

微生物连续发酵建模及胞内动力学参数辨识

刘重阳^{*1,2}, 尹蕾³, 冯恩民¹, 修志龙³

(1. 大连理工大学 数学科学学院, 辽宁 大连 116024;
2. 山东工商学院 数学与信息科学学院, 山东 烟台 264005;
3. 大连理工大学 生命科学与技术学院, 辽宁 大连 116024)

摘要: 针对甘油连续发酵生产 1,3-丙二醇过程, 建立了涉及胞内物质及跨膜运输方式的动力学系统, 并讨论了该系统的一些性质。以计算值与实验数据的平均相对误差作为目标函数, 给出了估计胞内动力学参数的参数辨识模型, 并证明了该辨识模型最优参数的存在性。最后构造了改进粒子群算法求解辨识模型中的最优参数。数值结果表明: 平均相对误差减小了 20.635%, 且该算法比其他算法具有更好的全局收敛性。

关键词: 动力学系统; 参数辨识; 改进粒子群算法; 连续发酵

中图分类号: O175.14 **文献标志码:** A

0 引言

1,3-丙二醇(1,3-PD)是一种重要的化工原料, 可用来合成许多具有优良特性的聚合物, 如聚酯和聚氨酯^[1]。传统的1,3-丙二醇化学合成法生产需要高温、高压及贵重催化剂才能实现, 此法分离提纯困难、成本高, 极大地限制了1,3-PD的发展。随着现代生物技术的发展, 人们开始尝试用微生物发酵法生产1,3-PD。微生物发酵法具有条件温和、操作简单、副产物少、绿色环保等优点, 所以这方面的研究正受到国内外越来越多的重视。特别地, 通过克雷伯氏杆菌(*K. pneumoniae*)发酵生产1,3-PD受到众多学者的广泛关注^[2~5]。利用克雷伯氏杆菌进行甘油发酵是一个复杂的生化过程, 因为微生物的生长受到底物、各种产物和中间代谢物的抑制作用^[3], 其中3-羟基丙醛(3-HPA)是一种有毒的中间代谢物, 它对生产1,3-丙二醇所必需的两种重要的酶(甘油脱水酶(GDHt)和1,3-丙二醇氧化还原酶(PDOR))的活性具有抑制作用。近年来, 国内外许多研究者利用数学模型来

描述甘油发酵过程以实现发酵过程的优化从而提高1,3-PD的产量。Zeng等^[3]提出了关于底物消耗和产物形成的过量动力学模型。修志龙等^[4]改进了过量动力学模型使其适用于更大范围的甘油注入浓度并研究了连续发酵中出现的多稳态现象。但是, 上述模型都没有考虑胞内1,3-PD、胞内甘油以及3-HPA的浓度变化。然而, 3-HPA对于1,3-PD的生成起着至关重要的作用, 所以上述模型不能恰当地描述甘油发酵过程。

2008年, Sun等首次提出涉及胞内1,3-PD跨膜运输及3-HPA的数学模型来描述甘油发酵生产1,3-PD过程^[6]。但是该模型中的胞内动力学参数的确定是根据大肠杆菌和其他菌种类推得到的, 而没有利用实验数据及发酵过程的信息。显然这种方法存在一定的偏差。为了更好地描述甘油发酵生产1,3-PD这一生化过程, 本文改进文献[6]中的数学模型, 以计算值与实验数据之间的平均相对误差作为优化目标, 建立确定胞内动力学参数的参数辨识模型。参数辨识对于确定未知

动力学方程,进一步解释和定性地描述发酵行为是非常重要的。目前,关于参数辨识问题的求解已有许多算法,其中包括非线性最小二乘法^[7]、单纯形法^[8,9]、遗传算法^[10]和差异演化算法^[11]等。本文将粒子群算法和 Hooke-Jeeves 算法相结合构造改进的粒子群算法求解参数辨识模型。

1 连续发酵动力学系统

在文献[6]的基础上,本文建立如下描述甘油连续发酵过程的动力学系统:

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{x}_1(t) = (\mu - D)x_1(t) \\ \dot{x}_2(t) = D(c_{s0} - x_2(t)) - p_1x_1(t) \\ \dot{x}_3(t) = k_1(x_8(t) - x_3(t))x_1(t) - Dx_3(t) \\ \dot{x}_4 = p_2x_1(t) - Dx_4(t) \\ \dot{x}_5 = p_3x_1(t) - Dx_5(t) \\ \dot{x}_6 = k_2 \left(k_3 \frac{x_2(t)}{x_2(t) + k_4} + k_5(x_2(t) - x_6(t)) - p_1 \right) - \mu x_6(t) \\ \dot{x}_7(t) = k_6 u_1 \frac{x_6(t)}{K_{m1} \left(1 + \frac{x_7(t)}{k_7} \right) + x_6(t)} - k_8 u_2 \frac{x_7(t)}{K_{m2} + x_7(t) \left(1 + \frac{x_7(t)}{k_9} \right)} - \mu x_7(t) \\ \dot{x}_8(t) = k_8 u_2 \frac{x_7(t)}{K_{m2} + x_7(t) \left(1 + \frac{x_7(t)}{k_9} \right)} - k_{10}(x_8(t) - x_3(t)) - \mu x_8(t) \\ x_i(0) = x_{i0}; \quad i \in I_8 = \{1, 2, \dots, 8\} \end{array} \right. \quad (1)$$

式中: $t \in [0, T]$, $T \in (0, +\infty)$ 表示连续发酵达到稳态的时刻; $x_1(t), x_2(t), \dots, x_8(t)$ 分别表示生物量、胞外甘油、胞外 1,3-PD、乙醇、乙酸、胞内甘油、3-HPA 和胞内 1,3-PD 在 t 时刻的浓度; $x_i(0)$ ($i \in I_8$) 为发酵的初始浓度; c_{s0} 为注入甘油浓度; D 表示稀释速率; K_{m1}, K_{m2} 分别表示 GDHt 和 PDOR 的米氏常数,且取值分别为 0.53、0.14 mmol/L。基于文献[4]和[6],细胞的比生长速率 μ 、比消耗速率 p_1 、比生成速率 p_2 和 p_3 ,及 u_1, u_2 分别由下式给出:

$$\mu = \mu_m \frac{x_2}{x_2 + K_s} \prod_{i=2}^5 \left(1 - \frac{x_i}{x_i^*} \right) \quad (2)$$

$$p_1 = m_1 + \frac{\mu}{Y_1} + \Delta_1 \frac{x_2}{x_2 + K_{m3}} \quad (3)$$

$$p_2 = m_2 + \mu Y_2 + \Delta_2 \frac{x_2}{x_2 + K_{m4}} \quad (4)$$

$$p_3 = p_1 \left(\frac{c_1}{b_1 + Dx_2} + \frac{c_2}{b_2 + Dx_2} \right) \quad (5)$$

$$u_1 = k_{11} - k_{12}\mu - k_{13} \frac{x_2}{x_2 + k_{14}} \quad (6)$$

$$u_2 = k_{15} - k_{16}\mu - k_{17} \frac{x_2}{x_2 + k_{18}} \quad (7)$$

在 37 °C 和 pH 为 7.0 的厌氧条件下,细胞的最大比生长速率 μ_{max} 和 Monod 饱和常数 K_s 分别为 0.67 h⁻¹ 和 0.28 mmol/L。生物量、胞外甘油、胞外 1,3-PD、乙醇、乙酸、胞内甘油、3-HPA 和胞内 1,3-PD 的临界浓度分别为 $x_1^* = 5$ g/L, $x_2^* = 2039$ mmol/L, $x_3^* = 939.5$ mmol/L, $x_4^* = 1026$ mmol/L, $x_5^* = 360.9$ mmol/L, $x_6^* = 2039$ mmol/L, $x_7^* = 300$ mmol/L 和 $x_8^* = 939.5$ mmol/L。式(2)~(7)中其他参数见文献[4]。

