

全国首届生化过程模型化与 控制学术讨论会论文集

PROCEEDINGS OF THE FIRST NATIONAL
SYMPOSIUM ON MODELLING AND
CONTROL OF BIOTECHNICAL PROCESSES

蒋慰孙 主编

華東化工學院出版社

上海



首届全国生化过程模型化与控制 学术讨论会论文集

PROCEEDINGS OF THE FIRST NATIONAL SYMPOSIUM
ON MODELLING AND CONTROL OF
BIOTECHNICAL PROCESSES

蒋慰孙 主编

华东理工大学出版社

East China University of Chemical Technology Press
Shanghai, China

1989

**Shoujie Quanguo Shenghuaguocheng Moxinghua
yu Kongzhi Xueshu Taolunhui Lunwenji**

**首届全国生化过程模型化
与控制学术讨论会论文集**

蒋慰孙 主编

**华东化工学院出版社出版
(上海市梅陇路 130 号)**

上海竟成印刷厂排版

上海市印刷三厂印刷

新华书店上海发行所发行

1989 年 4 月第 1 版 1989 年 4 月第 1 次印刷

开本 787×1092 1/16 印张 17.5 字数 471 千字

印数 1-1500 册

ISBN 7-5628-0034-0/TP·5 定价: 16.50 元

前 言

全国首届生化过程模型化与控制学术讨论会,是由华东化工学院自动化研究所、生化工程研究所,浙江大学生化工程研究中心和生物工程学报共同发起,于1987年9月18日至19日在上海华东化工学院举行的。参加这次会议的共有108位来自高等院校、中国科学院、地方企业研究所,生物工程基地以及工厂等单位的教授、学者和工程技术界人士。现将会上直接针对生化过程模型化与控制的大会报告五篇和专题论文三十一篇汇编成集。

生物技术是高技术的组成部分,是世界性的技术研究热点。生化过程在生物技术中又占有重要的地位。生化过程有古老的历史,近几十年来又有了迅速的发展,不论在深度和广度上,都非过去可比。生化过程的研究从经验转向定量化和模型化更是近年来形成的新的趋势之一,也可以说是生物技术与化学工程结合的产物。至于生化过程的模型化和控制,则显得更为年轻,而在工业的技术进步上有强大的需求,迫切需要自动控制、生物技术和化学工程三个技术领域的渗透和溶合。

国际上曾举行过多次生化过程模型化和控制的学术会议,在国内,集中于这一领域的学术会议还是第一次。正因为刚刚起步,显然有不够成熟之处。然而,有了起步,就会有进一步的发展。希望本论文集的出版,能为生化技术控制工程的进展,起到积极的作用。

本论文集的汇编是由华东化工学院,浙江大学与中国科学院为编委单位。会议与论文集的整个工作得到了生物工程学报主编焦瑞身教授和该编辑部的热情支持与帮助。

在论文集出版之际,向所有支持与帮助这一工作的各单位和同志们表示深深的谢意!

蒋慰孙

1988年6月10日于

华东化工学院

FOREWORD

The first symposium on modelling and control of biochemical processes took place in East China University of Chemical Technology, Shanghai in November 1987, which was under the sponsorship of Research Institute of Automatic Control and Research Institute of Biotechnical Engineering of ECUCT, Research Centre of Biotechnical Engineering of Zhejiang University and Chinese Journal of Biotechnology. It was attended by more than one hundred professors, specialists and engineers interested in the field working in high Institutions, the Chinese Academy of Science and Industries of this country. This volume contains all the papers presented during the symposium, including five plenary reports.

Biotechnology is considered as the high technology at present, on which a special interest has been taken over the world. While biochemical engineering, as the main part of biotechnology, has a long history and achieved a significant progress in recent decades both in depth and width. There appears a new approach to the study of biochemical processes featuring the quantitative analysis of modelling in recent years, resulting from the interconnection of biotechnology and chemical engineering. The modelling and control of biochemical processes, being a quite young subject, is gradually making a notable impact on the industries concerned, and it is an urgent task of well interconnecting control engineering, biotechnology and chemical engineering.

Following in the footsteps of the symposia and workshops took place abroad, we had the first one of this kind in our country. There is no doubt in my mind that a further progress will be achieved based on the initial stage. And it is my hope that the publication of this volume will play an active role in advancing the study of control engineering in biotechnology.

East China University of Chemical Technology, Zhejiang University and Chinese academy of Science have participated in the editing of the proceedings. The Symposium and editing successfully proceeded with the support and help of Professor Jiao Ruisheng, the chief editor and the staff of Chinese Journal of Biotechnology.

I would like take this opportunity of thanking all those who have supported or made contribution to the work.

