

生化反应过程的多变量自校正控制 ——以重复流加青霉素发酵为例

叶开明 金沙 张嗣良 俞俊棠

(华东化工学院生化工程研究所, 上海 200237)

本文采用两阶离散MIMO(Multi Input Multi Output)动态模型描述生化反应过程的动态行为,并以青霉素重复流加发酵为例,借助于计算机在线检测系统,在40,000L大罐上进行参数辨识与多变量自校正控制仿真研究。结果表明:该控制策略能够克服噪声和过程不确定性影响,使发酵沿最优轨迹进行,实现跟踪优化控制。

关键词 青霉素重复流加发酵; 参数辨识; MIMO自校正控制; 建模; 生化反应器控制

发酵过程是产生菌在合适培养基与发酵条件下进行生长和合成抗生素的代谢活动。由于测量条件的苛刻,使过程的一些重要状态量如菌量、底物浓度和产物浓度等无法在线测定;同样微生物对环境多因子变化的敏感性以及本身遗传特性的变异使建立足够精确的机理型动力学模型十分困难。即使已有模型,其参数强烈依赖于菌种与培养基组分,很难作为控制模型而加以利用^[1],所以目前工业发酵过程的控制水平较低,基本上停留在对简单发酵条件如温度、压力、pH等因子的控制。实践表明,只有从过程动力学角度进行控制,才能实现发酵过程的优化,以提高或稳定抗生素的收率。解决该问题的前提是建立合适的过程动态模型,进行自适应控制,克服过程非线性与不确定性^[2,3]。本文运用计算机在线技术和随机控制理论,并结合发酵动力学分析,采用可在线检测的尾气CO₂释放速率(CER)与发酵液体积建立一个简单且有一定精度的离散MIMO动态模型,并用带遗忘因子的时序分析,克服发酵过程慢时变影响,得到一个较实用的过程动态方程。用于构造MIMO自校正

控制器,并在40,000L大罐上以重复流加青霉素发酵为例进行仿真研究,证明该方案是可行及可靠的。

发酵过程分析

发酵尤其是抗生素发酵其合成机理表现为初级与次级代谢的高度耦合,因此,对既定培养基与菌种,发酵条件的控制就是对中间代谢的控制。通过调节中间补料方式控制产生菌适当繁殖和保持产物较高合成速率。这意味着必须做到以下三点:

- (1) 确定最优控制性能指标和生长轨线;
- (2) 选择合适调节与控制变量;
- (3) 构造合适控制回路与控制策略。

研究表明:重复流加的抗生素发酵是一个非稳态过程,其生长和产物形成可用如下状态方程进行描述^[2]:

$$\frac{dx}{dt} = f[x(t), u(t)] \quad (1)$$

本文于1991年6月10日收到。

其中: $\vec{x}(t) = [x_1(t), \dots, x_n(t)]^T$

$\vec{u}(t) = [u_1(t), \dots, u_m(t)]^T$

$\vec{f} = [f_1, \dots, f_n]^T$

在一般情况下, 式(1)是一个高度非线性微分方程组, 解析求解过程优化条件是困难的。因此, 本文采用实际发酵中的高产生长轨线作为过程控制最优轨线, 定义如下控制性能指标:

$$J = E\{H(\vec{X}(k) - \vec{X}_{o,p}(k))\} \rightarrow \text{Min} \quad (2)$$

约束条件: $\left. \frac{d\vec{x}(t)}{dt} \right|_{t=k} =$

$$\vec{f}[\vec{x}(k), \vec{u}(k)] \quad (3)$$

据式(2)(3)设计出的控制器具有跟踪优化的特点。

Leigh^[2]曾指出发酵过程最关键的状态量是菌量。由于菌量不可在线检测, 必须寻找另一个可替代过程变量以实现过程的在线实时控制。

我们曾在40吨的工业大罐上进行青霉素重复流加发酵动力学研究, 发现排气CO₂速率与菌体生长具有类似规律, 如图1所示。其原理可以从Cooney化学计量反应式中得到解释^[4]。

