

文章编号: 1000-8608(2018)03-0324-07

微生物连续发酵过程线性反馈最优控制

贝泓涵, 张立卫*, 孙菁

(大连理工大学 数学科学学院, 辽宁 大连 116024)

摘要: 研究了一类微生物连续发酵生产 1,3-丙二醇的线性反馈最优控制策略。将稀释速率 D 和注入的甘油浓度 C_{s0} 作为控制变量, 建立线性反馈控制器使得 1,3-丙二醇的产量最大化。首先通过非线性动力系统模型, 将最优化问题描述出来并引入线性反馈策略, 使用精确罚方法找到这个半无限优化问题的近似问题。进而基于梯度优化, 使用一种标准的非线性优化方法给出了近似问题的解, 从而得到原优化问题的最优解并求得反馈控制参数。由于线性反馈控制策略可以实现闭环控制, 很好地保证了鲁棒性, 取得了一定的成效。

关键词: 连续发酵; 非线性动力系统; 反馈最优控制; 精确罚方法

中图分类号: O224

文献标识码: A

doi: 10.7511/dlgxb201803014

0 引言

1,3-丙二醇在化妆品、聚合物、胶黏剂、润滑剂、药物等方面有广泛的应用^[1]。目前, 生产 1,3-丙二醇的方法主要有两种: 化学合成和微生物发酵。相比于化学合成, 微生物发酵更具有吸引力, 因为过程更容易施行, 并且从环保角度上来讲没有毒副产物产生。然而, 由于微生物发酵法生产 1,3-丙二醇相比于化学合成产量较低, 目前还不能应用于工业生产上。这使得越来越多的学者聚焦于提高微生物发酵生产 1,3-丙二醇的产量上^[2-4]。

自 20 世纪 80 年代起就开展了对 1,3-丙二醇的微生物转化过程研究, 近些年学者们对该过程的研究更为细致精确^[5]。微生物发酵生产 1,3-丙二醇主要有 3 种方式: 间歇发酵、连续发酵和批式流加发酵。连续发酵是指在装有一定体积发酵液(含有菌种和培养基)的发酵罐中, 以一定速率注入具有一定浓度底物的同时以相同速率从发酵罐中取出发酵液, 整个过程中保持发酵液体积不变。其具有生产强度高、产量稳定、自动化程度高的优势, 因此, 本文将着眼于研究连续发酵过程。

对连续发酵过程的研究学者们已取得了一定成绩。Zhang 等^[6]根据 1,3-丙二醇跨细胞膜的可能传输机制提出了一种描述细胞内还原途径的非线性混杂系统。Gao 等^[7]认为, 甘油通过细胞膜有 3 种可能的途径, 其中包括 1,3-丙二醇的被动扩散和主动转运, 并建立了一种改进的 14 维非线性混合动力系统, 用遗传调控来描述微生物的连续发酵过程。Lv 等^[8]在微生物连续培养过程中考虑了一种非线性不可微动态系统, 包括 3-羟基丙醛抑制机制对细胞生长所有可能的代谢通路, 以及甘油和 1,3-丙二醇在细胞膜上的运输系统。本文将研究微生物连续发酵过程的反馈最优控制问题。

近年来, 学者们提出了几种新的求解连续不等式约束最优控制问题的计算方法, 包括非光滑牛顿法^[9]、约束转录法^[10]、精确罚方法^[11]、无损卷积法和基于区间分析的方法。虽然这些方法在解决实际问题上已被证明非常有效, 但它们只能够实现开环控制, 这种开环控制在实践中不能保证鲁棒性。因此, 在微生物连续发酵生产 1,3-丙二醇的最优化问题上建立一种反馈控制策略, 可以

收稿日期: 2018-01-05; 修回日期: 2018-03-25。

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目(11301051)。

作者简介: 贝泓涵(1988-), 女, 博士生, E-mail: beihh@126.com; 张立卫*(1966-), 男, 教授, 博士生导师, E-mail: lwzhang@dlut.edu.cn。

