

分批发酵动力学模型参数的估算

方柏山 林金清

(华侨大学化工与生化工程系, 泉州)

本文基于通用的发酵动力学数学模型, 导出了用于描述分批发酵特征的解析解。借助于由FORTRAN-77编写的POWELL优化算法, 以赖氨酸分批发酵为例^[5], 一举估算出该解析解中所有的发酵动力学参数: μ_{max} 、 K_s 、 α 、 β 、 Y_G 、 Y_p 及 m 。结果表明: (1) 用模型所得到的计算值与实测值具有较好的一致性; (2) 赖氨酸合成速度取决于微生物的生长速度及浓度。

关键词 发酵动力学; 参数估算; POWELL优化法

发酵动力学是研究发酵过程中诸如菌体浓度, 底物浓度和产物浓度等状态变量随时间或稀释度变化的规律及其与控制变量(温度、pH等)之间的关系。发酵动力学的研究, 可以为发酵过程的优化控制, 小罐试验数据的放大, 以及从分批发酵过渡到补料分批发酵, 重复补料分批发酵和连续发酵提供理论基础, 因此有关这方面的研究日益受到国内外生化工程学者的重视。

发酵动力学模型一般是由三个部分组成, 即: 1) 微生物生长动力学模型; 2) 底物消耗动力学模型; 3) 产物生成动力学模型。目前用的最为广泛、形式较为简单的微生物生长动力学模型仍然是 J. Monod (1949) 提出的经验模型^[1]

即:

$$\frac{dx}{dt} = \mu_{max} \frac{Sx}{K_s + S} \quad (1)$$

式中,

$\frac{dx}{dt}$: 微生物生产速度

μ_{max} : 微生物的最大比生长速度

x, s : 微生物浓度和限制底物浓度

K_s : Monod饱和常数

产物形成动力学模型较为通用的是由Luedeking和Piret (1959) 描述乳酸发酵所提出的数学表达式^[2]:

$$\frac{dP}{dt} = \alpha \frac{dx}{dt} + \beta x \quad (2)$$

式中,

$\frac{dP}{dt}$: 产物生成速度

α, β : 动力学模型参数, 常数

当 $\alpha \neq 0, \beta = 0$ 时, 式(2)称为生长关联型; 当 $\alpha = 0, \beta \neq 0$ 时, 称为非生产关联型; 而当 $\alpha \neq 0, \beta \neq 0$ 时, 则称为混合型。常用的底物消耗动力学模型是基于发酵过程中底物消耗的物料平衡而建立的方程式。就分批发酵而言, 其一般形式为:

$$\left(-\frac{ds}{dt}\right)_{i,1,1} = \left(-\frac{ds}{dt}\right)_G + \left(-\frac{ds}{dt}\right)_m + \left(-\frac{ds}{dt}\right)_n$$

或 $-\frac{ds}{dt} = \frac{1}{Y_G} \frac{dx}{dt} + mx$

$$+ \frac{1}{Y_p} \frac{dp}{dt} \quad (3)$$

本文于1991年9月28日收到。

这里,

$-\frac{ds}{dt}$: 限制底物的总消耗速度

m : 底物用于维持微生物生命活动所需要的最大消耗比速率 (简称维持系数)

Y_G : 最大的微生物生长得率

Y_p : 最大的产物生成得率

式(1)~(3)中共有 μ_{max} 、 K_s 、 a 、 β 、 Y_G 、 Y_p 和 m 等七个参数都是温度、pH 等因素的函数。若能用分批发酵的状态变量 $x(t)$ 、 $s(t)$ 和 $p(t)$ 由较为适用的式(1)~(3)一举估算这七个参数, 对于发酵体系的动力学研究必将具有较为普遍的应用价值和指导意义。式(1)~(3)系多元非线性微分方程组, 若能求得其解析的数学模型, 对于简化参数的估算和提高参数估算的精度具有积极的作用。这便是本文力求解决的问题。

