

微生物连续发酵系统参数辨识与优化算法

沈邦玉^{*1,2}, 刘重阳^{1,3}, 叶剑雄¹, 冯恩民¹

(1. 大连理工大学 数学科学学院, 辽宁 大连 116024;

2. 淮阴师范学院 数学科学学院, 江苏 淮安 223300;

3. 山东工商学院 数学与信息科学学院, 山东 烟台 264005)

摘要: 考虑 3-HPA 对细胞生长的抑制作用和底物与产物的跨膜运输方式, 建立了能更好描述微生物连续发酵过程的新的数学模型, 以计算值与实验稳态数据之间的平均相对误差为优化目标, 以多个动力系统为状态约束, 建立了参数辨识模型, 证明了该辨识模型的参数可辨识性, 并构造了改进的粒子群(PSO)算法求解该辨识模型. 数值结果表明该新的动力学模型能更好地描述实际微生物连续发酵过程.

关键词: 数学模型; 参数辨识; PSO 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)是重要的化工原料, 可以用作合成许多具有优良特性的聚合物的单体^[1]. 1,3-PD 的微生物发酵生产法较传统的化学合成法具有成本低、产出高、无污染的优势, 近年来引起了国内外广泛关注. 在微生物发酵生产法中, 通过克雷伯氏杆菌发酵甘油生产 1,3-PD 的方法引起了人们越来越多的关注^[2~9]. 在发酵过程中, 细胞生长受到底物、中间代谢物等多种产物的抑制, 因此微生物发酵是一个较为复杂的生物过程. 此外, 发酵的中间产物 3-羟基丙醛(3-HPA)是一种有毒物质, 它在细胞内的积累会导致细胞死亡, 致使发酵过程停止^[10], 同时 3-HPA 对细胞内酶的活性也有着抑制作用^[11]. 微生物歧化甘油生产 1,3-PD 的过程涉及微生物的胞外和胞内两个环境, 这两种环境通过底物和产物的跨膜运输相联系, 但是由于底物和产物的跨膜运输机理不清, 胞内物质的浓度难以测试且测试不准. 虽然许多已有的文献都提出了描述微生物发酵过程的数学模型^[6~8], 但是, 这些描述发酵过程的模型都没有考虑胞内环境和底物与产物的跨膜运

输, 也没有考虑中间代谢物及酶的活性, 用五维动力系统来描述连续发酵过程. 事实上, 细胞内的多种酶(如 1,3-PD 氧化还原酶(PDOR)和甘油脱氢酶(GDHt))和一些重要的中间代谢物(如 3-HPA)在甘油代谢过程中起着重要作用. 由于 3-HPA 具有毒性, 它也会对细胞的生长起抑制作用. 文献[12]考虑了胞内物质及甘油和 1,3-PD 的跨膜运输方式, 并假设 3-HPA 对酶 GDHt 和 PDOR 的活性一直起抑制作用, 提出了一个数学模型描述微生物连续发酵过程, 但是该文没有考虑 3-HPA 对细胞生长的影响, 而且其中的模型也没有真正反映底物与产物的跨膜运输. 因此文献[12]中的描述微生物连续发酵过程的模型不能准确描述甘油的实际发酵过程.

考虑甘油与 1,3-PD 的跨膜运输方式和 3-HPA 对细胞生长的抑制作用, 本文提出描述生物菌种(克雷伯氏杆菌)连续发酵甘油生产 1,3-PD 过程的新的数学模型, 讨论该模型的性质, 以计算值和实验稳态数据之间的平均相对误差为优化目标, 以多个动力系统为状态约束, 建立参数辨识模型, 证明该辨识模型的参数可辨识性. 由于参数辨识模型没有解析解, 传统的算法不能有效求解该

收稿日期: 2009-04-04; 修回日期: 2011-11-04.

基金项目: “八六三”国家高技术研究发展计划资助项目(2007AA02Z208); “九七三”国家重点基础研究发展计划资助项目(2007CB714304); 国家自然科学基金资助项目(10471014, 10871033); 数学天元基金资助项目(111260777).

作者简介: 沈邦玉^{*}(1973-), 男, 博士生, 讲师, E-mail: bangyishen@163.com; 冯恩民(1939-), 男, 教授, 博士生导师.