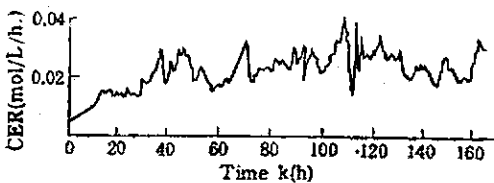


图1 不同发酵时期的二氧化碳排放速率变化曲线
Fig.1 Typical carbon dioxide evacuation rate curve of the fed-batch penicillin fermentation

在发酵早期, CER(Carbon Dioxide Evacuation Rate)上升较快。因为产生菌在快速生长期, 生理代谢旺盛, 消耗大

量碳氮源并且释放出大量CO₂。到了中期, CER曲线较平坦, 表明发酵进入过渡期, 此时, 菌体生长缓慢, 生理代谢稳定, 所以排出CO₂量基本上维持在一个水平上。稍后CER曲线又开始上升且上下波动, 表明发酵进入产物大量形成期, 排出CO₂量既有菌体生长代谢所致又由合成代谢引起。由此可见CER能够反映产生菌的生理代谢活动, 较鲜明地刻划了过程的动力学特征, 可代替菌量进行过程控制。

重复流加青霉素发酵MIMO

离散动态模型

(一)模型结构

从重复流加青霉素发酵动力学模型(5)可以看到, 它是一个多输入多输出系统。为简化问题且综合参数在线检测与工业实际控制的需要采用CER和发酵液体积V为被控变量, 糖流加速率F与糖在总补料中所占份额S_f为调节变量, 构成过程动态模型。事实上对S_f的调节就是对各种营养成分配比的调节。

由于发酵过程是一个缓慢的生化反应过程, 可假定为弱平稳随机过程, 其输入输出数据可用ARMAX模型系统进行时序分析^[6]。构造过程动态模型为:

$$A_1(Z^{-1})y_1(k) = B_1(Z^{-1})Z^{-d}u_1(k) + c_1(k)Z^{-d}u_2(k) + \sigma_1 D_1(Z^{-1})e_1(k) \quad (4)$$

$$A_2(Z^{-1})y_2(k) = B_2(Z^{-1})Z^{-d}u_2(k) + \sigma_2 D_2(Z^{-1})e_2(k) \quad (5)$$

其中: $u_1 = F$ $y_1 = CER$

$$u_2 = \frac{F}{s_f} \quad y_2 = V$$

在上述模型中采用F/s_f替代S_f是为了简化模型的结构形式, 便于参数辨识与

自适应控制器构造。式(4)(5)中：

$$\begin{aligned} A_1(Z^{-1}) &= 1 + a_{1,1}Z^{-1} + \dots + a_{1,n}Z^{-n} \\ B_1(Z^{-1}) &= b_{1,0} + b_{1,1}Z^{-1} + \dots + b_{1,m}Z^{-m} \\ C_1(Z^{-1}) &= c_{1,0} + c_{1,1}Z^{-1} + \dots + c_{1,l}Z^{-l} \\ D_1(Z^{-1}) &= 1 + d_{1,0}Z^{-1} + \dots + d_{1,i}Z^{-i} \\ A_2(Z^{-1}) &= 1 + a_{2,1}Z^{-1} + \dots + a_{2,p}Z^{-p} \\ B_2(Z^{-1}) &= b_{2,0} + b_{2,1}Z^{-1} + \dots + b_{2,p}Z^{-p} \\ D_2(Z^{-1}) &= 1 + d_{2,1}Z^{-1} + \dots + d_{2,q}Z^{-q} \\ y(k) \cdot Z^{-1} &= y(k-1), \\ u(k) \cdot Z^{-1} &= u(k-1) \end{aligned}$$

n, m, l, i, j, p, q 是过程阶数, σ_1, σ_2 是扰动强度, 为过程所受各种噪声线性迭加的结果。 $\{e_1(k)\}, \{e_2(k)\}$ 是白噪声序列。

$$\text{若记: } \vec{A}(Z^{-1}) = \begin{bmatrix} A_1(Z^{-1}), & 0 \\ 0, & A_2(Z^{-1}) \end{bmatrix}$$