Jian Weisun

East China University of Chemical
Technology, June 1988

目 录

大会报告

- 一、生化过程建模与控制的困难和希望.....蒋慰孙 (1)
- 二、略论发酵过程的建模与控制.....王骥程 (4)
- 三、生化工程中的数学模型与控制.....欧阳藩 李佐虎(11)
- 四、生物反应过程的特性及对过程控制的要求.....俞俊棠(21)
- 五、生物工艺过程建模中的问题与建模新方法.....K. -H. 贝尔伽特(25)

专题一 生化过程的数学模型化

- 六、由纤维素制取单细胞蛋白的反应机理模型
.....周 怡 薛茂杰 查金荣 李佐虎 杨守志(45)
- 七、生化过程中的发酵动力学模型.....夏林聪(54)
- 八、胰水合酶产生菌 JP1 的发酵动力学初步研究
.....常学良 曾云峰 张 刚 尹光琳 伍登熙(60)
- 九、质粒复制与表达的动力学模型.....贾士儒(67)
- 十、羧发酵生产水杨酸过程模型化.....王树青(76)
- 十一、酵母流加发酵过程的数学模型.....张 进 杜仰光 邵惠鹤 蒋慰孙(82)
- 十二、发酵过程菌体生长期划分的模型化方法.....傅春生 王骥程(90)
- 十三、用计算机控制的固定化细胞流化床反应器连续发酵生产青霉素
.....陈因良 丁健椿 张元兴 L. A. Behie(95)
- 十四、连续发酵过程的菌龄分布模型及其应用.....袁景淇 邵惠鹤 蒋慰孙(104)
- 十五、青霉素发酵动力学及控制线析.....曹竹安 李 强 邓昌亮 吴蓓琦(109)

专题二 生化过程的辨识与估计

- 十六、非线性系统辨识的正交逼近方法及其在生化系统中的应用王行愚(119)
- 十七、谷氨酸发酵过程的数学模型及参数估计.....刘 伟 田树苞(128)
- 十八、微生物生长的实时估计——带隐含观察方程的非线性系统辨识
.....张 进 杜仰光 邵惠鹤 蒋慰孙(136)
- 十九、利用最小二乘法LSE对氧参数进行估计.....孙明忠(143)
- 二十、间歇发酵过程中补料时机的 Fuzzy 识别的模型化方法傅春生 王骥程(147)
- 二十一、卡尔曼滤波在微生物过程中的应用研究
.....张嗣良 刘仿尧 朱亦弘 沈国敏(151)
- 二十二、发酵过程非线性系统辨识——螺旋霉素与酵母发酵过程模型
参数估计.....杜仰光 周 斌 葛祖光 叶 冰 李惠忠(160)

专题三 工业应用与生化控制

- 二十三、土霉素大罐发酵预报和控制.....徐川育(168)
- 二十四、液体曲生产过程的建模、辨识与优化控制.....倪 敏 徐功仁 邵惠鹤(172)

二十五、发酵过程中自适应控制算法的改进讨论·····	张作民 潘 丰(179)
二十六、酵母发酵过程的流加优化控制·····	张 进 杜仰光 邵惠鹤 蒋慰孙(188)
二十七、活性污泥过程动力学模型探讨·····	周恒杰 王树青 王骥程(196)
二十八、计算机在生化过程中应用的现状和发展·····	陈 起 何声亮 王骥程(202)
二十九、工业发酵罐的解耦控制和仿真·····	刘 孟 陆建中 何声亮(208)
三十、连续发酵过程的静态操作优化——基于实时得率计算筛选菌种 ·····	袁景琪 邵惠鹤 蒋慰孙(213)
三十一、微生物次级代谢产物的生产控制研究——以青霉素发酵生产为例 ·····	张嗣良 张霞昌 赵 瑛 朱亦弘 陆如麟(218)

专题四 测量技术与传感器

三十二、生物传感器的研制概况与前景·····	李友荣 严德明(230)
三十三、葡萄糖离子敏场效应晶体管生物 传感器·····	赵裕蓉 张 鹏 莫锡荣 古启伦(243)
三十四、ISFET 传感器在生化参数检测中的应用 ·····	古启伦 赵裕蓉 张 鹏 莫锡荣(250)
三十五、谷氨酸电极的开发研制·····	黄予良 严德明 李友荣(255)
三十六、热敏法青霉素酶电极的初步研制 ·····	张嗣良 陈淑章 鲍景旦 虞大红 朱城临(264)