模型,因此本文构造改进的 PSO 算法并用于求解该参数辨识模型。

1 连续发酵的非线性动力系统

由于甘油发酵生产 1,3-PD 的机理不十分清楚,本文考虑在厌氧条件下微生物发酵甘油生产 1,3-PD 的连续发酵过程如下:甘油从细胞外通过扩散被动跨膜运输到细胞内;甘油在细胞内经过各种酶的催化,生成中间代谢物 3-HPA,以及 1,3-PD、乙酸和乙醇等主要的最终产物;最后细胞内的 1,3-PD 再通过扩散被动跨膜运输到细胞外及转运酶主动运输到细胞外.在此过程中,向发酵罐中连续注入培养液和固定初始浓度的甘油,同时不断从发酵罐中取出发酵液,以保持发酵罐中的发酵液体积不变.考虑甘油及 1,3-PD 跨膜运输的上述方式和 3-HPA 对细胞生长的抑制作用,建立如下连续发酵动力系统:

$$\begin{cases} \dot{x}_1(t) = (\mu - D)x_1(t) \\ \dot{x}_2(t) = D(c_{s0} - x_2(t)) - q_2x_1(t) \\ \dot{x}_3(t) = q_3x_1(t) - Dx_3(t) \\ \dot{x}_4(t) = q_4x_1(t) - Dx_4(t) \\ \dot{x}_5(t) = q_5x_1(t) - Dx_5(t) \\ \dot{x}_6(t) = \frac{1}{K_1}(K_2(x_2(t) - x_6(t))I_{R_+}(x_2(t) - x_6(t)) - q_1) - \mu x_6(t) \\ \dot{x}_7(t) = \frac{K_3x_6(t)}{K_g\left(1 + \frac{x_7(t)}{K_4}I_{R_+}(x_7 - K_5)\right) + x_6(t)} - \frac{K_6x_7(t)}{K_p + x_7(t)\left(1 + \frac{x_7(t)}{K_7}I_{R_+}(x_7 - K_8)\right)} - \mu x_7(t) \\ \dot{x}_8(t) = \frac{K_6x_7(t)}{K_p + x_7(t)\left(1 + \frac{x_7(t)}{K_7}I_{R_+}(x_7 - K_8)\right)} - \frac{K_9x_8(t)}{x_8(t) + K_{10}} - K_{11}(x_8(t) - x_3(t)) \times I_{R_+}(x_8(t) - x_3(t)) - \mu x_8(t) \\ x_i(0) = x_{i0}; i \in I_8 = \{1, 2, \dots, 8\}, t \in [0, T] \end{cases} \quad (1)$$

式中: $x_1(t), \dots, x_8(t)$ 分别表示 t 时刻发酵罐中的生物量、胞外甘油、胞外 1,3-PD、胞外乙醇、胞外乙酸、胞内甘油、胞内 3-HPA 和胞内 1,3-PD 的浓度; $T \in (0, \infty)$, 表示发酵过程达到稳态的时刻; $x_i(0) (i \in I_8)$ 为连续发酵的各种物质的初始浓

度,即间歇发酵结束时的各种物质的浓度; D 表示连续发酵的稀释速率; c_{s0} 为注入发酵罐的甘油浓度; K_p, K_g 分别表示细胞内 1,3-PD 氧化还原酶 PDOR 和甘油脱氢酶 GDHt 的米氏常数,且其取值分别为 $0.14 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 与 $0.53 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; I_{R_+} 为 R_+ 上的示性函数.与文献[12]不同的是本文考虑了 3-HPA 对细胞生长的抑制作用,并修正细胞的比生长速率为

$$\mu = \mu_m \frac{x_2}{x_2 + k_s} \left(1 - \frac{x_7}{x_7^*}\right) \prod_{i=2}^5 \left(1 - \frac{x_i}{x_i^*}\right) \quad (2)$$

在文献[2,7]中, q_1 由下式给出:

$$q_1 = m_1 + \frac{\mu}{Y_1} + \Delta p_1 \frac{x_2}{x_2 + k_1^*} \quad (3)$$

本文在文献[8,12]的基础上,根据 Monod 方程和 Fick 扩散法则,修正了甘油的比消耗速率 q_2 , 1, 3-PD、乙酸和乙醇的比生长速率 q_3, q_4, q_5 , 分别由下式给出:

$$q_2 = K_{12}(x_2 - x_6)I_{R_+}(x_2 - x_6) \quad (4)$$

$$q_3 = \frac{K_{13}x_8}{x_8 + K_{14}} + K_{15}(x_8 - x_3)I_{R_+}(x_8 - x_3) \quad (5)$$

$$q_4 = m_2 + Y_2\mu + \Delta p_2 \frac{x_2}{x_2 + k_2^*} \quad (6)$$

$$q_5 = m_3 + Y_3\mu \quad (7)$$

在 37°C 和 pH 为 7.0 的厌氧条件下,细胞最大比生长速率 μ_m 为 0.67 h^{-1} ,式(2)中的 Monod 常数 k_s 为 $0.28 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$.细胞生长的临界浓度 x_1^* 及 $x_2^*, \dots, x_8^*$ 分别为 $5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 及 2 039、1 036、1 026、360.9、2 039、300 和 1 026 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$.根据实际生产过程,生物量、底物甘油、各种产物和中间代谢物的浓度不会超过其临界浓度,因此定义状态的允许集为

$$\mathbf{X}_a = \{\mathbf{x} \in \mathbf{R}^8 \mid x_1 \in [0, 0.1, x_1^*], x_2 \in [100, x_2^*], x_i \in [0, x_i^*]; i = 3, \dots, 8\} \quad (8)$$