$$\vec{B}(Z^{-1}) = \begin{bmatrix} B_1(Z^{-1})Z^{-d_1}, & C_1(Z^{-1})Z^{-d_2} \\ 0, & B_2(Z^{-1})Z^{-d_3} \end{bmatrix}$$

$$\vec{D}(Z^{-1}) = \begin{bmatrix} \sigma_1 \cdot D_1(Z^{-1}), & 0 \\ 0, & \sigma_2 \cdot D_2(Z^{-1}) \end{bmatrix}$$

$$\vec{Y}(k) = [y_1(k), y_2(k)]^T$$

$$\vec{u}(k) = [u_1(k), u_2(k)]^T$$

$$\vec{E}(k) = [e_1(k), e_2(k)]^T$$

则可得过程向量形式的离散动态模型为：

$$\begin{aligned} \vec{A}(Z^{-1}) \cdot \vec{Y}(k) &= \vec{B}'(Z^{-1}) \cdot \vec{u}(k) \\ &+ \vec{D}(Z^{-1}) \cdot \vec{E}(k) \end{aligned} \quad (6)$$

(二) 模型在线辨识

由于发酵动态特性的不确定性与慢时变性, 模型(6)必须在线辨识, 以克服过程动态行为的漂移。考虑到过程扰动先验知识的缺乏, 本文采用在线递推最小二乘法而非 Kalman 滤波法进行模型参数在线辨识。为消除历史数据对当前估计精度的影响, 在辨识器中引入遗忘因子, 使辨识结果始终基于当前过程输入输出数据时序分析。

研究表明重复流加青霉素发酵仅存在惯性滞后, 即: $d_1 = d_2 = d_3 = d = 1$, 1 表示一个采样周期。重写模型(6)为:

$$\begin{aligned} \vec{A}(Z^{-1}) \cdot \vec{Y}(k) &= \vec{B}(Z^{-1}) \cdot Z^{-1} \cdot \vec{u}(k) \\ &+ \vec{D}(Z^{-1}) \cdot \vec{E}(k) \end{aligned} \quad (7)$$

$$\text{其中: } \vec{B}(Z^{-1}) = \begin{bmatrix} B_1(Z^{-1}), & C_1(Z^{-1}) \\ 0, & B_2(Z^{-1}) \end{bmatrix}$$

又定义待辨识参数向量 $\vec{\theta}$ 为:

$$\vec{\theta} = [a_{1,1}, \dots, a_{1,n}, b_{1,0}, \dots, b_{1,m}, c_{1,0}, \dots, c_{1,l}, a_{2,1}, \dots, a_{2,p}, b_{2,0}, \dots, b_{2,p}]^T$$

$$\begin{aligned} \vec{X}_k &= [-y_1(k), \dots, -y_1(k-n+1), \\ &u_1(k-1), \dots, u_1(k-m-1), u_2(k-1), \\ &\dots, u_2(k-p-1)] \end{aligned}$$

因此, 参数辨识器可构造如下^[7]:

$$\begin{aligned} \vec{\theta}(k+1) &= \vec{\theta}(k) + \vec{p}(k) \cdot \vec{x}_k^T \cdot (\lambda + \\ &\vec{x}_k \cdot \vec{p}(k) \cdot \vec{x}_k^T)^{-1} \cdot [\vec{Y}(k+1) - \vec{x}_k \cdot \vec{\theta}(k)] \end{aligned} \quad (8)$$

$$\begin{aligned} \vec{p}(k+1) &= \frac{1}{\lambda} \cdot [\vec{p}(k) - \vec{p}(k) \cdot \vec{x}_k^T (\lambda + \\ &\vec{x}_k \cdot \vec{p}(k) \cdot \vec{x}_k^T)^{-1} \cdot \vec{x}_k \cdot \vec{p}(k)] \end{aligned} \quad (9)$$