更好地保证鲁棒性,并实现闭环控制。

解决最优反馈控制的传统方法包括解决HJB偏微分方程(即使对于无约束的问题来说也是一项困难的任务)。因此,一般而言,计算约束系统的最优反馈控制是非常具有挑战性的。尽管如此,文献中还是有部分尝试。在文献[12]中,通过求解一个反馈增益为决策变量的优化问题得到了一个最优PID控制器。这个问题包含了由于控制器的工程规范而产生的连续的不等式约束,比如超调和上升时间的限制。利用约束转录方法文献[13]确定了最优反馈增益,这是一种处理状态约束的著名计算方法。解决反馈控制问题的其他相关方法包括:计算鲁棒次优控制器的敏感惩罚方法^[14-15],以及邻近的极值方法^[16-17]——当系统的新信息可用时,调用规则来更新最优控制。文献[18]描述了一种专门为登月模块设计的反馈控制方法,该方法基于时间尺度和控制参数化技术的新组合^[19]、著名的彭特里亚金的最小原理^[20]和三次样条逼近^[21]。文献[22]考虑了一个一般的最优控制问题,即给定结构的反馈控制器通过改变某些可调参数来优化。

本文提出一种微生物连续发酵生产1,3-丙二醇的线性反馈控制策略,建立线性反馈控制器使得1,3-丙二醇的产量最大化。

1 问题描述

根据发酵实验过程,做出如下假设^[23]:

(H1) 发酵罐中物质组成不随空间位置变化,即反应器内各点的物质组成均一;

(H2) 连续加入的培养基只含有甘油,反应器中的培养液以稀释速率D输出。

在上述假设下,微生物连续发酵过程中生物质、基质和产物的质量平衡关系可以表示为如下的非线性动态系统:

$$\begin{aligned}\dot{x}_1(t) &= f_1(t) = (\mu - D)x_1(t) \\ \dot{x}_2(t) &= f_2(t) = D(C_{s0} - x_2(t)) - q_2x_1(t) \\ \dot{x}_3(t) &= f_3(t) = q_3x_1(t) - Dx_3(t) \\ \dot{x}_4(t) &= f_4(t) = q_4x_1(t) - Dx_4(t) \\ \dot{x}_5(t) &= f_5(t) = q_5x_1(t) - Dx_5(t)\end{aligned}\quad (1)$$

并且

$$x_i(0) = x_{0i}; \quad i=1,2,3,4,5 \quad (2)$$

式中: $x_1(t)$ 、 $x_2(t)$ 、 $x_3(t)$ 、 $x_4(t)$ 和 $x_5(t)$ 分别表示在时刻t生物质、细胞外甘油、细胞外1,3-丙二醇、乙酸和乙醇的浓度(mmol/L), x_{0i} 是其初始浓度(mmol/L); $t \in [0, t_f]$, t_f 是终端时刻; μ 是细胞的比生长速率(h^{-1}); q_2 是底物的比消耗速率(h^{-1}); q_3 、 q_4 、 q_5 分别表示1,3-丙二醇、乙酸和乙醇的比生长速率(h^{-1}); C_{s0} 表示注入的甘油浓度。

$$\mu = \mu_m \frac{x_2(t)}{x_2(t) + k_s} \prod_{i=2}^3 \left(1 - \frac{x_i(t)}{x_i^*}\right) \quad (3)$$

$$q_2 = m_2 + \frac{\mu}{Y_2} + \Delta q_2 \frac{x_2(t)}{x_2(t) + k_2} \quad (4)$$

$$q_3 = m_3 + \mu Y_3 + \Delta q_3 \frac{x_2(t)}{x_2(t) + k_3} \quad (5)$$

$$q_4 = m_4 + \mu Y_4 + \Delta q_4 \frac{x_2(t)}{x_2(t) + k_4} \quad (6)$$

$$q_5 = q_2 \left(\frac{b_1}{c_1 + D x_2(t)} + \frac{b_2}{c_2 + D x_2(t)} \right) \quad (7)$$

其中 $\mu_m = 0.67 h^{-1}$,是最大比生长速率; $k_s = 0.28$ mmol/L,是Monod饱和常数。

令 $\mathbf{x}(t) = (x_1(t) \quad x_2(t) \quad \dots \quad x_5(t))^T$, $\mathbf{x}_0 = (x_{01} \quad x_{02} \quad \dots \quad x_{05})^T$, $\mathbf{u}(t) := (D \quad C_{s0})$,并且, $\mathbf{f}(\mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t)) := (f_1(t) \quad \dots \quad f_5(t))^T$.

