浓度的非线性模型预测控制策略。虽然模型预测控制能控制各种复杂过程,但由于其本质原因,实际中设计这样一个控制系统非常复杂,要拥有丰富的经验。此外,模型预测控制并不能很好地处理调节控制难题。

1.3.3 迭代学习控制

微生物间歇和流加发酵过程可以看做批量生产过程,对于这类过程控制的一个重要要求是保证最终产品质量的一致性和稳定性。但由于这类生产过程的最终成品质量一般不能在线检测(有些产品只能在实验室检测),或只能凭经验判断;生产中原材料品质不一致性和工作条件的不稳定性;生产过程本身的复杂特性,如非线性、不确定性、时变、大滞后等;传统控制方法的局限性等因素,很难实现上述控制要求。迭代学习控制技术是为解决批量生产过程控制而提出的一种先进控制技术,它所特有的学习机制使得控制系统能够在线自动地积累对象的知识,用以改善控制系统的性能,因此是一种基于知识的智能控制方法(Bien and Xu, 1998)。Fu 和 Barford (1992)将迭代学习控制应用于动物细胞的流加培养过程,取得了令人满意的效果。Zhang 和 Leigh (1993)基于预测和校正技术提出了一种预测时间序列迭代学习控制算法,并将其应用于流加生化过程控制中。如果被控对象本身是不稳定的,那么采用开环学习算法的迭代学习控制器并不能使整个系统稳定,因此经常在开环迭代学习控制系统中引入反馈环,构成反馈-前馈迭代学习控制系统。基于这一思想,Choi 等 (1996)针对乙酸钙不动杆菌的流加发酵过程,设计了一个使乙醇浓度最优值保持恒定的反馈-前馈迭代学习控制器。实验结果表

明,该迭代学习控制器很好地改善了系统的性能,并获得了比传统 PI 控制更高的 Emulsan 产率。Waissman 等(2002)利用 P 型学习算法和高阶 P 型学习算法,研究了乳酸流加发酵过程的迭代学习控制。研究结果表明,P 型学习算法对较大的离线采样周期是有效的,而高阶 P 型学习算法不仅对较小的离线采样周期有效,而且改善了算法的收敛性能。Jewaratnam 等(2012)研究了一类流加发酵过程的迭代学习控制。

1.3.4 非线性控制

由于发酵过程具有本质非线性特性,所以在设计控制器时若能考虑过程的非线性,则可以改善控制器的性能。Bastin 和 Dochain(1990)为单输入单输出生物反应器建立了输入-输出反馈线性化法则,用于控制具有参数不确定性的非线性过程,并分析了控制方法的稳定性和收敛性质。褚健等(1993)给出了一种基于非线性模型结构的状态变换,讨论了一种非线性控制器的两步设计法,继而得到相应的非线性控制算法,并将其应用于生化反应器的控制。Castillo-Toledo 等(1999)研究了间歇发酵罐的非线性调节器设计问题,实现了对具有参数变化和模型不确定性生化过程的鲁棒调控。Wu 和 Huang(2003)、Harmand 等(2006)则研究了连续生化过程的输出调控问题。Teng 和 Samyudia(2012)研究了微氧发酵过程的非线性控制问题。Battista 等(2012)研究了流加发酵过程生物生长调节问题的非线性 PI 控制。Lara-Cisneros 等(2014)针对一类具有不确定生长速率的生化过程,基于滑模技术提出了一种极值跟踪控制器。尽管已有一些将非线性控制方法应用于模拟和中试规模生产上的研究报道,但其在实际发酵工业中的应用还需进一步研究。

1.3.5 鲁棒控制

实际运行的工程系统都会受到不确定性(包括建模误差、外部干扰和未建模动态)的影响,生化过程就是这样一类典型的具有不确定性的系统。因此,在工程实践中,采用基于精确数学模型的现代控制理论方法所设计的控制系统往往难以具有期望的性能,甚至连系统的稳定性都难以得到保证。为了弥补现代控制理论的这一不足,现代鲁棒控制理论应运而生。鲁棒控制理论结合模型参数不确定性和外部扰动不确定性的考虑,研究系统的鲁棒性能分析和综合问题,使得系统的分析和综合方法更加有效、实用(俞立,2002)。Stoyanov 和 Simeonov(1996)基于内模原理提出了一种鲁棒补偿策略,用于控制连续发酵过程。仿真结果表明,所设计的鲁棒补偿控制器具有良好的设定跟踪性能和在较宽工作范围内对外部扰动