λ 为遗忘因子, 过程时变性越强, λ 越小; 过小则影响辨识精度。本文凭经验取 $\lambda = 0.98$ 。

$\vec{p}(k)$ 为估计协方差阵, 反映了辨识精度, 由于对过程动态行为缺乏足够的先验知识, 在辨识初期取: ^[5]

$$\vec{p}(0) = \alpha \cdot \vec{I}; \quad \vec{\theta}(0) = [1, 1, \dots, 1]^T;$$

$\alpha = 10^8$ (无穷大值); \vec{I} 为单位阵。

根据参数辨识理论, 按(8)、(9)构成的动态模型辨识器在估计协方差阵 $\vec{p}(k)$ 的作用下, 将模型预报值与测定值进行比较, 并作出补偿与修正, 虽然在辨识初期, 两者可能有较大差距, 但仅需经过有限步递推, 辨识器就依概率一致收敛。即使在过程动态行为发生漂移时, 仍能以

较高精度跟踪过程输出。正是利用这一参数辨识的自适应特点,过程的自适应跟踪控制方式才成为可能。

(三) 发酵过程的MIMO自校正控制

因为重复流加青霉素发酵为一步滞后,所以采用一步预测法进行过程输出预报。过程输出一步预测为:

$$\vec{Y}(k+1) = \vec{A}^{-1}(Z^{-1}) \cdot \vec{B}(Z^{-1}) \cdot \vec{u}(k) + \vec{A}^{-1}(Z^{-1}) \cdot \vec{D}(Z^{-1}) \cdot \vec{E}(k+1) \quad (10)$$

$$\text{若令: } \vec{A}^{-1}(Z^{-1}) \cdot \vec{D}(Z^{-1}) = \vec{F}(Z^{-1}) + \vec{A}^{-1}(Z^{-1}) \cdot \vec{G}(Z^{-1}) \cdot Z^{-1} \quad (11)$$

$$\text{其中: } \vec{F}(Z^{-1}) = \begin{bmatrix} F_1(Z^{-1}), 0 \\ 0, F_2(Z^{-1}) \end{bmatrix}$$

$$\vec{G}(Z^{-1}) = \begin{bmatrix} G_1(Z^{-1}), 0 \\ 0, G_2(Z^{-1}) \end{bmatrix}$$

$$F_1(Z^{-1}) = 1; F_2(Z^{-1}) = 1$$

$$G_1(Z^{-1}) = g_{1,0} + \dots + g_{1,n-1} \cdot Z^{-n+1}$$

$$G_2(Z^{-1}) = g_{2,0} + \dots + g_{2,j-1} \cdot Z^{-j+1}$$

$$\text{则: } \vec{Y}(k+1) = \vec{G}(Z^{-1}) \cdot \vec{D}^{-1}(Z^{-1}) \cdot$$

$$\vec{Y}(k) + \vec{F}(Z^{-1}) \cdot \vec{D}^{-1}(Z^{-1}) \cdot \vec{B}(Z^{-1}) \cdot \vec{u}(k) + \vec{F}(Z^{-1}) \cdot \vec{E}(k+1) \quad (12)$$

因此,一步最优线性预测为:

$$\vec{Y}(k+1/k) = \vec{G}(Z^{-1}) \cdot \vec{D}^{-1}(Z^{-1}) \cdot$$

$$\vec{Y}(k) + \vec{F}(Z^{-1}) \cdot \vec{D}^{-1}(Z^{-1}) \cdot$$

$$\vec{B}(Z^{-1}) \cdot \vec{u}(k) \quad (13)$$

从(13)可以看到,只要在线采集到当前时刻过程输入输出数据,就可预测下一时刻过程输出,其误差为当前时刻与下一时刻之间不可测不可控噪声总和。

根据预测值与最优轨线的对比,就可决定当前最佳控制动作。考虑到菌体生长不可逆及采样离散化可能导致的非最小相位问题,本文采用谨慎控制的思想定义MIMO自校正控制器性能指标。

$$\vec{J} = E\{(\vec{P}(Z^{-1}) \cdot \vec{Y}(k+1) - \vec{R}(Z^{-1}) \cdot$$

$$\vec{Y}_{o.p.}(k+1))^2 + (\vec{\theta}'(Z^{-1}) \cdot \vec{u}(k))^2\} \quad (14)$$