那么非线性控制系统为

$$\begin{aligned}\dot{\mathbf{x}}(t) &= \mathbf{f}(\mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t)); \quad t \in [0, t_f] \\ \mathbf{x}(0) &= \mathbf{x}_0\end{aligned}\quad (8)$$

考虑到实际的发酵过程中,各物质均有临界浓度,即状态向量是有严格区间的,因此,给出集合 \mathbf{W} 来界定生物质、甘油以及产物的浓度区间:

$$\mathbf{x}(t) \in \mathbf{W} := [\mathbf{x}_*, \mathbf{x}^*] = \prod_{i=1}^5 [x_i^*, x_i^*] \subset \mathbb{R}_+^5 \quad (9)$$

其中 x_i^* 和 x_i^* 分别表示对应状态变量的上下界。

式(9)可以如下式所示等价地转换为连续状态不等式约束:

$$h_i(\mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t)) \leq 0; \quad t \in [0, t_f], \quad i=1, \dots, 10 \quad (10)$$

其中 $h_i(\mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t)) = x_i(t) - x_i^*$, $h_{i+5}(\mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t)) = x_i^* - x_i(t)$, $i=1, \dots, 5$.

稀释速率D以及注入的甘油浓度 C_{s0} 有相应的临界值,因此控制变量 $\mathbf{u}(t)$ 应满足如下约束:

$$\mathbf{u}_* \leq \mathbf{u}(t) \leq \mathbf{u}^*; \quad t \in [0, t_f]$$

其中 \mathbf{u}_* 和 \mathbf{u}^* 分别为 $\mathbf{u}(t)$ 的下确界、上确界。

记 $x_3(\cdot | \mathbf{u}(t))$ 为方程(8)的解(1,3-丙二醇

浓度),那么最优化问题如下所示:

问题 P₀ 选择 $u(t)$ 使得成本函数最小化

$$\min J_0(u) = -x_3(t_f | u(t))$$

$$\text{s. t. } \dot{x}(t) = f(x(t), u(t))$$

$$x(t) \in W$$

$$u_* \leq u(t) \leq u^*$$

2 反馈控制

在甘油歧化过程中,对 1,3-丙二醇最终浓度影响最大的两个因素就是生物质和甘油的浓度,并且线性状态反馈也是常见的反馈控制结构之一.因此,选用与生物质、甘油浓度相关的线性反馈控制器:

$$u(t) = (D \quad C_{s0}) = (\varphi_1(x(t), \xi) \quad \varphi_2(x(t), \xi)) \quad (11)$$

其中 $\varphi_1(x(t), \xi) = \xi_1 x_1(t) + \xi_2 x_2(t)$, $\varphi_2(x(t), \xi) = \xi_3 x_1(t) + \xi_4 x_2(t)$; 记 $\xi = (\xi_1 \quad \xi_2 \quad \xi_3 \quad \xi_4)^T \in R^4$ 是反馈控制参数向量; φ_1 和 φ_2 是如上的连续可微函数.那么,反馈参数 $\xi_1, \xi_2, \xi_3, \xi_4$ 是需要最优选择的决策变量.

反馈参数须满足如下有界约束条件:

$$\xi = (\xi_1 \quad \xi_2 \quad \xi_3 \quad \xi_4)^T \in U_{ad} = [\alpha_1, \beta_1] \times [\alpha_2, \beta_2] \times [\alpha_3, \beta_3] \times [\alpha_4, \beta_4] \quad (12)$$

将式(11)代入式(8)中有

$$\dot{x}(t) = \tilde{f}(x(t), \xi); \quad t \in [0, t_f], i=1, 2, \dots, 5 \quad (13)$$

其中

$$\begin{aligned} \tilde{f}_1(x(t), \xi) &= \mu x_1(t) - \xi_1 x_1^2(t) - \xi_2 x_1(t)x_2(t) \\ \tilde{f}_2(x(t), \xi) &= \xi_1 \xi_3 x_1^2(t) + (\xi_1 \xi_4 - \xi_1 + \xi_2 \xi_3) \times \\ &\quad x_1(t)x_2(t) + (\xi_2 \xi_4 - \xi_2)x_2^2(t) - \\ \tilde{f}_i(x(t), \xi) &= q_i x_1(t) - \xi_1 x_1(t)x_i(t) - \\ &\quad \xi_2 x_2(t)x_i(t); \quad i=3, 4, 5 \end{aligned} \quad (14)$$