设 $\mathbf{k} = (k_1 \ k_2 \ \dots \ k_{18})^T$ 为系统(1)中待辨识的胞内动力学参数向量,状态向量 $\mathbf{x}(t) = (x_1(t) \ x_2(t) \ \dots \ x_8(t))^T \in \mathbf{R}_+^8$, 初始状态 $\mathbf{x}_0 = (x_{10} \ x_{20} \ \dots \ x_{80})^T \in \mathbf{R}_+^8$, 注入甘油浓度及稀释速率形成的向量 $\mathbf{v} = (c_{s0} \ D)^T \in \mathbf{R}_+^2$ 。进一步,记系统(1)的第 i 个方程的右端项为 $f_i(\mathbf{x}(t), \mathbf{v}, \mathbf{k}), i \in I_8$, 且 $f(\mathbf{x}(t), \mathbf{v}, \mathbf{k}) = (f_1(\mathbf{x}(t), \mathbf{v}, \mathbf{k}) \ f_2(\mathbf{x}(t), \mathbf{v}, \mathbf{k}) \ \dots \ f_8(\mathbf{x}(t), \mathbf{v}, \mathbf{k}))^T$, 则系统(1)可以写成如下形式:

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{\mathbf{x}}(t) = f(\mathbf{x}(t), \mathbf{v}, \mathbf{k}); \quad t \in [0, T] \\ \mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_0 \end{array} \right. \quad (8)$$

对于系统(8),本文以文献[6]中的参数值作为辨识的初始值 \mathbf{k}_0 (文献[6]中无 k_1 ,根据生物意义此处取值为 100;为了保证系统达到稳态,参数 $k_3, k_5, k_{10}, k_{11}, k_{15}$ 的值作了相应的修改),定义参数向量的允许范围为

$$\mathbf{K} = \prod_{i=1}^{18} [k_{i0} - \delta k_{i0}, k_{i0} + \delta k_{i0}]; \quad \delta k_{i0} = 0.5k_{i0} \quad (9)$$

另外,根据实际发酵过程,系统(8)中向量 v 和 x 分别满足条件:

$$v \in V = [110, 96, 1, 883] \times [0, 1, 0, 5]$$

和

$$x \in W = \{x \in \mathbf{R}^8 \mid x_1 \in [0, 0.01, x_1^*], x_2 \in [100, x_2^*], x_i \in [0, x_i^*], i = 3, 4, \dots, 8\}$$

下面给出系统(8)及其解的一些性质.

性质 1 对任意的 $k \in K$ 和 $v \in V$, 函数 $f(x(t), v, k)$ 满足 $f \in C([0, T], \mathbf{R}^8)$ 且 f 在 \mathbf{R}_+^8 上关于 x 是局部 Lipschitz 连续的.

性质 2 对任意的 $k \in K$ 和 $v \in V$, 函数 $f(x(t), v, k)$ 满足线性增长条件, 即存在常数 $\alpha, \beta > 0$ 使得

$$\|f(x(t), v, k)\| \leq \alpha + \beta \|x(t)\|; \\ \forall x(t) \in \mathbf{R}_+^8, t \in [0, T] \quad (10)$$

定理 1 对任意的 $k \in K$ 和 $v \in V$, 系统(8) 存在唯一的解, 记为 $x(\cdot; v, k)$. 另外, $x(\cdot; v, k)$ 在 K 上关于 k 是连续的.

证明 由性质 1、2 和常微分方程理论^[12] 知此结论成立. \square

给定 $x_0 \in W$, 记系统(8)的解集为

$$S_0 = \{x(\cdot; v, k) \mid x(t; v, k) \text{ 是系统(8) 对应于 } k \in K \text{ 和 } v \in V \text{ 的解}, t \in [0, T]\} \quad (11)$$

因为 W 为容许状态集, 所以允许解集为

$$S = \{x(\cdot; v, k) \in S_0 \mid \text{对所有的 } t \in [0, T], \\ x(t; v, k) \in W\} \quad (12)$$

进一步, 可行参数向量集为

$$F = \{k \in K \mid x(\cdot; v, k) \in S\} \quad (13)$$

由以上定理和定义, 可得如下定理:

定理 2 式(13)定义的可行参数向量集 F 是紧集.