$$\text{其中, } \vec{P}(Z^{-1}) = \begin{bmatrix} P_1(Z^{-1}), 0 \\ 0, P_2(Z^{-1}) \end{bmatrix},$$

$$\vec{R}(Z^{-1}) = \begin{bmatrix} R_1(Z^{-1}), 0 \\ 0, R_2(Z^{-1}) \end{bmatrix}$$

$$\vec{\theta}'(Z^{-1}) = \begin{bmatrix} \theta'_1(Z^{-1}), 0 \\ 0, \theta'_2(Z^{-1}) \end{bmatrix}$$

$$\vec{Y}_{o.p.}(k+1) = [y_{1.o.p.}(k+1), y_{2.o.p.}(k+1)]^T$$

$$\vec{J} = [J_1, J_2]^T$$

$P_1, R_1, P_2, R_2, \theta'_1, \theta'_2$ 是阶数不超过过程阶数的关于 Z^{-1} 的多项式,其作用在于对控制动作限幅防止超调,使控制器以一种较谨慎的方式进行工作。

满足式(14)的当前最佳控制动作可通过随机求导得到:

$$\frac{\partial J_1}{\partial u_1} \Big|_{u_1 = u_1^*} = 0 \quad (15)$$

$$\frac{\partial J_2}{\partial u_2} \Big|_{u_2 = u_2^*} = 0 \quad (16)$$

由此得:

$$u_1^*(k) = - \frac{M_1(Z^{-1}) \cdot y_1(k) + N_2(Z^{-1}) \cdot u_2(k) + H_1(Z^{-1}) \cdot y_{1.o.p.}(k+1)}{N_1(Z^{-1})} \quad (17)$$

$$u_2^*(k) = - \frac{M_2(Z^{-1}) \cdot y_2(k) + H_2(Z^{-1}) \cdot y_{2.o.p.}(k+1)}{N_2(Z^{-1})} \quad (18)$$

其中:

$$M_1(Z^{-1}) = P_1(Z^{-1})G_1(Z^{-1}) \quad (19)$$

$$N_1(Z^{-1}) = P_1(Z^{-1})E_1(Z^{-1}) +$$

$$D_1(Z^{-1})Q_1(Z^{-1}) \quad (20)$$

$$N_2(Z^{-1}) = P_1(Z^{-1})E_2(Z^{-1}) \quad (21)$$

$$H_1(Z^{-1}) = -D_1(Z^{-1})R_1(Z^{-1}) \quad (22)$$

$$E_1(Z^{-1}) = B_1(Z^{-1})F_1(Z^{-1}) \quad (23)$$

$$E_2(Z^{-1}) = C_1(Z^{-1})F_1(Z^{-1}) \quad (24)$$

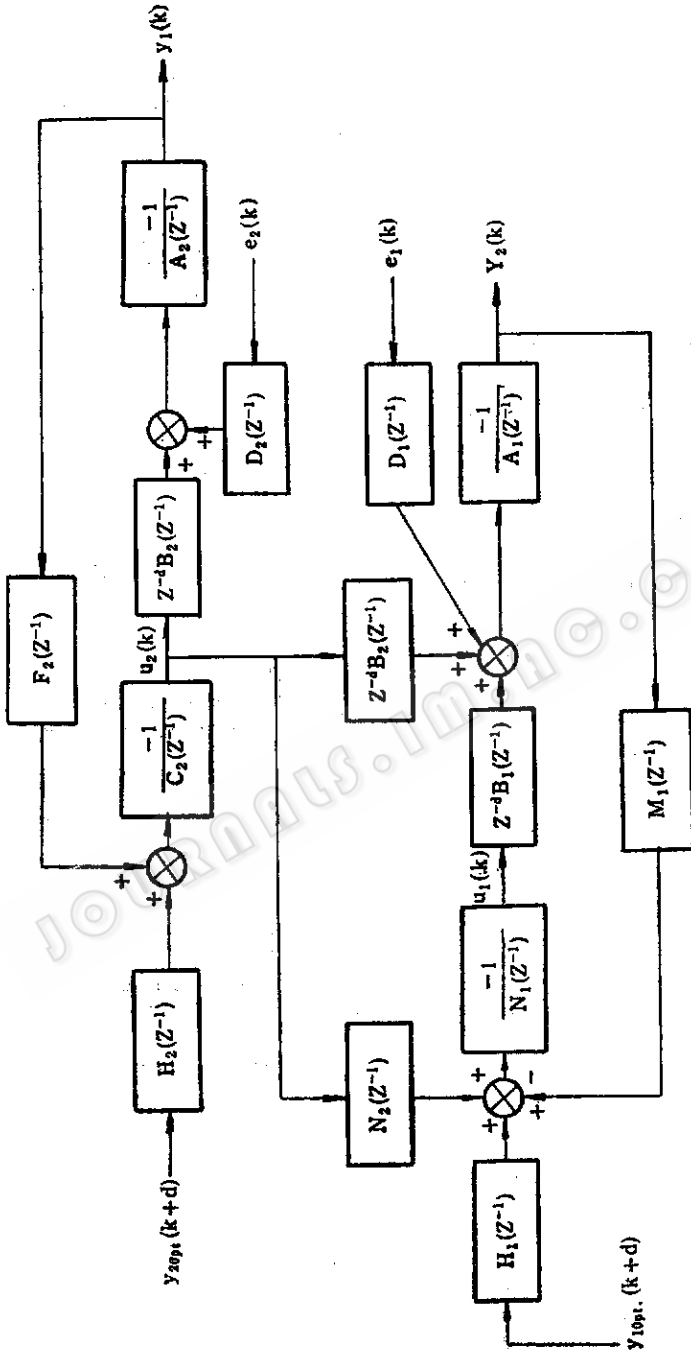


图2 半连续发酵的MIMO自适应控制闭环结构
Fig.2 Diagram of the closed multivariable self-tuning control loop for the fed-batch penicillin fermentation

$$M_2(Z^{-1}) = P_2(Z^{-1})G_2(Z^{-1}) \quad (25)$$

$$N_3(Z^{-1}) = P_2(Z^{-1})E_3(Z^{-1}) + D_2(Z^{-1})Q_2(Z^{-1}) \quad (26)$$

$$H_2(Z^{-1}) = -D_2(Z^{-1})R_2(Z^{-1}) \quad (27)$$

$$E_3(Z^{-1}) = B_2(Z^{-1})F_2(Z^{-1}) \quad (28)$$

$$Q_1(Z^{-1}) = (q'_{1,0}/b_{1,0})Q'_1(Z^{-1}) \quad (29)$$

$$Q_2(Z^{-1}) = (q'_{2,0}/b_{2,0})Q'_2(Z^{-1}) \quad (30)$$

$b_{1,0}, b_{2,0}$ ——分别是 $B_1(Z^{-1})、B_2(Z^{-1})$ 的首项系数

$q_{1,0}, q_{2,0}$ ——分别是 $Q'_1(Z^{-1})、Q'_2(Z^{-1})$ 的

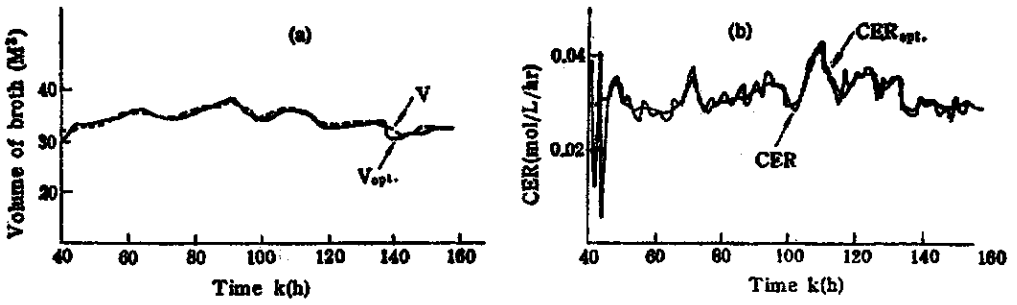


图3 仿真结果：发酵液体积与二氧化碳释放速率在过程受到噪声扰动时自适应控制
 $\sigma_1 = 0.001$ $\sigma_2 = 0.17$

Fig.3 Simulation: the self-tuning control of the volume of the broth and carbon dioxide evacuation rate in the presence of disturbances.