方程(14)应满足方程(8)的初始条件,另记 $x(\cdot | \xi)$ 为方程(14)的解.此外,约束条件(10)变为

$$h_i(x(t) | \xi) \leq 0; \quad t \in [0, t_f], \quad i=1, \dots, 10 \quad (15)$$

本文的目标是通过状态反馈策略使 1,3-丙二醇的最终浓度最大化,那么首先考虑在满足约束条件(15)的基础上,选择最优反馈参数 ξ_k ($k=1, 2, 3, 4$) 使得系统成本最小化.

问题 P 选择 $\xi \in U_{ad}$ 使得成本函数最小化

$$\begin{aligned} \min \quad & J_1(\xi) = -x_3(t_f | \xi) \\ \text{s. t.} \quad & x(t) = \tilde{f}(x(t), \xi) \\ & x(0) = x_0 \\ & \xi \in U_{ad} \end{aligned}$$

3 精确罚方法

问题 P 是一个非线性优化问题,在此问题中,有限数量的决策变量(反馈控制参数)需要满足约束条件并进行优化.这是个非常难以解决的优化问题,因为每个连续不等式约束条件实际上都是由无限个(对应时间区间 $[0, t_f]$ 的每个点)约束条件组成的.那么,问题 P 就可以看成是一个半无限优化问题.为解决这个问题,接下来使用精确罚方法^[24]得到问题 P 的近似问题.

$x(t) \in W$ 等价于 $G(\xi) = 0$, 其中

$$G(\xi) = \sum_{i=1}^{10} \int_0^{t_f} \max\{h_i(x(t), \xi(t)), 0\} dt \quad (16)$$

显然 $G(\xi) = 0$ 当且仅当 $x(t) \in W$.然而,等式约束条件(16)当 $h_i=0$ 时非光滑,因此,一般的优化程序在处理此类等式约束问题上有一定的困难.那么,考虑如下的精确罚函数:

$$J_\sigma(\xi, \epsilon) = \begin{cases} J_1(\xi); & \epsilon = 0, G(\xi) = 0 \\ J_1(\xi) + \epsilon^{-\alpha} G(\xi) + \sigma \epsilon^\beta; & \epsilon \in (0, \bar{\epsilon}] \\ \infty; & \epsilon = 0, G(\xi) \neq 0 \end{cases} \quad (17)$$

其中 $\epsilon \in [0, \bar{\epsilon}]$, 是一个新的决策变量; α, β 是固定的常数且满足 $1 \leq \beta \leq \alpha$; $\sigma > 0$ 是罚参数.

罚函数 J_σ 用于惩罚 $G(\xi)$ 中的较大值,因此,最小化 J_σ 能让可行点满足约束条件(15).在此基础上,问题 P 可近似于如下罚问题:

问题 Q 选择 $(\xi, \epsilon) \in U_{ad} \times [0, \bar{\epsilon}]$ 使得罚函数 $J_\sigma(\xi, \epsilon)$ 最小化.

$$\begin{aligned} \min J_\sigma(\xi, \epsilon) &= J_1(\xi) + \epsilon^{-\alpha} G(\xi) + \sigma \epsilon^\beta \\ \text{s. t.} \quad & x(t) = \tilde{f}(x(t), \xi) \\ & x(0) = x_0 \\ & \xi(t) \in U_{ad} \end{aligned}$$

解决这个问题的数值算法利用了成本函数的梯度来找到满足搜索空间可行区域的上升方向,采用如下方法来计算成本函数的梯度:

首先,对于每个 $k=1, \dots, 4$, 考虑如下的变分方程:

$$\dot{\phi}^k = \frac{\partial \tilde{f}(x(t), \xi)}{\partial x} \phi^k(t) + \frac{\partial \tilde{f}(x(t), \xi)}{\partial \xi_k} \quad (18)$$

$$\phi^k(0) = 0 \quad (19)$$

其中

$$\begin{aligned} \frac{\partial \tilde{f}(x(t), \xi)}{\partial x} &= \frac{\partial f(x(t), \varphi(x(t), \xi))}{\partial x} + \\ &\quad \frac{\partial f(x(t), \varphi(x(t), \xi))}{\partial u} \times \\ &\quad \frac{\partial \varphi(x(t), \xi)}{\partial x} \end{aligned} \quad (20)$$