证明 根据 K 的紧性, 可知 F 是有界集. 对于任意的序列 $\{k^i\}_{i=1}^\infty \subset K$, 至少存在一子列 $\{\hat{k}^i\} \subseteq \{k^i\}$ 使得当 $i \rightarrow \infty$ 时有 $\hat{k}^i \rightarrow \hat{k}$. 由定理 1 知, $x(\cdot; v, \hat{k}^i) \in S_0$ 且 $x(\cdot; v, \hat{k}) \in S_0$. 因为 W 是紧集, 所以 $x(\cdot; v, \hat{k}) \in S$, 即 F 是闭集. 从而 F 是紧集. \square

2 参数辨识模型及优化方法

确定系统(8)中的胞内动力学参数对于明确甘油的代谢机理、甘油和 1,3-PD 跨膜运输方式具有非常重要的意义. 参数辨识模型通常没有解析解, 因此, 构造恰当的数值优化方法来确定参数辨识模型的最优解是非常必要的.

2.1 参数辨识模型

对甘油歧化连续发酵过程, 本文作如下假设.

H_1 : 给定 $v \in V$ 及任意的 $x_0 \in W, k \in F$, 系统(8) 存在唯一的稳态.

在假设 H_1 下, 给定 $v_j, j \in I_l = \{1, 2, \dots, l\}$, 其中 l 表示实验次数, 已测得连续发酵达到稳态时生物量、胞外甘油、胞外 1,3-PD、乙醇和乙酸的浓度分别为 $y_{j1}, y_{j2}, y_{j3}, y_{j4}, y_{j5}$. 令 $y_j = (y_{j1} \ y_{j2} \ y_{j3} \ y_{j4} \ y_{j5})^T \in \mathbf{R}_+^5, j \in I_l$. 另外, 当系统达到稳态时, 系统(8) 的解 $x(T_j; v_j, k)$ 满足

$$f(x(T_j), v_j, k) = \mathbf{0} \quad (14)$$

其中 T_j 表示第 j 次实验达到稳态的时刻.

在连续发酵过程中, 由于碱的加入会对乙醇、乙酸的浓度产生影响, 本文以生物量、胞外甘油和胞外 1,3-PD 三种物质的计算值与实验值之间的平均相对误差作为优化目标, 即

$$J(k) = \frac{1}{3} \sum_{n=1}^3 \frac{\sum_{j=1}^l |x_n(T_j; v_j, k) - y_{jn}|}{\sum_{j=1}^l y_{jn}} \quad (15)$$

这样, 以 $J(k)$ 作为目标函数, 本文建立如下估计连续发酵胞内动力学参数的辨识模型:

$$(PIM) \quad \min J(k) \\ \text{s. t.} \quad f(x(T_j), v_j, k) = \mathbf{0}; \\ j = 1, 2, \dots, l, k \in F \quad (16)$$

定理 3 参数辨识模型(PIM) 存在最优解 k^* , 即 $\exists k^* \in F$ 有下式成立:

$$J(k^*) \leq J(k); \forall k \in F \quad (17)$$

证明 由定理 1 和 2 可证此结论成立. \square

2.2 改进粒子群算法

粒子群算法(PSO)是由 Kennedy 和 Eberhart 于 1995 年提出的^[13]. 目前, PSO 作为一种新的全

局搜索算法已被广泛用于智能算法、优化和其他领域^[14~16].与其他进化计算方法相比,PSO具有搜索能力强、收敛速度快、设置参数少、程序实现简单等特点,既适合科学的研究,又适合工程应用.

PSO源于对鸟群捕食行为的研究.当一群鸟在随机搜索食物时,所有的鸟都不知道食物在哪里.但它们知道当前位置离食物还有多远.那么找到食物最简单有效的策略就是搜寻目前离食物最近的鸟的周围区域.PSO就是从这种模型中得到启发而产生,并用于解决优化问题的.PSO最初是处理连续优化问题的,目前,其应用已扩展到组合优化问题中.在PSO中,每个优化问题的解都对应于搜索空间中一只鸟的位置,这些鸟被称之为“粒子”.所有的粒子都有一个由被优化的参数决定的适应值(目标函数),每个粒子还有一个速度,决定它们飞翔的方向和距离.在每一次迭代过程中,粒子通过跟踪两个最优解来更新自己的位置.一个是粒子本身所找到的最优解,即个体极值 p_{best} ;另一个是整个种群目前找到的最优解,即全局极值 g_{best} .通过这种方式,粒子们就追随当前的最优粒子在解空间中搜索并朝着好的区域移动.