设 $\mathbf{K} = (K_1 \cdots K_{15})$ 为系统(1)中待估计的动力学参数向量.依发酵机理选取参数向量的允许范围为

$$\mathbf{K}_a = \prod_{i=1}^{15} [K_{i*}, K_i^*] \subset \mathbf{R}^{15} \quad (9)$$

根据文献[12],式(3)~(7)中其他参数取值见表 1.

记状态向量为 $\mathbf{x}(t) = (x_1(t) \cdots x_8(t))^T \in \mathbf{R}_+^8$, 初始状态向量值为 $\mathbf{x}_0 = (x_{10} \cdots x_{80})^T \in \mathbf{R}_+^8$, 稀释速率和注入甘油浓度形成的向量为 $\mathbf{w} = (D \ c_{s0})^T \in \mathbf{R}_+^2$.令系统(1)中第 i 个状态方程的右端项为 $f_i(\mathbf{x}(t), \mathbf{w}, \mathbf{K}), i \in I_8$ 且

表 1 式(3)~(7)中参数的取值
Tab.1 The parameters value in Eqs. (3)-(7)

i	$m_i/(\text{mmol} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{h}^{-1})$	$Y_i/(\text{mmol} \cdot \text{g}^{-1})$	$k_i^*/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	$\Delta p_i/(\text{mmol} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{h}^{-1})$
1	2.20	0.008 2	11.43	28.58
2	-0.97	33.070 0	85.71	5.74
3	5.26	11.660 0	—	—

$f(x(t),w,K) = (f_1(x(t),w,K) \cdots$
 $f_8(x(t),w,K))^T \tag{10}$

则系统(1) 可写成如下形式:

$\dot{x}(t) = f(x(t),w,K), x(0) = x_0;$
 $t \in [0,T], K \in K_a \tag{11}$

根据实际发酵过程,系统(10) 中

$w \in W = [110.96,1\ 883] \times [0.1,0.5] \subset R_+^2$

2 动力系统的性质

根据式(1)~(10)易得连续发酵动力系统(11)有如下性质:

性质 1 若 $K \in K_a, w \in W$,则由式(10) 定义的函数 $f(x(t),w,K)$ 关于 $x \in X_a$ 是局部 Lipschitz 连续的,且 f 关于 $K \in K_a$ 连续.

性质 2 由式(10)定义的函数 f 满足线性增长条件,即存在 $\alpha > 0, \beta > 0$ 使得

$\|f(x(t),w,K)\| \leq \alpha \|x(t)\| + \beta;$

$\forall (x(t),w,K) \in R^8 \times W \times K_a, t \in [0,T]$

其中 $\|\cdot\|$ 是欧氏范数.

证明 对任意的 $x(t) \in R^8, w \in W, K \in K_a$ 和 $t \in [0,T]$ 有

$|f_1(x(t),w,K)| \leq |\mu_m - D| x_1(t) \leq$
 $|\mu_m - D| \|x(t)\|$

令 $A_1 = |\mu_m - D|$, 则有 $|f_1(x(t),w,K)| \leq$
 $A_1 \|x(t)\|.$

$|f_2(x(t),w,K)| \leq Dc_{s0} + D|x_2(t)| +$
 $|q_2| x_1(t) \leq$
 $Dc_{s0} + D|x_2(t)| +$
 $|K_{12}| x_2^* \|x_1(t)\|$

令 $A_2 = \max\{D, |K_{12}| x_2^*\}$, 则有 $|f_2(x(t),$
 $w,K)| \leq A_2 \|x(t)\| + Dc_{s0}.$

$|f_3(x(t),w,K)| \leq |q_3| x_1(t) + D|x_3(t)| \leq$
 $(|K_{13}| + |K_{15}| x_8^*) \times$
 $|x_1(t)| + D|x_3(t)|$

令 $A_3 = \max\{|K_{13}| + |K_{15}| x_8^*, D\}$, 则有
 $|f_3(x(t),w,K)| \leq A_3 \|x(t)\|.$