CONTENTS

1. Problems and prospects of modelling and control of biotechnological processes	Jiang Weisun(1)
2. On modelling and control of fermentation processes	Wang Jicheng(4)
3. Mathematical models and control in biochemical Engineering	Ouyang Fan, Li Zuohu(11)
4. The characteristics of bioreaction processes and its demand on control	Yu Juntang(21)
5. Problems and New Methods of Model Building for Biotechnological Process	K. -H. Bellgardt (25)
6. The Mechanism Model of the Reaction Producing Single Cell protein from Cellulose	Zhou Yi, Xue Maojie, Zha Jinrong, Li Zuohu, Yang Shouzhi(45)
7. Kinetic Models of Fermentation in Biochemical Processes	Xia Linchong(54)
8. The Preliminary Study of the Fermentation Kinetics of the Strain JP1 Producing Nitrile Hydratase	Chang Xueliang, Zeng Yunfeng, Zhang Gang, Yin Guanglin, Wu Dengxi(60)
9. A Kinetic Model for the Plasmid Replication and Expression	Jia Shiru(67)
10. Modelling of Naphthalene to Salicylic Acid Fermentation Process	Wang Shuqing(76)
11. Mathematical Models of a Fed-batch Baker's Yeast Fermentation Process	Zhang Jin, Du Yangguang, Shao Huihe, Jiang Weisun (82)
12. A Modelling Approach of Classification for Cell's Growth Phases in Fermentation Process	Fu Chunsheng, Wang Jicheng(90)
13. Continuous Fermentation of Penicillin in Computer Controlled Fluidized Bed Reactor with Immobilized Cell	Chen Yinliang, Ding Jianchun, Zhang Yuanxing, L. A. Behie (95)
14. A Cell Age Distribution Model and its Application in Continuous Fermentation Processes	Yuan Jingqi, Shao Huihe, Jiang Weisun (104)
15. The Kinetics and the Strategy of Process Control for Penicillin Fermentation	Cao Zhuan, Li Qiang, Deng Changliang, Wu Beiqi(109)
16. The Orthogonal Approximation Method of Nonlinear System Identification and its Application in Biochemical Process	Wang Xingyu(119)
17. The Mathemation Model and Parameter Estimation of Glutamic Acid Fermentation	Liu Wei, Tian Shubao (128)
18. Real-time Estimation in Mictobial Growth Process	Zhang Jin, Du Yangguang, Shao Huihe, Jiang Weisun(136)
19. Least-squares Estimation of Oxygen Parameters	Sun Mingzhong (143)
20. A Modelling Approach for Fuzzy Recognition of Feed Timing in Fed-batch Fermentation Process	Fu Chunsheng, Wang Jicheng(147)
21. The Study of Application of Kalman Filter in the Mictobiol Process	Zhang Siliang, Liu Fangyao, Zhu Yihong, Sen Goumin(151)
22. Nonlinear System Identification of Fermentation Processes —Parameter Estimation of Spiramycin and Baker's Yeast Cultivation	DuYangguang, Zhou Bin, Ge Zuguang, Ye Bing, Li Huizhong (160)
23. Prediction and Control of Dxytetracycline Fermentation	Xu Chuangyu (168)
24. Modelling, Estimation and Optimum Control of Liquid-koji Fermentation Process	Ni Ming, Xu Gongren, Shao Huihe (172)
25. A Study of the Adaptive Control Alorithm in Fermentation Processes	Zhang Zuomin Pan, Feng(179)
26. Optimal Substrate Feeding Policy for a Fed-batch Baker's Yeast Fermentation Process	

-Zhang Jin, Du Yangguang, Shao Huihe, Jiang Weisun (188)
27. Activated Sludge Process Kinetic Model Research
.....Zhou Hengjie, Wang Shuqing, Wang Jicheng (196)
28. The Application of Computer in Biochemical Process—Present and Progrell
.....Chen Qi, He Shengliang, Wang Jicheng (202)
29. Decoupling Control of a Industrial Fermentor and Simulation
..... Liu Meng, Lu Jianzhong, He Shengliang (208)
30. Steady State Operaticn Optimization of a Continuous Fermentation Prodess Based on Strain Selection..... Yuan Jinggi, Shao Huihe, Jiang Weisun(213)
31. Research on the Production Control of Microbiol Secondary Metabolism— Penicillin Fermentation as an Example
..... Zhang Siliang, Zhang Xiachang, Zhao Ying, Zhu Yihong, Lu Rulin (218)
32. The Survey and Prospect for the Manufacture of Biosensors.....Li Yourong Yan Deming(230)
33. Biosensor with a Glucose Sensitive Field Effect Transistor
.....Zhao Yurong, Zhang, Peng Mo Xiyong Gu Qilun (243)
34. The Application of Isfet in Measurement of Biochemical parameter
..... Gu Qilun, Zhao Yurong, Zhang Peng, Mo Xirong (250)
35. Development of Glutamate Electrode..... Huang Yuliang, Yan Deming, Li Yourong(255)
36. The Study of the Penicillin Enzyme Thermistor
..... Zhang Siliang, Chen Shuzhang, Bao Jingdan, Yu Dahong, Zhu Chenglin(264)

一、生化过程建模与控制的困难和希望

蒋慰孙

(华东化工学院自动化研究所, 上海)

生化过程的建模和控制,正受到学术界越来越大的关注。但对于实际的生化反应过程,在建模、检测和控制诸方面都有不少困难。本文基于对此现状的分析,提出了解决这些困难的四点建议,并认为把控制上的新理论与生化过程的知识结合起来,发展大有希望。