下面给出求解(PIM)的改进粒子群算法具体步骤:

Step 1 设定粒子数目 m ,参数的可行域 $\mathbf{F} \subset \mathbf{R}^{18}$,粒子的最大允许速度 $\mathbf{U}_{\max} = (u_{\max 1} \ u_{\max 2} \ \cdots \ u_{\max 18})^T$,加速系数 c_1, c_2 ,迭代次数 s ,最大允许迭代次数 T_{\max} ,令 $s = 1$.

Step 2 从 \mathbf{F} 中按均匀分布选取 m 个粒子.进一步,记第 i 个粒子的位置为 $\mathbf{k}^i(s) = (k_1^i(s) \ k_2^i(s) \ \cdots \ k_{18}^i(s))^T \in \mathbf{F}$,速度为 $\mathbf{u}^i(s) = (u_1^i(s) \ u_2^i(s) \ \cdots \ u_{18}^i(s))^T \in [-\mathbf{U}_{\max}, \mathbf{U}_{\max}]$,设个体极值为 $p_{\text{best}}^i(s) = \infty, i = 1, 2, \dots, m$,目前粒子群的极值为 $g_{\text{best}}(s) = \infty$.

Step 3 对每个粒子 $\mathbf{k}^i(s)$,采用4阶Runge-Kutta方法求解系统(8).同时认为条件 $\|f(\mathbf{x}(T_j), \mathbf{v}_j, \mathbf{k}^i(s))\| \leq \epsilon$ (ϵ 为给定的常数)满足时,系统达到稳态解 $\mathbf{x}^i(T_j; \mathbf{v}_j, \mathbf{k}^i(s)), j = 1, 2, \dots, l$,然后按式(15)计算适应值 $J(\mathbf{k}^i(s))$.对每个

粒子 $\mathbf{k}^i(s)$,如果 $r'_i \leq \rho_{\text{HJ}}$,执行Hooke-Jeeves算法.其中 r'_i 是 $[0, 1]$ 中的随机数, ρ_{HJ} 是一个给定的常数.

Step 4 将粒子 $\mathbf{k}^i(s)$ 当前适应值 $J(\mathbf{k}^i(s))$ 与 $p_{\text{best}}^i(s)$ 比较.如果 $J(\mathbf{k}^i(s)) < p_{\text{best}}^i(s)$,则 $p_{\text{best}}^i(s) = J(\mathbf{k}^i(s)), \mathbf{k}_p^i(s) = \mathbf{k}^i(s)$;然后将 $p_{\text{best}}^i(s)$ 与 $g_{\text{best}}(s)$ 比较,如果 $p_{\text{best}}^i(s) < g_{\text{best}}(s)$,则 $g_{\text{best}}(s) = p_{\text{best}}^i(s), \mathbf{k}_g(s) = \mathbf{k}^i(s)$.

Step 5 $s = s + 1$;如果 $s \leq T_{\max}$,则按下式更改粒子的速度和位置:

$$\left\{ \begin{array}{l} u_n^i(s) = \omega(s)u_n^i(s-1) + c_1r_{1n}(k_{pn}^i(s-1) - \\ \quad k_n^i(s-1)) + c_2r_{2n}(k_{gn}^i(s-1) - \\ \quad k_n^i(s-1)) \\ k_n^i(s) = r_{3n}k_n^i(s-1) + (1 - r_{3n})u_n^i(s) \end{array} \right. \quad (18)$$

式中: $u_n^i(s)$ 、 $k_n^i(s)$ 分别表示第*i*个粒子迭代到第*s*步时的速度和位置的第*n*个分量, c_1, c_2 是正常数, r_{1n}, r_{2n}, r_{3n} 是 $[0, 1]$ 上服从均匀分布的随机数.如果 $k_n^i(s)、u_n^i(s)$ 出界,则重新执行Step 5操作直到其在界内为止.为了避免算法在迭代后期粒子出现震荡的现象, $\omega(s)$ 按下式变化:

$$\omega(s) = \omega_{\max} - \frac{\omega_{\max} - \omega_{\min}}{T_{\max}}s \quad (19)$$

转Step 3.