$|f_4(x(t),w,K)| \leq |q_4| x_1(t) + D|x_4(t)| \leq$

$(|m_2| + |\mu_m Y_2| +$
 $|\Delta p_2|) |x_1(t)| + D|x_4(t)|$

令 $A_4 = \max\{|m_2| + |\mu_m Y_2| + |\Delta p_2|, D\}$, 则
有 $|f_4(x(t),w,K)| \leq A_4 \|x(t)\|.$

$|f_5(x(t),w,K)| \leq |q_5| x_1(t) + D|x_5(t)| \leq$
 $(|m_3| + |\mu_m Y_3|) |x_1(t)| +$
 $D|x_5(t)|$

令 $A_5 = \max\{|m_3| + |\mu_m Y_3|, D\}$, 则有
 $|f_5(x(t),w,K)| \leq A_5 \|x(t)\|.$

$|f_6(x(t),w,K)| \leq \frac{1}{|K_1|} (|K_2| (|x_2^*| +$
 $|x_6^*|) + |q_1|) +$
 $|\mu_m| x_6(t) \leq$
 $\frac{1}{|K_1|} (|K_2| (|x_2^*| +$
 $|x_6^*|) + |m_1| + \frac{|\mu_m|}{|Y_1|} +$
 $|\Delta p_1|) + |\mu_m| x_6(t)|$

令 $A_6 = |\mu_m|, B_1 = \frac{1}{|K_1|} (|K_2| (|x_2^*| +$
 $|x_6^*|) + |m_1| + \frac{|\mu_m|}{|Y_1|} + |\Delta p_1|)$, 则有 $|f_6(x(t),$
 $w,K)| \leq A_6 \|x(t)\| + B_1.$

$|f_7(x(t),w,K)| \leq |K_3| + |K_6| + |\mu_m| x_7(t)|$
令 $B_2 = |K_3| + |K_6|$, 则有 $|f_7(x(t),w,K)| \leq$
 $A_6 \|x(t)\| + B_2.$

$|f_8(x(t),w,K)| \leq |K_6| + |K_9| +$
 $|K_{11}| (|x_8^*| +$
 $|x_3^*|) + |\mu_m| x_8(t)|$

令 $B_3 = |K_6| + |K_9| + |K_{11}| (|x_8^*| + |x_3^*|)$,
则有 $|f_8(x(t),w,K)| \leq A_6 \|x(t)\| + B_3.$

令 $A = \max\{A_1, A_2, A_3, A_4, A_5, A_6\}, B =$
 $\max\{Dc_{s0}, B_1, B_2, B_3\}, \alpha = 2\sqrt{2}A, \beta = 2\sqrt{2}B$, 则
有

$\|f(x(t),w,K)\| \leq \alpha \|x(t)\| + \beta$ □

由性质 1、2 和微分方程理论可得

性质 3 若 $K \in K_a, w \in W$,则非线性动力系

统(11)存在唯一解,记为 $x(t; x_0, w, K)$, 且 $x(t; x_0, w, K)$ 关于 $K \in K_a$ 是连续的.

对于 $\forall w \in W, x_0 \in X_a$, 设系统(11)在 K_a 上的解集为 $S(x_0, w)$, 即

$$S(x_0, w) = \{x(t; x_0, w, K) \in R^8 \mid x(t; x_0, w, K) \text{ 为系统(11)对应于 } K \in K_a \text{ 的解}\} \quad (12)$$

由参数向量的允许集 K_a 的定义式(9)可知, K_a 为空间 R^{15} 中的有界闭集, 因此 K_a 为空间 R^{15} 中的紧集. 从而, 根据性质1、2可知, 从 $K \in K_a$ 到 $x(t; x_0, w, K) \in S(x_0, w)$ 的映射是连续的. 由此可得:

性质4 设集合 $S(x_0, w)$ 由式(12)定义, 则 $S(x_0, w)$ 是紧集.

给定 $x_0 \in X_a$, 记系统(11)的可行参数集为 $U = \{K \in K_a \mid x(t; x_0, w, K) \text{ 为系统(11)的解, 且 } x(t; x_0, w, K) \in X_a\}$ (13)

3 系统参数辨识模型和优化算法

3.1 系统参数辨识模型

给定 $w_j \in W, x_{0j} \in X_a, j \in I_l = \{1, 2, \dots, l\}$, l 为实验次数, 连续发酵实验已测得实验达到稳态时各种胞外物质的稳态数据. 记实验稳态时的生物量、胞外甘油浓度、胞外 1,3-PD 浓度、乙醇浓度和乙酸浓度分别为 $y_{j1}, y_{j2}, y_{j3}, y_{j4}, y_{j5}$. 令 $y_j = (y_{j1} \ y_{j2} \ y_{j3} \ y_{j4} \ y_{j5}) \in R_+^5, j \in I_l$. 当系统达到稳态时, 系统(11)的解 $x(T_j; x_{0j}, w_j, K)$ 满足

$$f(x(T_j; x_{0j}, w_j, K)) = 0 \quad (14)$$

其中 T_j 为第 j 次实验达到稳态的时刻.