数 学 模 型

式(1)~(3)的解析解就是 $x-t$ 、 $s-t$ 及 $p-t$ 的函数关系式。只要能够获得 $s-x$ 、 $s-p$ 及 $s-t$ 的数学模型, 这个问题便得到解决。以下便是我们建立的有关的数学模型。

$$X = A(B \ln \frac{S+B}{S_0+B} + S_0 - S) + x_0 \quad (4)$$

$$\approx (a_1 s^2 + a_2 s + a_3) / (s + a_4) \quad (5)$$

$$p = c(D \ln \frac{S+B}{S_0+B} + S_0 - S) + p_0 \quad (6)$$

$$t = b_1 \ln(S + b_2) + b_3 \ln[-(S^2 + b_4 S + b_5)] + b_6 \ln\left(-\frac{S + b_7}{S + b_8}\right)$$

$$+ b_9 \quad (7)$$

式中,

$$A = \mu_{max} / a_0 \Leftrightarrow (Y_{x/s})_{\mu = \mu_{max}}$$

$$B = (\beta / Y_p + m_s) K_s / a_0$$

$$C = b_0 / a_0 \Leftrightarrow (Y_{p/s})_{\mu = \mu_{max}}$$

$$D = B - K_s \beta / b_0$$

$$a_0 = \mu_{max} / Y_G + m_s + (a \mu_{max} + \beta) /$$

$$Y_p \Leftrightarrow \left(\frac{ds}{x dt}\right)_{\mu = \mu_{max}}$$

$$b_0 = a \mu_{max} + \beta \Leftrightarrow (dp / x dt)_{\mu = \mu_{max}}$$

$$a_1 = -A$$

$$a_2 = x_0$$

$$a_3 = AS_0^2 + a_4 x_0$$

$$a_4 = S_0 + 2B$$

$$a_5 = a_4 + K_s$$

$$a_6 = a_4 K_s$$

$$a_7 = 1 + a_0$$

$$a_8 = (a_6 + a_0 b_5) / B$$

$$a_9 = (a_5 - B - a_6 / B) / (B - b_4 + b_5 / B)$$

$$a_{10} = (b_4^2 - 4b_5)^{1/2}$$

$$b_1 = -a_0 / a_0$$

$$b_2 = -B$$

$$b_3 = -a_7 / (2a_0)$$

$$b_4 = a_2 / a_1$$

$$b_5 = a_3 / a_1$$

$$b_6 = (b_4 a_7 - 2a_8) / (2a_0 a_{10})$$

$$b_7 = (b_4 + a_{10}) / 2$$

$$b_8 = (b_4 - a_{10}) / 2$$

$$b_9 = -b_1 \ln(S_0 + b_2)$$

$$-b_3 \ln[-(S_0^2 + b_4 S + b_5)]$$

$$-b_6 \ln[-(S_0 + b_7) /$$

$$(S_0 + b_8)]$$

参 数 估 算

由式(4)~(7)可见, $x-s$ 、 $s-t$ 、 $s-p$ 的函数式均系对数方程。这三个方程

所涉及的参数 $A, B, C, D, a_0 - a_{10}, b_0 - b_9$ 分别是前述七个动力学参数中的某些参数的函数。欲由分批发酵过程中所测得的 $s(t), p(t)$ 及 $x(t)$ 数据确定动力学参数的值, 非试差不可。

由于所涉及的模型是多元非线性方程组, 为了得到较好的估算结果, 我们制定了一套估算方法。着眼于全局最优, 我们确定了如下的目标函数:

$$f = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m (\lambda_j y_{ij})^2$$

式中: y_{ij} 表示变量 S, X 及 P 在不同的时刻所得到的实验值与计算值的离差; λ_j 系加权因子, 通过选定不同的 λ_j 值, 可以调整各变量的离差平方和在总目标函数值中的权重, 以达到全局最优。如本文所述的算例中, 我们取 $\lambda_s = 1, \lambda_x = 4, \lambda_p = 7$ 。由于待估算参数较多, 我们选用了允许待估算参数高达 20 个的 POWELL 法^[4]。为了检验所建立的数学模型及所提出的参数估算方法, 我们以一套类似于 Nakangama(1972) 所发表的用 *lorynebacterium glutamicum* 发酵生产赖氨酸的分批发酵数据^[6](见表 1) 为例, 用 FORTRAN 语言, 在 IBM-PC/xt 计算机上进行参数估算。所得到的参数分别为: $\mu_{max} = 0.0217$ (h^{-1}); $K_s = 19.6$ (g/l); $m = 0.0921$ (h^{-1}); $\alpha = 1.66$ ($g \cdot \text{lysine} / g \cdot \text{cell}$); $\beta = 0.0143$ (h^{-1}); $Y_c = 0.428$ ($g \cdot \text{cell} / g \cdot \text{sugar}$); $Y_p = 0.983$ ($g \cdot \text{lysine} / g \cdot \text{sugar}$)。此外可算得: $A = 0.112$ ($g \cdot \text{cell} / g \cdot \text{sugar}$); $c = 0.259$ ($g \cdot \text{lysine} / g \cdot \text{sugar}$); $a_0 = 0.194$ (h^{-1}); $b_0 = 0.0503$ (h^{-1})。计算结果见表 1。