3 数值结果

依实际发酵过程,初始浓度为 $x_{01} = 0.115$ g/L, $x_{02} = 495$ mmol/L, $x_{03} = x_{04} = x_{05} = x_{06} = x_{07} = x_{08} = 0$.选取连续发酵实验测得的22组数据(其中底物过量情形的10组和底物限制情形的12组),用改进粒子群算法求解(PIM),得到最优的胞内动力学参数 \mathbf{k}^* 如表1所示.特别地,本文得到最优参数对应的平均相对误差为30.195%,而由参数 \mathbf{k}_0 计算所得平均相对误差为50.830%,从而优化过程使平均相对误差减小了20.635%.这里,在改进粒子群算法中参数 $m, c_1, c_2, T_{\max}, \epsilon, \rho_{\text{HJ}}, \omega_{\max}$ 和 ω_{\min} 分别取值为50、2.0、2.0、500、0.001、0.3、0.9和0.4.另外,将改进的粒子群算法与文献[9]和[11]中算法的收敛性进行了比较

(如图 1 所示). 从图中可以看出, 文献[9]和[11]中的算法很容易收敛到局部最优解, 而本文提出的算法具有较好的全局收敛性.

表 1 系统(8)中最优胞内动力学参数

Tab. 1 The optimal intracellular kinetic parameters in the System (8)

参数	数值	参数	数值
k_1	63.0550	k_{10}	14.419 3
k_2	8.582 11	k_{11}	2.991 13
k_3	325.720	k_{12}	1.803 58
k_4	1.747 75	k_{13}	0.453 671
k_5	6.727 14	k_{14}	3.336 76
k_6	17.869 7	k_{15}	11.621 7
k_7	221.808	k_{16}	1.635 59
k_8	12.349 1	k_{17}	0.771 220
k_9	0.352 225	k_{18}	1.738 42

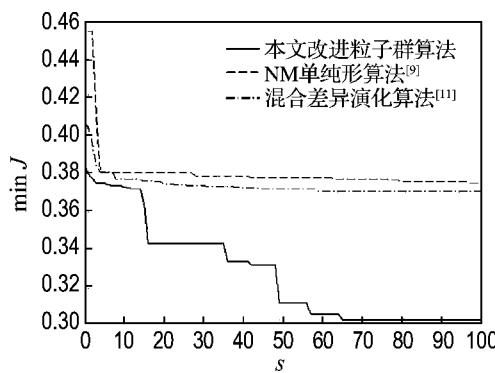


图 1 3 种算法的收敛性曲线

Fig. 1 Convergence curves of three algorithms

4 结 论

本文给出了描述连续发酵甘油生产 1,3-PD 过程的动力学系统, 并讨论了该系统的一些性质. 为了精确估计模型中胞内动力学参数, 建立了参数辨识模型, 并证明了最优参数的存在性. 最后, 构造了改进粒子群算法求解参数辨识模型. 数值结果表明: 计算值与实验数据的平均相对误差减小了 20.635%, 且该算法比其他算法具有更好的全局收敛性.

参 考 文 献 :