生化过程的建模与控制,是近年来国际控制学界最感兴趣的领域之一。这与生物工程本身是一门迅速发展的高技术有密切的关系。国际自控联(IFAC)在1982年于赫尔辛基召开了第一届生物技术过程建模与控制讨论会(1st IFAC Workshop on Modelling and Control of Biotechnical Processes, Helsinki),到1985年便扩大为第一届学术会议,于Noordwijkerhout举行。法国倡导的西欧高技术规划——尤里卡计划把生物反应器的控制作为主要内容的一部分。在西德,GBF等生化研究中心在本领域已进行了很多工作,斯图加特大学Gilles教授正在大力发展这方面的研究。美国和日本对此同样极为重视。除了控制学界外,生化工程和化学工程界的学者对此也十分关心,如Biotech. and Bioeng.杂志和AICHEJ会志等都经常有生化过程建模与控制的论文。对与此学科交叉的领域,有些学者更是一身二任或三任,在几个学科范畴同时开展工作,美国普渡大学的H. C. Lim教授,即为代表人物之一。

然而,从世界范围来看,对生化过程控制的研究已有不小的进展,但并没有达到成熟的程度。例如,在对国际自控联在本领域的讨论会和学术会议论文集的书评和会议评价中,有人就提出上述的观点。又如,今年七月底在慕尼黑举行的国际自控联第十届世界大会上,生物技术的控制是一个分组,但关于生化过程建模与控制的论文只有三篇,与生物医学工程相比,就显得逊色多了。

我个人的看法是:对生化过程建模与控制这个领域,各方面都很重视,但尚在发展之中;有成就,有困难,有前途,而且大有希望。迄今为止的主要成绩与研究情况,已有了一些综述性的文章。例如,荷兰的A. Johnson有流加发酵过程控制的综述,发表于Automatica杂志;在我国,傅春生、王骥程同志间歇发酵过程控制的综述发表于《化工自动化及仪表》杂志,我所的邵惠鹤、袁景琪、杜仰光同志有生化过程建模与控制的综述发表于《信息与控制》杂志等。为了避免重复,本文不作详细的回顾,而是概括地分析,问题在哪里,困难有哪些,出路和希望又在哪里?本文只作为一块引玉之砖,有粗浅失当之处,请批评、指正。

问题和困难主要在三个方面:

(1) 生化过程的机理复杂,通过机理建模难度大,实用性也有问题,通过系统辨识与参数估计得到的模型应用范围较窄。

人们对自然界的认识,总是由低级向高级发展,由定性向数学定量化发展。恩格斯曾在《反杜林论》中对当时几个学科门类的情况作了精辟的分析,从物理到化学,再到生物,其运动形态是由低级到高级。然而,数学定量化的情况正好相反,越是高级的运动形态,数学定量化的程度越低。的确,人们对生化过程的认识和了解,很长一段时间处于经验阶段。现在当然已深入到机理。然而,一个生化过程从起点到终点,往往步骤很多。如将每一步骤都用反应动力学方程描述,需要确定的参数太多,而且,中间步骤的状态很难测量,所以不易求取。退一步说,即使能够得到各个反应动力学方程,作为控制用的数学模型,仍嫌过于繁复。

如果采用系统辨识与参数估计技术,首先必须确定模型的结构,倘使采用一般的时间离散线性系统输入输出模型(如 ARMAX 模型),则由于模型结构与内在机理相去过远,线性近似只在很小一个范围内适用,不能适合整个操作区域的需要。

(2) 生化过程中的检测手段不全,特别是生化参数检测困难。

生化过程中需要检测的变量大体可分三类,一是温度、流量、液位等热工变量,二是 pH、溶解氧等成分和物性变量,三是直接反映生化过程状态的变量,如菌体浓度、活性、呼吸商等。现在,检测变量对第一类问题不大;对第二类有很大发展,但不能说是完全解决;对第三类在国内目前尚属缺口。

近年来出现了传感器热,呼声甚高,然而要把实验室的科研成果转化为质量可靠的工业产品,有大量工作要做,不能一蹴而就,相反,倒是路程颇为艰巨,不能轻视。

(3) 有些生化过程缺乏强有力的控制手段,而且很多过程是不可逆的。

如果一开始的条件不好,或是控制不佳,到了以后要达到预期的目标难度不小,甚至不可能。这与一般的物理过程不同,与多数的化学过程也有区别,因为生化过程是有生命的过程。正像一个人一样,如果生下来有天生缺陷或者青少年时期发育不佳,到后来要发展成为正常而健康的体格,难度就增大了。

检测困难,建模困难,控制困难,而且三者相互影响。例如,检测困难更加重了建模的困难等等。那末,出路何在,希望又在哪里?个人认为,要从以下四个方面努力:

(1) 在大范围的生产中,尽速实现和推广一些其他行业行之有效的基层级的、基本方式的控制。

尽管由于检测的困难,目前还不能完全解决关键目标的自动控制。然而,像温度、流量、液位以至 pH 值的控制,今天已相当成熟。引入这些控制系统后,可以使操作条件平稳,使这些变量置于可靠的监测和控制之下,对保证生产质量有很大的帮助。同时,也对进一步提高自动化水平的工作打好必要的基础。正像在战争中那样,扫清征途中的障碍,肃清外围,对攻克堡垒能起到重大的积极作用。

同时,随着微电子技术的进展,间歇(分批)生产过程的自动化有了很大的发展。采用可编程程序控制器或微计算机,可以把模拟控制和逻辑控制结合起来,收效甚好,有推广价值。

同时,也不排斥高级控制系统的研究和实施,特别是对于数学模型比较清楚的一些生化过程(如酵母生产),要有新的探索,但必须切实打好基础。

(2) 为解决检测的困难,似宜从两个方面并进:一是努力开发各种生化参数传感器,在这些工作中,要吸收一些新的技术,采用一些新型的检测方法。这个方向已为人们所知。二是努力开发估计和推断技术,也就是说,利用一些可以测得的变量信息来估计和推断另一个(或一些)变量的值。

我们知道,在现代控制理论中,状态观测和状态估计方法已成熟,对确定性过程引入观测器,对随机性过程引入卡尔曼滤波器,在状态方程和观测方程已知的情况下,可以由输入和输出变量值来估计状态值。现在,要从可测的变量来推断待测的变量,必须结合生化和控制两方面的知识,开发出观测方程,把待估的变量作为可测变量的函数,通过验前知识和足够的实验数据,确定函数形式和方程中的系数,并通过另一些实验数据得到验证。这一道路看来是有希望的。例如,在精馏控制中,依据塔的各变量值来估计进科成分的方法已有报道。

(3) 为解决建模困难,需要探求新的模型结构。

当今的参数估计技术比较成熟,关键问题是要先建立合适的模型结构。看来,一般形式的线性输入输出模型并不合适,而完全基于机理的模型结构又过于复杂,也并不合适。因此,符合生化过程规律的、半经验的模型结构(人们通常称为灰匣子模型)比较可取。

在生化学术界,对 Monod 方程都很熟悉,然而,这个方程形式在某些过程(或某些场合)却不见得合适,如对流加发酵及一般发酵过程的后期行为的描述。

另外,也可以从相邻学科得到移植或借鉴。例如,在发酵的初期,菌种发挥活性有一个诱导期,这与高分子聚合过程的引发阶段有一定的类似。又如,菌种的衰老和死亡,它与催化过程中的催化剂失活和中毒也有相似之处。可以把反应过程在以上方面的数学处理方法,进行适当的移植,或作为参考和借鉴。

(4) 为解决控制困难,需要在人工智能控制和自适应控制方面进行探索。

过程的数学模型,不外乎可以精确建立、可以部分建立或基本无法建立三类情况。在第一类情况,现代控制理论可以充分发挥作用。在第二和第三类情况,现代控制理论的应用就困难重重,而人工智能控制却有其独到的威力。

人工智能用于控制,通常通过专家系统来实现。专家系统应包括知识库和决策系统,同时,应具有自动学习和修改的能力。知识的涵义既包括可以用数学方程描述的内容,也可以包括不能数学定量的内容。然而,作为一个比较高层次的智能控制系统,必须以可靠的和精确的信息作基础。不然的话,控制将是低水平的。当然,这里所说的信息,不一定都要实时得到,也可以是实验室事后给出的测试数据。

自适应控制相对要成熟一些,然而它们的适应范围仍是有限的。对于难以进行辨识的过程,自适应控制也有困难。因为辨识与控制的结合,正是自适应控制的出发点。

以上的四点建议,中心思想是把控制上的新理论与生化过程更好地结合起来,融为一体。这需要自动化工作者“沉”下去,熟悉过程,并要通晓生化过程的知识。也需要生化工程界熟悉控制。一个人可以两者皆擅,至少也要有共同语言。不同领域学者的沟通、协作和结合,是使生化过程控制更上一层楼的重要前提。这一次会议正好有多个领域的学者参加,希望通过学术交流和相互的接触讨论,对生化过程控制的研究工作的发展产生强大的推动力,使我国生化过程建模与控制达到更高的水平,取得更大的实效!

二、略论发酵过程的建模与控制

王骥程

(浙江大学生化工程研究中心, 杭州)

本文概述了发酵过程在研究生化过程中的重要性,介绍了当今建模和控制的现状,比较了与化工过程的类同和差异之处,指出了要实现工业生产上的计算机优化控制,还需建立数据基和运用专家系统等新技术。

关键词 发酵过程;建模;控制;数据基;专家系统;知识工程

引 言

发酵过程是一种既古老而又年轻的生化过程。众所周知,早在几千年前人们已在食品生产方面用酵母对淀粉进行发酵以获得含有乙醇的饮料,这一生产过程一直延续至今,它就是人们所熟知的制酒工业中的核心——酿造工业。