表 1 表明, 除了少数几个点的计算值与实验值的相对误差较大外, 绝大多数点的相对误差都小于 10%, 吻合较好。

表 1 赖氨酸分批发酵的实验值与计算值

Table 1 The experimental and calculated value of lysin batch fermentation

t (h)	X(g/L)		S(g/L)		P(g/L)	
	Expe- rimental value	Calcu- lated value	Expe- rimental value	Calc- ulat- ed value	Expe- rimental value	Calc- ulat- ed value
0	10.0	10.1	200	208	0	0
10	12.2	12.3	192	187	0.83	5.26
20	15.6	15.0	180	162	9.17	11.6
30	20.0	18.1	133	132	16.7	19.2
40	23.9	21.8	104	95.7	29.6	28.2
50	25.7	25.9	55.4	53.7	40.6	38.4
60	26.1	28.5	22.2	24.0	43.9	45.2

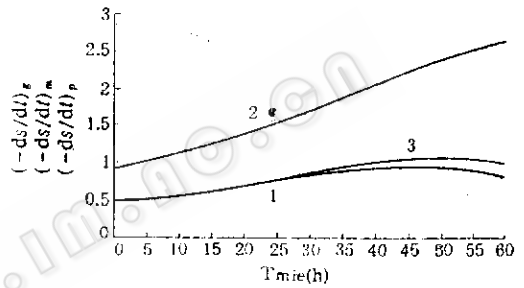


图 1 底物消耗分配曲线 (I)
Fig.1 The distribution curve of substrate consumption (I)

1. $(-\frac{ds}{dt})_g$
2. $(-\frac{ds}{dt})_m$
3. $(-\frac{ds}{dt})_t$

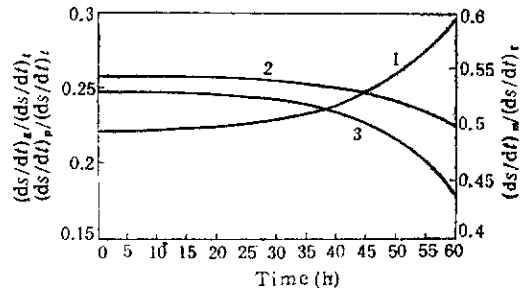


图 2 底物消耗分配曲线 (II)
Fig.2 The distribution curve of substrate consumption (II)

1. $(\frac{ds}{dt})_m / (\frac{ds}{dt})_t$
2. $(\frac{ds}{dt})_g / (\frac{ds}{dt})_t$
3. $(\frac{ds}{dt})_g / (\frac{ds}{dt})_m$

图1和图2分别表明 $(-\frac{ds}{dt})_c$ 和 $(-\frac{ds}{dt})_m$ 随时间变化都存在着极大值; $(-\frac{ds}{dt})_c / ((-\frac{ds}{dt})_{t_{opt,c}})$ 和 $(-\frac{ds}{dt})_m / ((-\frac{ds}{dt})_{t_{opt,m}})$ 随时间单调递降, 而 $(-\frac{ds}{dt})_c / ((-\frac{ds}{dt})_{t_{opt,c}})$ 随时间单调递增。

讨 论

在建立X-S关系式(4)时, 曾得到一个近似的关系式式(5)。经估算实例验证, (5)式的计算值与(4)式的计算值的非常相近, 结果如下:

Experimental value	X (g/h)	
	Calculated value eq.(4)	Calculated value eq.(5)
10.0	10.1	10.1
12.2	12.3	12.3
15.5	15.0	15.0
20.0	18.1	18.1
23.9	21.8	21.8
25.7	25.9	26.0
26.1	28.5	28.9

由所得到的参数可用以分析发酵过程中底物消耗随时间的变化规律及在不同阶段的分配情况。

由所得到的 α 和 β 值可用于分析发酵过程中产物形成动力学的模型, 就本例而言, 在整个发酵过程中, αdx 与 βx 的数值

量级相当, 如图3所示, 因此可认为本例中赖氨酸形成动力学属混合型。

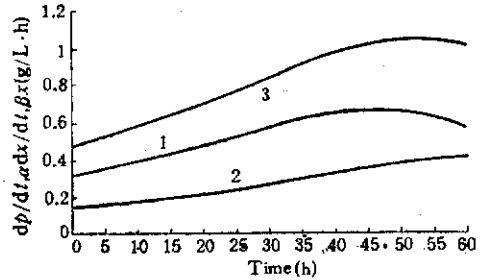


图3 dp/dt, $\alpha dx/dt$ 和 βx 的时间曲线

Fig.3 The time curve of dp/dt , $\alpha dx/dt$ and βx

1. $\alpha dx/dt$ 2. βx 3. dp/dt

符号说明

- A: 复合参数(g/g), 相当于 $Y_{x/s} |_{\mu = \mu_{max}}$
- a_0 : 复合参数(h^{-1}), 相当于 $\frac{ds}{xdt} |_{\mu = \mu_{max}}$
- $a_1 - a_{10}$: 复合参数
- B: 复合参数
- b_0 : 复合参数 (h^{-1}), 相当于 $\frac{dp}{xdt} |_{\mu = \mu_{max}}$
- $b_1 - b_9$: 复合参数
- C: 复合参数(g/g), 相当于 $Y_{p/s} |_{\mu = \mu_{max}}$
- D: 复合参数
- K_s : Monod饱和常数(g/l)
- m: 维持常数(h^{-1})
- p : 产物浓度(g/l)
- s: 底物浓度(g/l)
- t: 时间(h)
- x: 菌体浓度(g/l)
- Y_G : 微生物关于底物的最大得率(g/g)
- Y_p : 产物关于底物的最大得率(g/g)
- $Y_{p/s}$: 产物关于底物的宏观得率(g/g)
- $Y_{x/s}$: 微生物关于底物的宏观得率(g/g)
- α, β : 产物生成动力学参数
- μ_{max} : 最大比生长速率(h^{-1})

参 考 文 献

- [1] Monod, J.: *Ann. Rev. Microbiol.*, 3:371, 1949.
- [2] Luedeking, R. and Piret, E. L.: *J. Biochem. Microbiol. Tech. Eng.*, 1:431—459, 1959.
- [3] Wang, D. I. C. and Demain, A. L.: *Fermentation and Enzyme Technology*, John Wiley New York, pp. 77—81 1979.
- [4] Himmelblau, D. M.: *Applied Non linear Programming*, New York, McGraw-Hill, pp. 371—378 1972.
- [5] Atkinson, B. and Mautuna, F.: *Biochemical Engineering and Biotechnology Handbook*, Macmillan Publisher Ltd, p. 287 1983.

Estimation for Model Parameters of Batch Fermentation Kinetics

Fang Baishan Lin Jinqing

(Department of Chemical and Biochemical Engineering Hua
Qiao University, Quanzhou)

The analytical solution based on the common mathematical model of fermentation kinetics describing the feature of batch fermentation is deduced. The parameters of the fermentation kinetics in the analytical solution (ie, μ_{max} , K_s , α , β , Y_G , Y_p , and m) are estimated at one strike with POWELL optimization algorithm coded in FORTRAN-77. The experimental data, as an example, is quoted from batch lysine fermentation using *corynebacterium glutamicum* [5].

The result shows that: 1) The calculated values of the mathematical model agree with the experimental data well; 2) The synthesis rate of lysine depends on both the growth rate and the concentration of the biomass.

Key words

Fermentation kinetics; parameter estimation; POWELL optimization algorithm