并且

$$\frac{\partial \tilde{f}(x(t), \xi)}{\partial \xi_k} = \frac{\partial f(x(t), \varphi(x(t), \xi))}{\partial u} \frac{\partial \varphi(x(t), \xi)}{\partial \xi_k} \quad (21)$$

记 $\phi^k(\cdot | \xi)$ 为方程(18)、(19)的解,有如下定理:

定理 1 对每一 $\xi \in \Gamma$

$$\frac{\partial x(t | \xi)}{\partial x} = \phi^k(t | \xi); t \in [0, t_f], k=1, \dots, 4 \quad (22)$$

基于定理 1, 使用标准微分法则, 可以得到 J_σ 的偏微分.

定理 2 问题 Q 中, J_σ 的偏微分如下:

$$\frac{\partial J_\sigma(\xi, \epsilon)}{\partial \xi_k} = \frac{\partial J_1(\xi)}{\partial \xi_k} + \epsilon^{-\alpha} \frac{\partial G(\xi)}{\partial \xi_k}; k=1, \dots, 4 \quad (23)$$

$$\frac{\partial J_\sigma(\xi, \epsilon)}{\partial \epsilon} = -\alpha \epsilon^{-\alpha-1} G(\xi) + \beta \sigma \epsilon^{\beta-1} \quad (24)$$

其中

$$\frac{\partial J_1(\xi)}{\partial \xi_k} = \frac{\partial \Phi(x(t_f | \xi))}{\partial x} \phi^k(T | \xi) + \frac{\partial \Phi(x(t_f | \xi))}{\partial \xi_k} \quad (25)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial G(\xi)}{\partial \xi_k} &= 2 \sum_{i=1}^{10} \int_0^{t_f} \max\{h_i(x(t | \xi), \xi), 0\} \times \\ &\quad \left\{ \frac{\partial h_i(x(t | \xi), \xi)}{\partial x} \phi^k(t | \xi) + \right. \\ &\quad \left. \frac{\partial h_i(x(t | \xi), \xi)}{\partial \xi_k} \right\} dt \end{aligned} \quad (26)$$

以及, $\Phi(x(t_f | \xi)) = -x_3(t_f | \xi)$.

4 算法及数值结果

基于上述内容,给出求解问题 Q 的算法:

步骤 1 选取初始罚参数 $\xi_0 > 0 \in \Gamma$, 其中

$\xi_0 = (\xi_1^0 \quad \xi_2^0 \quad \xi_3^0 \quad \xi_4^0)$, $\rho > 0$ 为容忍度, σ_{\max} 为罚参数的上界.

步骤 2 令 $\bar{\epsilon} \rightarrow \epsilon_0$ 以及 $\sigma_0 \rightarrow \sigma$.

步骤 3 以 (ξ_0, ϵ_0) 作为初值, 使用非线性优化算法二次序列规划方法(SQP)求解问题 Q. 记 (ξ^*, ϵ^*) 为求得的局部最小解, 其中 $\xi^* = (\xi_1^* \quad \xi_2^* \quad \xi_3^* \quad \xi_4^*)$.

步骤 4 如果 $\epsilon^* < \rho$, 则停止, 取 ξ^* 作为问题 Q 的一个解. 否则, 令 $10\sigma \rightarrow \sigma$ 转到步骤 5.

步骤 5 如果 $\sigma \leq \sigma_{\max}$, 那么令 $(\xi^*, \epsilon^*) \rightarrow (\xi_0, \epsilon_0)$ 并转到步骤 2. 否则停止——t 算法无法得到问题 Q 的解.