在连续发酵过程中会产生中间产物乙酸, 为了使得发酵液的 pH 维持在 7.0, 就需要在发酵液中加入一定量的碱, 这将对乙醇、乙酸的浓度产生影响. 因此在计算计算值与稳态实验数据的误差时, 本文仅考虑生物量、胞外甘油和胞外 1,3-PD 三种物质与实验数据之间的平均相对误差, 即

$$J(K) = \frac{1}{l} \sum_{j=1}^l \left[\frac{1}{3} \sum_{i=1}^3 \left(\frac{|x_j(T_j; x_{0j}, w_j, K) - y_{ji}|}{y_{ji}} \right) \right] \quad (15)$$

以 $J(K)$ 为优化目标, 以 l 个动力系统为约束条件, 本文建立连续发酵的动力学参数辨识模型如下:

$$\begin{aligned} (\text{PIM}) \quad & \min J(K) \\ \text{s. t.} \quad & f(x(T_j; x_{0j}, w_j, K)) = 0; \\ & j = 1, 2, \dots, l, K \in U \end{aligned} \quad (16)$$

定理1 参数辨识模型(PIM)存在最优解

K^* , 即 $\exists K^* \in U$ 使下式成立:

$$J(K^*) \leq J(K); \forall K \in U \quad (17)$$

证明 由 K_a 的紧性及 $U \subset K_a$ 可知, U 是有界集. 再由 $S(x_0, w)$ 的紧性及解 $x(t; x_0, w, K)$ 关于 K 的连续依赖性可知, U 是紧集. 又因为 $f(x(T_j; x_{0j}, w_j, K))$ 关于参数 K 也是连续的, 所以一定存在 K^* 使得结论成立. 即参数辨识问题(PIM)的最优解存在. $\square$

3.2 改进的 PSO 算法

PSO 算法是 Kennedy 与 Eberhart 受鸟群觅食行为的启发于 1995 年提出的^[13]. 由于 PSO 算法的概念简单, 程序易实现, 需要调整的参数较少, 目前已被广泛用于求解各类连续问题和离散问题的参数优化^[14~17].

求解系统参数辨识模型(PIM)的改进 PSO 算法的步骤如下:

Step1 设定粒子数目为 M , 参数的可行域为 $U \subset R^{15}$, 粒子群中粒子的最大速度 $v_{\max} = (v_{\max 1} \ \dots \ v_{\max 15})$, 学习因子 C_1, C_2 , 惯性权重 ω , 最大与最小惯性权重 $\omega_{\max}, \omega_{\min}$, 控制因子 τ_1, τ_2 , 算法的最大迭代次数 $T_{\max}$, 迭代次数记为 d , 令 $d = 1$.

Step2 从 U 中按均匀分布随机选取 M 个粒子. 记第 i 个粒子的位置为 $K^i(d) = (K_1^i(d) \ \dots \ K_{15}^i(d)) \in U$, 速度为 $v^i(d) = (v_1^i(d) \ \dots \ v_{15}^i(d)) \in [-v_{\max}, v_{\max}]$. 设当前个体最好位置为 $p_b^i(d), i = 1, 2, \dots, M$, 当前群体最好位置为 $g_b(d)$.

Step3 对每个粒子 $K^i(d)$, 用改进 Euler 法求解系统(11)得到稳态解 $x^i(T_j; x_0, w_j, K^i(d))$, $j = 1, 2, \dots, l$. 然后按式(15)计算适应值 $J(K^i(d))$.

Step4 将粒子 $K^i(d)$ 当前适应值 $J(K^i(d))$ 与 $J(p_b^i(d))$ 比较. 如果 $J(K^i(d)) < J(p_b^i(d))$, 则 $J(p_b^i(d)) = J(K^i(d)), p_b^i(d) = K^i(d)$. 再将 $J(p_b^i(d))$ 与 $J(g_b(d))$ 比较, 如果 $J(p_b^i(d)) < J(g_b(d))$, 则 $J(g_b(d)) = J(p_b^i(d)), g_b(d) = p_b^i(d)$.