利用微生物生长过程中的二次代谢作用以制取医药工业中的抗生素则是人类运用生化技术的一大创造,工业生产时这一新陈代谢过程在发酵罐内完成。盘尼西林是人们最早辅以运用近代技术进行研究的对象之一。在这里所说的“古老”是指其历史悠久,对生产过程知其然而不知其所以然,而所谓“年青”则是指若要彻底了解和掌握其微生物生产机理、规律,则相距甚远,目前的工作还只能说是起步而已。

深入研究发酵过程将为生化反应——发酵罐的设计、操作和控制奠定基础。因此,它是提高生化工程水平的重要内容之一;也是我国在“七·五”规划期间,为了适应新技术革命的挑战,促进高技术之一的生物工程的快速发展而选择微生物发酵工程和酶的固定化技术等作为重点攻关项目的内容之一的理由。1973年在法国举行的第一次“计算机应用于发酵技术国际会议”可看作是赋予其以近代技术进行研究的里程碑。因为正如人们都了解化学反应过程是化工过程中的难点那样,生化反应则是生化技术中的难点所在,并且它比化学反应的难度则有过之而无不及。所以研究时既需要微生物技术也需借用化工技术以及融汇近代测试技术、计算机技术和控制技术于一体。因此,我们把这一研究内容反映到生产上去,便是探求发酵过程的计算机优化控制问题,而作为学科的研究便是本文的主题:发酵过程的建模与控制”。

建模与控制现状

众所周知,人们研究任何问题其目的在于探索该事物的内在规律,然后在了解该事物的内在规律基础上使之更好、最大限度地为人类的需要而起作用。我们研究发酵过程的方法和目的也必然是首先了解微生物发酵过程的内在规律,然后寻求出最优的生产条件而加以控制,以期获得最大效益。为此必将涉及有关参数的检出、建模和如何实现最优控制的问题等方面内容。

(一) 关于介质浓度测量^[1]

要深入了解微生物发酵过程的内在机理和为了提高其自动化水平,我们面临着缺乏检测生化参数传感器的困难。表 1-1 列出了当前发酵过程状态变量及检测器的情况。

表 1-1 发酵过程参数及检测器情况

参 数		可 行 性	
		实验室	工厂
物 理 的	温度	✓	✓
	压力	✓	✓
	搅拌速度	✓	✓
	输入功率	✓	✓
	泡沫	✓	✓
	气体、液体流量	✓	✓
	粘度	✓	✓
	发酵液重度、体积	✓	✓
化 学 、 生 物 的	pH	✓	✓
	溶解氧	✓	✓
	流出气氧含量	✓	✓
	流出气二氧化碳含量	✓	✓
	基质浓度	✓	×
	产物浓度	✓	×
	代谢物浓度	✓	×
	细胞内组份(DNA, RNA, ATP)	✓	×

不难看出作为提供工业生产上使用所缺的是基质、产物、代谢物浓度等的在线快速测量。虽然目前有关发酵过程的其它参数测量不论在实验室或是工厂现场,就方法来说均已解决。但是有一些检测器如 pH、溶解氧等要达到生产上性能稳定,能承受周期性的高温杀菌而其特性不变尚有困难。

在介质浓度方面正在考虑用一些新的测量方法来解决这一难题。例如用酶电极和微生物电极寻找电容性与发酵液浓度关系,用亲和测定器、毛细管粘度计、介质混浊度法、红外气体分析法以及其它间接测定细胞浓度等方法。

上述各种浓度传感器对于某些特定介质往往性能是比较好的,但都或多或少存在着在工业生产条件下难以应用等有待进一步改进的技术问题(如稳定性、精度、结垢等问题),因此人们正在深入研究。然而从过程控制的观点来看,由于发酵过程相对比较缓慢,因此在许多情况下既可用一些间接测量法,也可以将那些离线获得的数据作为一次参数输入计算机,然后通过数据处理进行预估或计算出有用的二次参数。总之,要解决发酵液中有关介质浓度的测量问题,从方法上要有创新,显然走微生物传感器之路是颇有希望的。另外在技术上还要解决传感器如何适应工业生产环境条件的问题。

(二) 关于过程模型^[2]