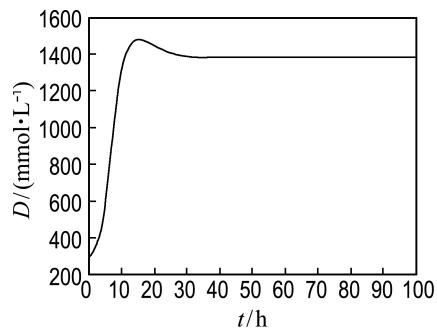
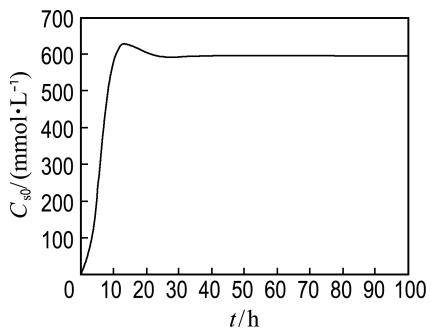
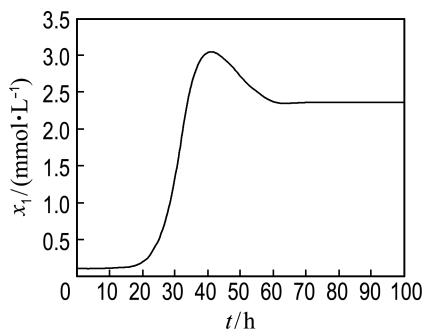
在 37 °C, pH=7.0 的厌氧条件下, 系统的取值如表 1 所示^[25].

表 1 参数取值

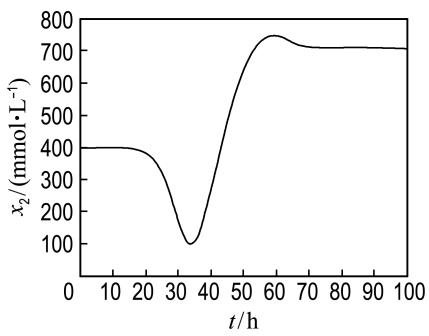
Tab. 1 Parameter value

i	m_i	Y_i	Δq_i	k_i	b_i	c_i
1	—	—	—	—	0.025	0.06
2	2.20	0.008 2	28.58	11.43	5.180	50.45
3	-2.69	67.690 0	26.59	15.50	—	—
4	-0.97	33.070 0	5.74	85.71	—	—
5	—	—	—	—	—	—

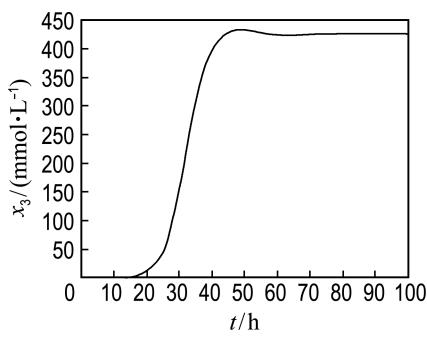
在微生物发酵过程控制中, 取状态向量的临界值为 $x_* = (0.001 \quad 100 \quad 0 \quad 0 \quad 0)^T$, $x^* = (102.039 \quad 939.5 \quad 1.026 \quad 360.9)$; 生物质、甘油以及 1,3-丙二醇、乙酸、乙醇的初始浓度分别为 $x_{01} = 0.1 \text{ mmol/L}$, $x_{02} = 400 \text{ mmol/L}$, $x_{03} = 0$, $x_{04} = 0$, $x_{05} = 0$. 控制变量 D, C_{s0} 应满足 $D(t) \in [0.05, 0.67]$, $C_{s0}(t) \in [100, 1.800]$. 连续发酵过程中基质充分, 取反应时间为 100 h. 在数值实验过程中, 作为经验数值, ξ 的参数取值范围为 $[0, 400] \times [0, 2] \times [0, 20] \times [0, 0.0001]$. 通过本文的算法计算得出, 反馈控制最优参数 $\xi^* = (394.1328 \quad 0.6304 \quad 0.085 \quad 0.00005)$, 1,3-丙二醇在终端时刻的浓度为 426.8364 mmol/L. 控制变量 D, C_{s0} 如图 1、2 所示; 生物质、甘油、1,3-丙二醇、乙酸、乙醇的浓度如图 3 所示.