Step5 $d = d + 1$, 如果 $d \leq T_{\max}$, 按下式改变粒子的速度和位置:

$$\begin{cases} v_h^i(d) = \omega(d-1)v_h^i(d-1) + C_1 r_{1h}(p_{bh}^i - K_h^i(d-1)) + C_2 r_{2h}(g_{bh}^i - K_h^i(d-1)) \\ K_h^i(d) = K_h^i(d-1) + v_h^i(d) \end{cases}$$

其中 $v_h^i(d)$ 和 $K_h^i(d)$ 分别表示第 i 个粒子迭代到第 d 步时的速度和位置的第 h 个分量, r_{1h}, r_{2h} 服从 $[0, 1]$ 上的均匀分布. 为了避免算法在迭代过程中出现早熟现象和在迭代后期出现粒子在全局最优解附近振荡, $\omega(d)$ 按下式变化:

$$\omega(d) = (\omega_{\max} - \omega_{\min} - \tau_1) e^{1/(1+\tau_2 d/T_{\max})}$$

Step6 反复执行步骤 3 ~ 5, 直至达到最大迭代次数 $T_{\max}$.

在参数出界时, 进行如下处理:

$$K_h^i(d) = \begin{cases} K_{h*} & ; \quad K_h^i(d) < K_{h*} \\ K_{h*} & ; \quad K_h^i(d) > K_{h*} \end{cases}$$

4 数值结果

根据实验测得的 20 组数据(其中底物过量和底物限制各取 10 组) 和每组实验的初始状态 x_{0j}

$\in \mathbf{X}_a, w_j \in \mathbf{W}, j \in I_{20}$, 将改进的 PSO 算法应用于求解参数辨识模型. 在改进 PSO 算法中, 参数 C_1 、 C_2 、 $\omega_{\max}$ 、 $\omega_{\min}$ 、 τ_1 、 τ_2 、 $T_{\max}$ 分别取 2.0、2.0、0.9、0.4、0.2、0.7、300, 粒子的最大允许速度 $v_{\max h} = (K_{h*} - K_h^*)/2$. 本文分底物限制和底物过量两种情况进行求解, 得到最优参数 $\mathbf{K}^*$, 见表 2. 在底物限制和过量的情况下, 实验值与计算值之间的平均相对误差分别为 16.00% 和 15.58%. 图 1(a) ~ (c) 分别给出了在底物限制的条件下生物量、胞外甘油和胞外 1,3-PD 的浓度随发酵时间的变化曲线. 图 2(a) ~ (c) 分别给出了在底物过量的条件下生物量、胞外甘油和胞外 1,3-PD 的浓度随发酵时间的变化曲线. 图 3 给出了改进 PSO 算法的收敛性曲线, 由图可见改进 PSO 算法具有较好的全局收敛性.

表 2 系统(1)中的最优参数值
Tab. 2 The optimal parameter values of System (1)

底物情况	K_1	K_2	K_3	K_4	K_5	K_6	K_7	K_8	K_9	K_{10}	K_{11}	K_{12}	K_{13}	K_{14}	K_{15}
底物限制	6.398 93	4 745.67	3.827 87	300.000	3.127 16	50.000 00	0.01	5.0	19.668 50	1.0	1.0	5 000.00	100.0	1.0	20.000 00
底物过量	5.069 46	4 951.25	4.844 12	295.036	4.888 24	1.314 38	2.00	0.1	4.076 52	30.0	1.0	4 997.06	100.0	1.0	20.111 54