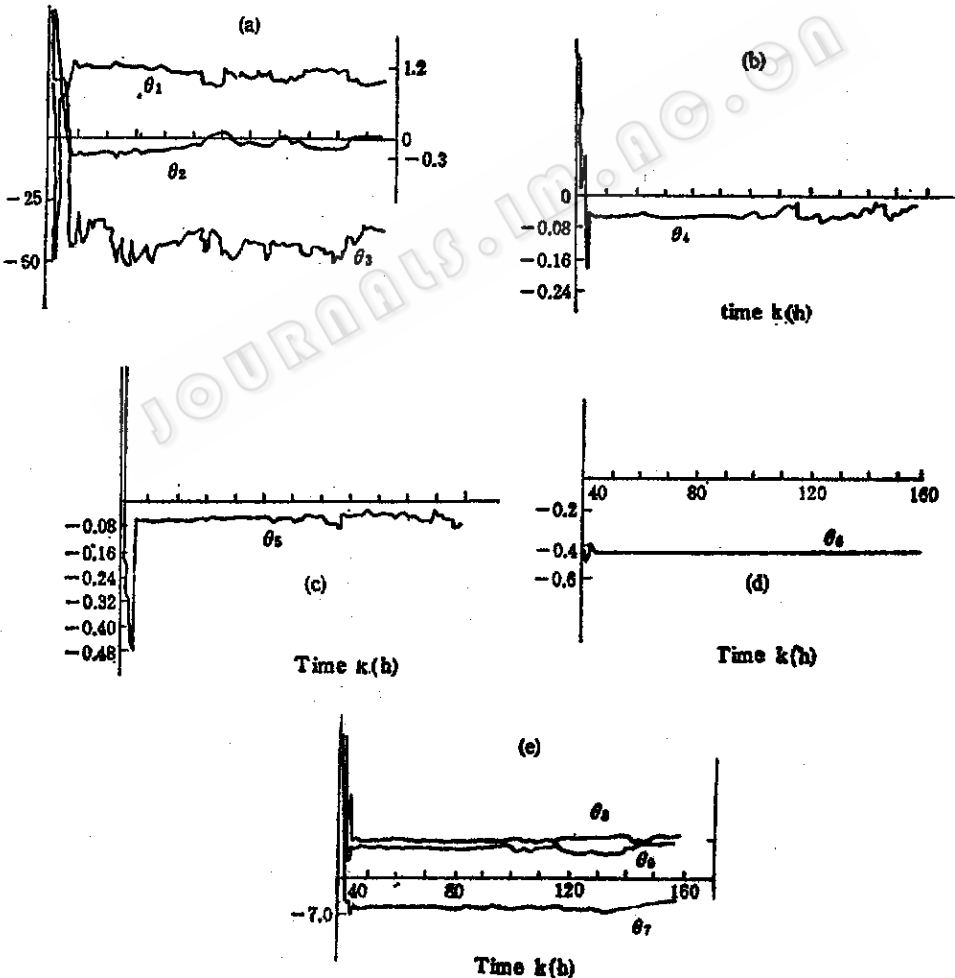


图4 MIMO自适应控制器参数变化轨迹

Fig.4 The locus of the parameters of MIMO self-tuning controller.