发酵过程已经在医药、食品和废水处理的大规模工业生产中得到了广泛的应用。这一微

生物反应过程具有多输入、多输出关系,如图 2-1 所示。

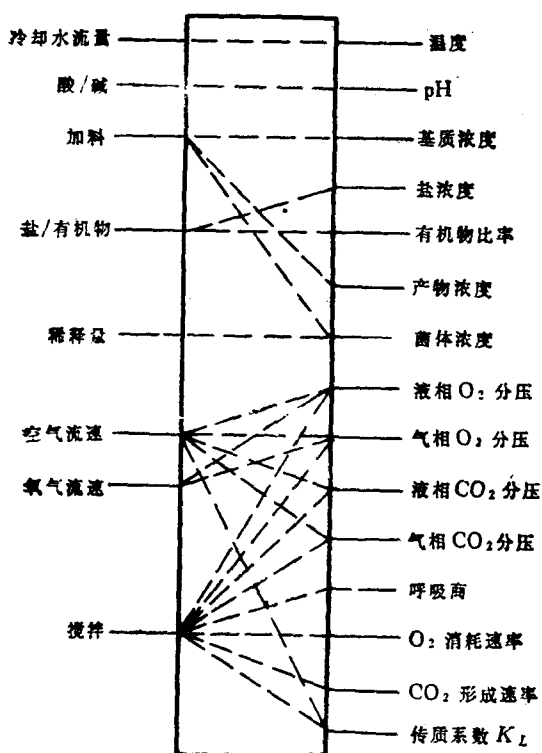


图 2-1 发酵过程参数之间的关系

此图显示了发酵过程参数之间的相关性,但是未及表示菌丝代谢过程中内部结构和组分变化到代谢过程中酶活性变化影响的微生物特性。因此,要透彻弄清其内部机理以获得一个为发酵反应器的设计和控制所用的数学模型是很不容易的。

有人从宏观上描述发酵过程的机理模型,概括起来许多科学工作者做了以下一些工作:

(1) 生化模型:是反映生化、生理状态参数之间相互关系的数学模型。由于生化反应的速率受基质浓度、环境条件等影响,所以要把细胞水平反应模型和酶反应结合在一起建立数学模型是相当困难的。最早提出以碳源为限制基质时,菌体生长速率模型是由 Monod^[4]所提出的,至今已有 40 年左右历史;以后相继又有许多学者提出了次级代谢产物是由生成相和非生成相所形成的微分方程式。许多学者还通过酶动力学和发酵动力学理论建立起以反应过程宏观量平衡的动力学模型^[4]。但是总的

来说,这些数学模型都是建立在依据守恒定理所描述的以下关系^[6]上的。即:

菌体积累速率 = 生成量 - 移出量

基质积累速率 = 菌体生长需要量 - 维持菌体生长需要量
- 产物合成需要量
+ 基质进入量 - 基质移出量

产物积累速率 = 合成量 - 移出量 - 破坏量。

(2) 物理模型:由于发酵过程是在发酵罐内进行的(例如对一些需氧的细菌如何控制氧的传递和为了保持细菌生长的良好温度条件),这就需要考虑其传质^[6]、传热规律^[7]。在这一方面完全可以借用化工传递过程中所用的基本关系式,按物料与能量的守恒关系列出以发酵温度作为输出参数的动态模型。

(3) 系统模型:即包括物理与生化作用相结合的模型,也就是我们所要研究的发酵反应器,是根据物料,其中包括生化反应在内能量平衡的广义对象的数学模型。

在求取这类发酵过程的数学模型时,有人又把它分成为结构与非结构模型两类^[8]。简言之,前者适当考虑了菌丝代谢过程中内部结构和组分的变化,深化到了细胞分子的水平。但是多数发酵过程由于相互关联的酶反应非常复杂,因此建立可实用的结构模型事实上是相当困难的。至于非结构模型顾名思义则是把原来的生化反应权作普通化学反应过程加以处理的做法。显然它有比较好的工程实用性,但这要取决于其他操作条件的控制情况,一般来说这类模

型的重复性较差。

发酵反应器建模除了机理建模的方法外,还有利用辨识的办法以获得实用模型^[9]的方法。由于发酵过程是一个时变、非线性、多变量输入输出系统,因此也给辨识带来了困难。如何在辨识方法上有所创新正是当今的研究课题之一。例如用数群方法作数据处理(GMDH)^[10]是运用控制论和统计模块识别的概念来辨识非线性复杂系统的一种方法。人们正在尝试将其用到生化工程上来。此外,人们也有用模糊集的概念,应用模糊数学的办法来实现模糊控制^[11]。

众所周知,当讨论建模和控制的问题时,两者是相互依存的。当人们对生化反应过程有足够的了解时才有可能提出合理的控制策略。所以只有在获得数学模型以后,(例如利用采集的生产数据作模型的参数估计等),才能使用这个模型而实现设想的控制策略。

从控制的角度来看建模工作,可以看出系统模型的难易与控制策略和水平的高低有关,在前言中已经谈到研究发酵过程建模与控制的最终目的,在当今实质上是要进行发酵过程的计算机优化控制,其核心是“优化些什么内容及如何实现优化?”并以此来推动控制问题的研究。

(三) 关于控制问题^[12]

近年来研究发酵过程的优化,大体上有以下内容:

(1) pH、反应温度的优化^[13]: pH和反应温度是发酵过程中对细胞的增殖和代谢产物的合成影响很大的两个参数,并且此两参数是属于基本已经解决测量和能控的参数。考虑其参数条件,对于不同的微生物寻找可以获得或以提高产率,或以缩短操作周期的各种重要优化结果。