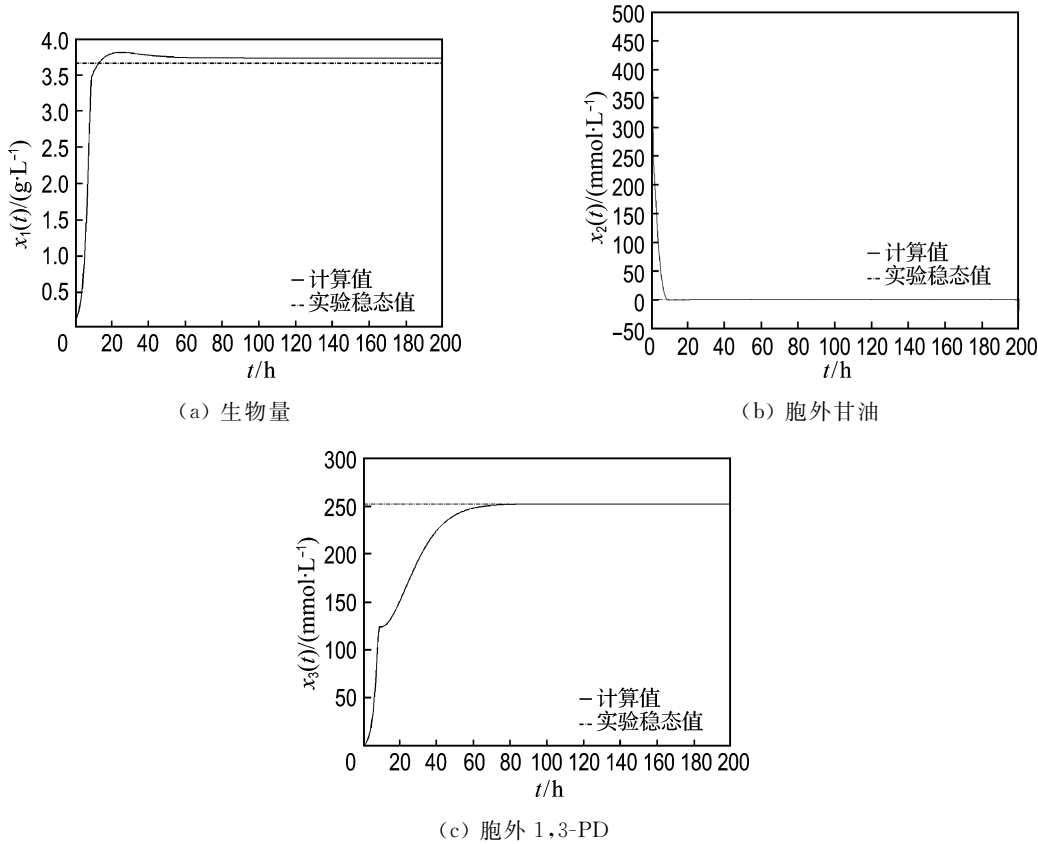


图 1 底物限制条件下生物量、胞外甘油和胞外 1,3-PD 的浓度随发酵时间的变化曲线
Fig. 1 The curve of concentration change of biomass, extracellular glycerol and extracellular 1,3-PD with respect to fermentation time under the condition of substrate limit

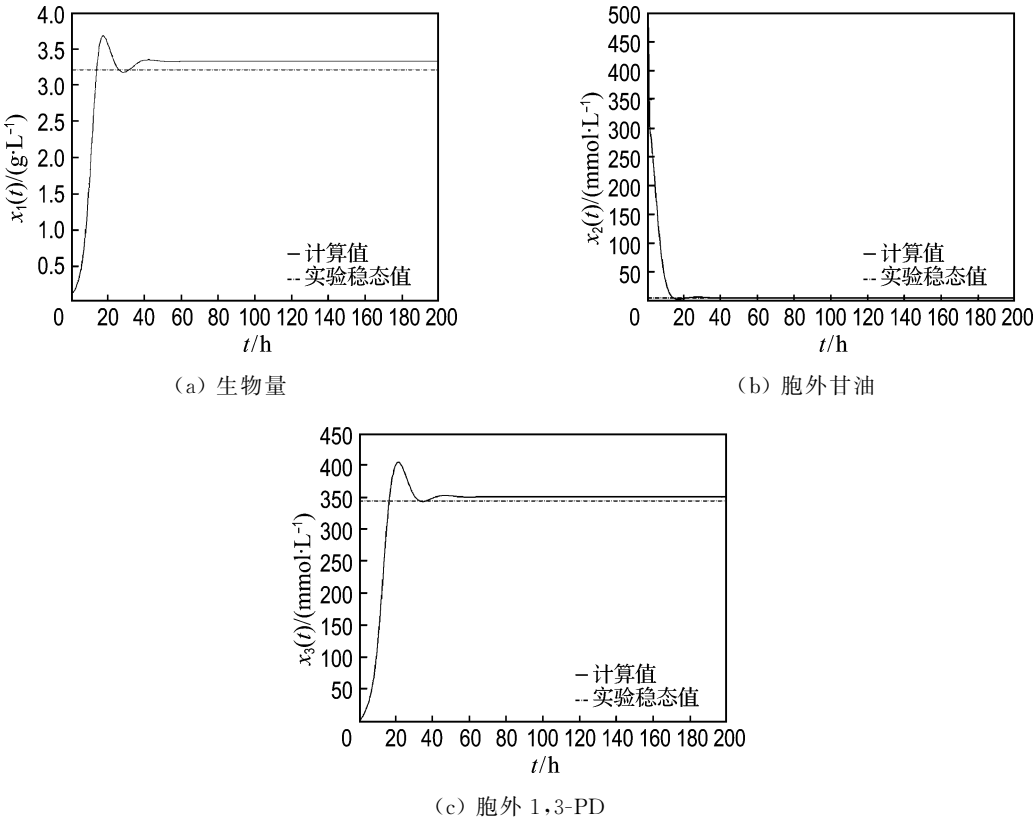


图 2 底物过量条件下生物量、胞外甘油和胞外 1,3-PD 的浓度随发酵时间的变化曲线
Fig. 2 The curve of concentration change of biomass, extracellular glycerol and extracellular 1,3-PD with respect to fermentation time under the condition of substrate excessive