[1] 修志龙. 1,3-丙二醇的微生物法生产分析[J]. 现代

化工, 1999(3):33-35

- [2] BIEBL H, MENZEL K, ZENG An-ping, et al. Microbial production of 1,3-propanediol [J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 1999, **52**(3): 289-297
- [3] ZENG An-ping, ROSE A, BIEBL H, et al. Multiple product inhibition and growth modeling of *Clostridium butyricum* and *Klebsiella pneumoniae* in glycerol fermentation [J]. *Biotechnology and Bioengineering*, 1994, **44**(8):902-911
- [4] 修志龙, 曾安平, 安利佳. 甘油生物歧化为 1,3-丙二醇过程的动力学数学模拟和多稳态研究[J]. 大连理工大学学报, 2000, **40**(4):428-433
- (XIU Zhi-long, ZENG An-ping, AN Li-jia. Mathematical modeling of kinetics and research on multiplicity of glycerol bioconversion to 1, 3-propanediol [J]. *Journal of Dalian University of Technology*, 2000, **40**(4):428-433)
- [5] 高彩霞, 冯恩民, 王宗涛, 等. 微生物间歇发酵生产 1,3-丙二醇过程辨识与优化[J]. 大连理工大学学报, 2006, **46**(5):771-774
- (GAO Cai-xia, FENG En-min, WANG Zong-tao, et al. Parameter identification and optimization of process for bio-dissimilation of glycerol to 1, 3-propanediol in batch culture [J]. *Journal of Dalian University of Technology*, 2006, **46**(5):771-774)
- [6] SUN Y Q, QI W T, TENG H, et al. Mathematical modeling of glycerol fermentation by *Klebsiella pneumoniae*: Concerning enzyme-catalytic reductive pathway and transport of glycerol and 1, 3-propanediol across cell membrane [J]. *Biochemical Engineering Journal*, 2008, **38**(1):22-32
- [7] CHEN Q H, HE G Q, SCHWARZ P. Studies on cultivation kinetics for elastase production by *Bacillus* sp. EL31410 [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2004, **52**(11):3356-3359
- [8] FENG Y Y, HE Z M, SONG L F, et al. Kinetics of β -mannanase fermentation by *Bacillus licheniformis* [J]. *Biotechnology Letters*, 2003, **25**(14):1143-1146
- [9] TAXARWS A P M, COELHO M A Z, COUTINHO

- J A P, et al. Laccase improvement in submerged cultivation: induced production and kinetic modeling [J]. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, 2005, **80**: 669-676
- [10] PINCHUK R J, BROWN W A, HUGHES S M, et al. Modeling of biological processes using self-cycling fermentation and genetic algorithms [J]. *Biotechnology and Bioengineering*, 2000, **67**(1): 19-24
- [11] WANG F S, SU T L, JANG H J. Hybrid differential evolution for problems of kinetic parameter estimation and dynamic optimization of an ethanol fermentation process [J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2001, **40** (13): 2876-2885
- [12] 庞特里亚金 J C. 常微分方程[M]. 6 版. 林武中, 倪明康, 译. 北京:高等教育出版社, 2006
- [13] KENNEDY J, EBERHART R. Particle swarm optimization [C] // *Proceedings of the IEEE International Conference on Neural Networks*. Piscataway:IEEE, 1995: 1942-1948
- [14] CLERC M, KENNEDY J. The particle swarm: explosion, stability, and convergence in a multi-dimensional complex space [J]. *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*, 2002, **6**(1): 58-73
- [15] YU J B, XI L F, WANG S J. An improved particle swarm optimization for evolving feedforward artificial neural networks [J]. *Neural Process Letter*, 2007, **26**(3): 217-231
- [16] LI H Q, LI L, KIM T H, et al. An improved PSO-based of harmony search for complicated optimization problems [J]. *International Journal of Hybrid Information Technology*, 2008, **1**(1): 57-64

Modeling of microbial continuous fermentations and identifying of intracellular kinetic parameters

LIU Chong-yang^{*1,2}, YIN Lei³, FENG En-min¹, XIU Zhi-long³

(1. School of Mathematical Sciences, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China;

2. School of Mathematics and Information Science, Shandong Institute of Business and Technology, Yantai 264005, China;

3. School of Biological Science and Technology, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China)

Abstract: A dynamical system concerning intracellular substances and transport patterns was proposed to describe glycerol bioconversion to 1,3-propanediol in continuous fermentation process. Some properties of the system were subsequently discussed. Taking the error between the computational values and experimental data as the cost function, a parameter identification model to identify the intracellular kinetic parameters was established. The existence of the optimal parameters in the parameter identification model was also proved. Finally, an improved particle swarm optimization was constructed to solve the above parameter identification model. Numerical results show that the mean relative error is cut down by 20.635%, and the proposed algorithm has higher global convergence compared with other optimization algorithms.

Key words: dynamical system; parameter identification; improved particle swarm optimization; continuous fermentation