图 1 控制变量 D Fig. 1 Control variable D 图 2 控制变量 C_{s_0} Fig. 2 Control variable C_{s_0} 

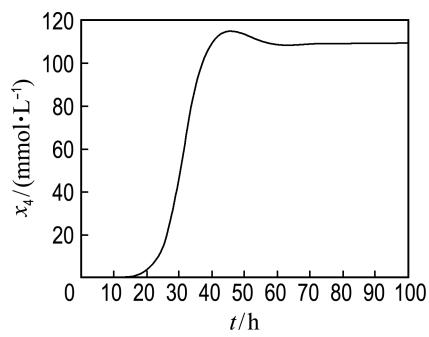
(a) 生物质



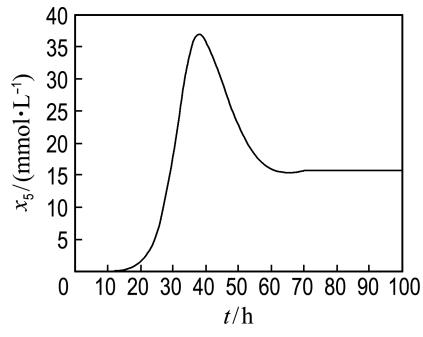
(b) 甘油



(c) 1,3-丙二醇



(d) 乙酸



(e) 乙醇

图 3 生物质、甘油、1,3-丙二醇、乙酸、乙醇的浓度变化

Fig. 3 The concentration change of biomass, glycerol, 1,3-PD, acetate and ethanol

5 结语

本文提出了在微生物发酵生产1,3-丙二醇过程中的一种线性反馈控制策略。该策略可以很好地保证鲁棒性,并通过精确罚方法给出了原问题的近似问题从而使用一种非线性优化算法二次序列规划方法求得全局最优解,而且通过线性反馈策略优先实现了闭环控制。希望未来可以实现多阶段的反馈控制,令反馈参数为与时间 t 相关的函数,从而更加精确地实现控制。

参考文献:

- [1] LIU Chongyang, GONG Zhaohua, FENG Enmin, *et al.* Modelling and optimal control for nonlinear multistage dynamical system of microbial fed-batch culture [J]. **Journal of Industrial and Management Optimization**, 2009, **5**(4):835-850.
- [2] LIU Chongyang, GONG Zhaohua, TEO K L. Robust parameter estimation for nonlinear multistage time-delay systems with noisy measurement data [J]. **Applied Mathematical Modelling**, 2018, **53**:353-368.
- [3] YUAN Jinlong, ZHANG Yuduo, YE Jianxiong, *et al.* Robust parameter identification using parallel global optimization for a batch nonlinear enzymecatalytic time-delayed process presenting metabolic discontinuities [J]. **Applied Mathematical Modelling**, 2017, **46**:554-571.
- [4] YUAN Jinlong, ZHANG Xu, ZHU Xi, *et al.* Modelling and pathway identification involving the transport mechanism of a complex metabolic system in batch culture [J]. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation**, 2014, **19**(6):2088-2103.
- [5] 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.
XIU Zhilong. Progress in the production of 1,3-PD by microorganism fermentation [J]. **Microbiology China**, 2000, **27**(4):300-302. (in Chinese)
- [6] ZHANG Yuduo, FENG Enmin, XIU Zhilong. Robust analysis of hybrid dynamical systems for 1,3-propanediol transport mechanisms in microbial continuous fermentation [J]. **Mathematical and Computer Modelling**, 2011, **54**(11):3164-3171.
- [7] GAO Kuikui, ZHANG Xu, FENG Enmin, *et al.* Sensitivity analysis and parameter identification of nonlinear hybrid systems for glycerol transport mechanisms in continuous culture [J]. **Journal of Theoretical Biology**, 2014, **347**:137-143.
- [8] LV Jiajia, PANG Liping, FENG Enmin. Asymptotical stability of a nonlinear non-differentiable dynamic system in microbial continuous cultures [J]. **Advances in Difference Equations**, 2017, **2017**: 256. <https://doi.org/10.1186/s13662-017-1288-X>.
- [9] GERDTS M, KUNKEL M. A nonsmooth Newton's method for discretized optimal control problems with state and control constraints [J]. **Journal of Industrial and Management Optimization**, 2008, **4**(2):247-270.
- [10] WANG L Y, GUI W H, TEO K L, *et al.* Time delayed optimal control problems with multiple characteristic time points: computation and industrial applications [J]. **Journal of Industrial and Management Optimization**, 2009, **5**(4):705-718.
- [11] YU Changjun, LI Bin, LOXTON R, *et al.* Optimal discrete-valued control computation [J]. **Journal of Global Optimization**, 2013, **56**:503-518.
- [12] LI Bin, TEO K L, LIM C C, *et al.* An optimal PID controller design for nonlinear constrained optimal control problems [J]. **Discrete and Continuous Dynamical Systems — Series B**, 2011, **16**: 1101-1117.
- [13] LOXTON R, TEO K L, REHBOCK V, *et al.* Optimal control problems with a continuous inequality constraint on the state and the control [J]. **Automatica**, 2009, **45**:2250-2257.
- [14] LOXTON R, TEO K L, REHBOCK V. Robust suboptimal control of nonlinear systems [J]. **Applied Mathematics and Computation**, 2011, **217**: 6566-6576.
- [15] REHBOCK V, TEO K L, JENNINGS L S. A computational procedure for suboptimal robust controls [J]. **Dynamics and Control**, 1992, **2**(4): 331-348.
- [16] FISHER M E, GRANTHAM W J, TEO K L. Neighbouring extremals for nonlinear systems with control constraints [J]. **Dynamics and Control**,