(2) 培养基添加策略的优化^[14]: 微生物的生长和代谢需要从外界不断地补给培养基,因此要寻求微生物对碳源、氮源需求的最优条件,需要找出菌体生长速率和产物形成速率与培养基浓度的关系问题。

由于微生物发酵过程是一个慢过程,再加上实际生产过程中考虑到防止杂菌污染等因素,目前生产上添加培养基时,总是以进料批量的办法进行。因此我们要研究菌体生长的生理和生化特性和它的新陈代谢规律,并从大规模生产工艺过程中所获得的大量数据,总结培养基添加的优化策略,然后加以控制。

(3) 传递过程的优化^[15]: 对于某种需氧微生物来说,氧是微生物生长、合成所必需的营养物,而在发酵液中溶解氧的浓度与生产率之间并非简单的线性关系,而是存在着优化点。由于溶液中的含量需经气液相的传递而得到,一般氧来自经消毒后的空气,因此从化工过程中的传递关系研究来看合理调整发酵过程中所需的供气量将是一项寻求节能优化的课题。

综上所述,就一个发酵过程而言,把这样一个复杂的生化反应过程肢解成为三项优化项目,实际上乃是一种不得已而为之的做法。因为它们之间乃是相互关联和制约的,事实上发酵生产过程还不仅仅是菌体培养代谢过程,而且还包括工业上的杀菌、过滤、萃取、干燥、溶剂回收等一系列操作过程。因此从生产角度来看,全局的优化目标最终是工厂的最大年生产利润,于是最终的研究问题必需以大系统的理论来描述全系统及其寻优的控制问题了。

至于计算机在发酵过程中的应用,当今已达到以下水平。

(1) 数据采集和处理系统: 应该起到能快速将原始测得数据综合出对生产有用的二次数据,如摄氧量、呼吸商、氧的体积传递系数等。并根据积累比较,打印报表实现优化操作和调度等。

(2) 计算机程序控制：按逻辑功能完成发酵过程灭菌、接种培养、开、停车等功能，使之既安全又减低劳动强度，从而提高了运行可靠性。

(3) 直接数字控制和设定值控制：较方便地解决了单一参数的反馈控制和根据优化操作要求去改变设定值。

(4) 实时参数估计：在目前无法直接获得生化参数的情况下，计算机的任务将要担负起对菌体和基质浓度的监视作用。例如利用发酵过程尾气 CO_2 释放率 R_{CO_2} 来实时估计复合基质菌体的浓度，或用元素平衡法进行实时估计，另外也有文献报道用增广卡尔曼滤波器估计发酵过程参数^[17]。

(5) 自适应优化控制：由于发酵过程是一个不确定性很强的生化反应，所以它的动态特性将会随时变化，因此必需有自适应控制系统。已有报道如实现产量最大为目标函数的分批过程自适应控制^[18]，或结合间接参数估计实现了自适应控制。

总之，计算机在监测控制和管理方面已有所进展，但因生化反应的复杂性目前尚无法确定合理的过程模型，因此尚无工业生产中应用适应性控制的实例。所以如果能在线参数估计和过程建模方面取得突破，则必将大大提高生产能力并取得显著经济效益。

展 望 未 来

生物化工正以其光辉的前景吸引着愈来愈多的人们去研究，去探索，去工作。当人们研究生化反应过程时很自然地会联想起与其有血缘关系的化工过程，所以在探讨发酵过程的建模与控制的发展前景时，不妨可以借鉴一下去年在东京所召开的化学工程第三届国际会议情况^[19]。

首先可以看看化工自动化的发展趋势^[20]。由于生化过程控制技术除了微生物的生化反应特色外，有关化工过程控制技术均可移植应用，因此也许可以说“今天看明天”的意义。就化工自动化本身来说，大会的论文有不少特点。人们正在面对现实的一些复杂生产过程，考虑如何充分地运用现有理论贮备，使之更充分地发挥计算机功能去实现更高的自控策略。人们比较集中关注的问题：

- (1) 知识工程、专家系统已开始应用于实际生产过程中。
- (2) 人们关心着柔性设计与控制以适应实际生产的不确定和变动性。
- (3) 自适应与预估控制得到了进一步的推广与应用。
- (4) 多变量控制、非线性控制和控制器参数整定工作仍然得到重视。
- (5) 间歇生产过程的设计与控制重新成为人们所重视的研究课题之一。
- (6) 过程建模技术与动态学的研究的重要性得到了再次证明。

Evans 教授^[21] 以其开发了 ASPAN 技术而广为人知。他的功绩在于开发了适合于化工生产过程计算、设计用的一套计算机应用软件或称仿真器，这一工作大大地简化和方便了化工工艺计算和流程设计。目前他也在从事生化过程的仿真器研究，他强调指出了生化过程仿真软件开发中的重要特点，即：

(1) 目前许多生化单元操作还停留在经验基础上的模型，因此仿真器需要有足够的柔性以适应模型不断修正的要求。

(2) 生化过程许多是间歇或半间歇呈循环性，因此仿真器必需有精确的动态模型。