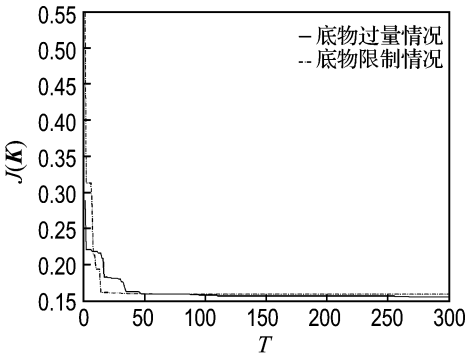


图 3 改进 PSO 算法的全局收敛性曲线
Fig. 3 Global convergence curve of improved PSO algorithm

5 结 语

本文引入 3-HPA 对细胞生长的抑制作用,建立了新的数学模型来描述微生物连续发酵甘油生产 1,3-PD 的过程.建立参数辨识模型来求解系统模型中的参数,对辨识模型参数的可辨识性进行了证明.由于参数辨识模型没有解析解,本文构造了改进的 PSO 算法求解系统模型中参数的最优值.这对实验和实际生产过程都具有一定的指导作用.

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(3):33-35
[2] ZENG A P. A kinetic model for product formation of microbial and mammalian cells [J]. **Biotechnology and Bioengineering**, 1995, 46(4):314-324
[3] 修志龙. 微生物发酵法生产 1,3-丙二醇的研究进展 [J]. 微生物学通报, 2000, 27(4):300-302
[4] XIU Z L, ZENG A P, DECKWER W D. Multiplicity and stability analysis of microorganisms in continuous culture: effects of metabolic overflow and growth inhibition [J]. **Biotechnology and Bioengineering**, 1998, 57(3):251-261
[5] BIEBL H, MENZEL K, ZENG A P, *et al.* Microbial production of 1,3-propanediol [J]. **Applied Environment Microbiology**, 1999, 52(3):289-297
[6] ZENG A P, ROSS 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
[7] ZENG A P, DECKWER W D. A kinetic model for

- substrate and energy consumption of microbial growth under substrate-sufficient conditions [J]. **Biotechnology Progress**, 1995, **11**(1):71-79
- [8] 修志龙, 曾安平, 安利佳. 甘油生物转化为 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)
- [9] 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)
- [10] BARBIRATO F, GRIVET J P, SOUCAILLE P, *et al.* 3-Hydroxypropionaldehyde, an inhibitory metabolite of glycerol fermentation to 1, 3-propanediol by enterobacterial species [J]. **Applied Environment Microbiology**, 1996, **62**(4):1448-1451
- [11] HAO Jian, LIN Ri-hui, ZHENG Zong-ming, *et al.* 3-Hydroxypropionaldehyde guided glycerol feeding strategy in aerobic 1, 3-propanediol production by *Klebsiella pneumoniae* [J]. **Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology**, 2008, **35**(12):1615-1624
- [12] SOU 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
- [13] KENNEDY J, EBERHART R. Particle swarm optimization [C] // **Proceedings of the IEEE International Conference on Neural Networks**. Australia:IEEE, 1995:1942-1948
- [14] 马知恩, 周义仓. 常微分方程定性与稳定性方法 [M]. 北京: 科学出版社, 2009
- [15] KARAKUZU C. Fuzzy controller training using particle swarm optimization for nonlinear system control [J]. **ISA Transactions**, 2008, **47**(2):229-239
- [16] LIU L, LIU W, CARTES D A, *et al.* Particle swarm optimization based parameter identification applied to permanent magnet synchronous motors [J]. **Engineering Applications of Artificial Intelligence**, 2008, **21**(7):1092-1100
- [17] SHA D Y, HSU C Y. A new particle swarm optimization for the open shop scheduling problem [J]. **Computers and Operations Research**, 2008, **35**(10):3243-3261

Identification of parameters and optimization algorithm in system of microbial continuous culture

SHEN Bang-yu^{*1,2}, LIU Chong-yang^{1,3}, YE Jian-xiong¹, FENG En-min¹

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

2. School of Mathematical Science, Huaiyin Normal University, Huai'an 223300, China;

3. School of Mathematical and Informational Science, Shandong Institute of Business and Technology, Yantai 264005, China)

Abstract: Considering the inhibition of 3-HPA to the growth of cells and the mode of transmembrane transport between substrate and product, a novelty mathematical model is established to describe the microbial continuous cultures better. Taking the mean minimal error between calculated values and the experimental data of steady state as the performance index, a parameter identification model involving multiple dynamic systems is presented. The identifiability of the model is also proved. An improved particle swarm optimization (PSO) algorithm is constructed to solve the parameter identification model. Numerical results show that the established model can describe the microbial continuous cultures process better.

Key words: mathematical model; parameter identification; PSO algorithm; continuous cultures