首项系数

控制器的结构如图 2 所示。控制回路稳定性由下列特征方程根的分布决定。

$$\vec{P}(Z^{-1}) \cdot \vec{B}(Z^{-1}) + \vec{\theta}(Z^{-1}) \cdot \vec{A}(Z^{-1}) = 0 \quad (31)$$

正确选择 \vec{P} 、 $\vec{\theta}$ 阵, 能保证根分布在 Z 平面的单位圆内, 保证自校正控制器稳定运行。

实验与仿真研究

本文采用一套配备计算机监控与采样系统对 40 吨工业大罐上的重复流加青霉素发酵进行过程参数检测、动态测试、系统辨识与自适应控制研究。结果得到如下形式的过程动态方程:

$$y_1(k) + a_1 y_1(k-1) + a_2 y_1(k-2) = b_0 u_1(k-1) + b_1 u_1(k-2) + c_0 u_2(k-1) + c_1 u_2(k-2) + c_2 u_2(k-2) + e_1(k) \quad (32)$$

$$y_2(k) + a_1 y_2(k-1) + a_2 y_2(k-2) = \beta_0 u_2(k-1) + \beta_1 u_2(k-2) + e_2(k) \quad (33)$$

其中 $\{e_1(k)\} \in N(0, \sigma_1^2)$ $\sigma_1 = 0.001$

$\{e_2(k)\} \in N(0, \sigma_2^2)$ $\sigma_2 = 0.17$

辨识结果表明, 虽然青霉素发酵动态特性非常复杂, 其动态行为仍可用式 (32)、(33) 那样的简单 MIMO 离散方程表

示, 只不过其模型参数需在线辨识且在各种扰动影响下发生随机漂移, 这就大大简化了控制回路与控制器的设计。

图 3 给出了对工业装置的仿真结果, 可见自校正控制器能够克服扰动的影响, 按最优轨线控制发酵。

图 4 显示了参数在线辨识结果, 可见控制器能通过调整参数克服过程动态漂移以保证控制质量, 其参数辨识的收敛仅需几个采样周期, 保证了控制器的有效工作, 同时也表明该控制器是稳定的。MIMO 适应控制器这种对过程动态特性的适应性能力是常规 PID 调节所不具备的, 尤为适合于非线性、慢时变严重的生化反应器控制。

符号说明

$a_1, a_2, b_0, b_1, b_2, c_0, c_1, c_2$ 待辨识参数

f 状态函数

k 采样时刻

t 时间

u 输入变量

x 状态变量

y 输出变量

$E(\cdot)$ 数学期望值

H 损失函数

J 性能指标

$a_1, a_2, \beta_0, \beta_1$ 待辨识参数

$\theta_1, \dots, \theta_2$ 控制器参数

σ_1, σ_2 均方差

$N(0, \sigma_1^2), N(0, \sigma_2^2)$ 零均值高斯白噪声

opt.(下标) 最优值

参 考 文 献

- [1] Chaeaway, T. G. and Stephanopoulos, G.: *Biotechnol. Bioeng.*, 34:647, 1989.
- [2] Leigh, J. R.: "Modelling and Control of Fermentation Process", Peter Peregrinus Ltd. London, UK, 1987.
- [3] Ronard, P. et al.: *Biotechnol. Bioeng.*, 31:287, 1988.
- [4] Cooney, C. L.: *Proc. Biochem.*, 5:31, 1979.
- [5] Montague, G. A. et al.: *The Canadian J. Chem. Eng.*, 64:567, 1986.
- [6] Stephanopoulos, G.: "Chemical Process Control An Introduction To Theory And Practice.", Prentice-Hall Inc. Englewood Cliffs, New York, 1984.
- [7] Goodwin, G. C. and Sin K.S.: "Adaptive Filtering, Predicting and Control". Prentice-hall, Inc. Englewood Cliffs, New Jersey, 1984.

A Feasibility Study of Multivariable Self-tuning Control for Biochemical Processes—Fed-Batch Penicillin Fermentation

Ye Kaiming, Jin Sha, Zhang Siliang, Yu Juntang

(Research Institute of Biochemical Engineering, East China University of Chemical Technology, Shanghai 200237)

A second-order discrete MIMO (Mult Input Mult Output) model matching the industrial data is presented in this paper. With this model system identification and MIMO adaptive control of fed-batch penicillin fermentation is studied by means of one set of computer on-line sampling and measuring system. It is shown that the process can be controlled to a reference optimization trajectory by adaptive control law. This MIMO adaptive controller for fed-batch penicillin fermentation is more simple and easy to be put into operation.

Key words Fed-batch penicillin fermentation; parameters identification; MIMO self-tuning control; modelling; bioreactor control