- 1995, **5**:225-240.
- [17] JIANG C, TEO K L, LOXTON R, et al. A neighboring extremal solution for an optimal switched impulsive control problem [J]. *Journal of Industrial and Management Optimization*, 2012, **8**: 591-609.
- [18] ZHOU Jingyang, TEO K L, ZHOU Di, et al. Nonlinear optimal feedback control for lunar module soft landing [J]. *Journal of Global Optimization*, 2012, **52**(2):211-227.
- [19] LOXTON R, TEO K L, REHBOCK V. Optimal control problems with multiple characteristic time points in the objective and constraints [J]. *Automatica*, 2008, **44**:2923-2929.
- [20] PONTRYAGIN L S. *The Mathematical Theory of Optimal Processes* [M]. New York: Gordan and Breach, 1986.
- [21] BURDEN R L, FAIRES J D. *Numerical Analysis* [M]. Boston: Brooks Cole, 2010.
- [22] LIN Q, LOXTON R, TEO K L, et al. Optimal feedback control for dynamic systems with state constraints: An exact penalty approach [J]. *Optimization Letters*, 2014, **8**(4):1535-1551.
- [23] GAO C X, WANG Z T, FENG E M, et al. Nonlinear dynamical systems of bio-dissimilation of glycerol to 1, 3-propanediol and their optimal controls [J]. *Journal of Industrial and Management Optimization*, 2005, **1**(3):377-388.
- [24] YU C, TEO K L, ZHANG L, et al. A new exact penalty function method for continuous inequality constrained optimization problems [J]. *Journal of Industrial and Management Optimization*, 2010, **6**: 895-910.
- [25] 修志龙, 曾安平, 安利佳. 甘油生物歧化过程动力学数学模拟和多稳态研究[J]. 大连理工大学学报, 2004, **40**(4):428-433.
- XIU Zhilong, ZENG Anping, AN Lijia. 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. (in Chinese)

Linear optimal feedback control in continuous culture of microbial fermentation

BEI Honghan, ZHANG Liwei*, SUN Jing

(School of Mathematical Sciences, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China)

Abstract: A linear optimal feedback control strategy for producing 1, 3-propanediol(1, 3-PD) via microbial continuous fermentation is studied. Choosing the dilution rate D and the concentration of glycerol C_{s0} in the input feed as the control variables, the linear feedback controller is established to maximize the yield of 1,3-PD. First, by introducing the model of this nonlinear dynamic system, the optimal problem is described and the linear optimal feedback control strategy is used. In order to solve this semi-finite optimal problem, an exact penalty method is used to simplify the problem. Then based on gradient optimization method, the solution of this simplified problem is obtained by a standard nonlinear optimization method, further more the solution of the original problem is obtained and the feedback control parameters are got. Because the linear feedback control strategy can achieve closed-loop control, the robustness makes the control effect.

Key words: continuous fermentation; nonlinear dynamic system; optimal feedback control; exact penalty method