

# 神经网络模型在微生物工程中的应用

汤忠逵

(苏州医学院医学统计学教研室 苏州 215007)

## 1 微生物发酵过程和神经网络模型

### 1.1 微生物发酵过程优化

微生物发酵过程优化对提高菌株生产能力和改善产品质量有重大意义。采用计算机控制可实现过程优化。发达国家早在70年代即开始这方面的研究,我国起步于80年代。计算机控制软件实现的方法是借助于描述发酵过程的动力学模型。而利用微生物反应质能平衡关系和微生物反应动力学建立的数学模型存在精度低、应用范围窄等问题,实用价值不高,原因如下<sup>[1,2]</sup>。

(1) 缺少可靠的模型描述过程中细胞生长和代谢产物的产生,亦即生物体的动力学特性常常是未知的。

(2) 缺少适当的在线敏感元件以检测重要的过程状态变量。

(3) 生物过程高度非线性和明显的不确定性与时变特性。

(4) 微生物细胞内存在着复杂的调控系统,外部系统只能通过操纵细胞外环境来影响细胞内过程。

### 1.2 神经网络模型

1987年重新掀起的人工神经网络(Artificial Neural Network, 缩写ANN)研究热潮很快波及到微生物发酵过程的优化。尽管ANN本身还不成熟,但国内外已有不少成功应用的例子,比起传统的建模方法有明显优点。下面对ANN作一简要的介绍。

ANN是在对人脑认识的基础上对人脑的某种抽象、简化与模拟。ANN由大量的基本信息处理单元——人工神经元组成。信息的存储与处理表现为神经元间分布式联系与并行协同处理。每个神经元接受多个输入信号而仅发出一个输出信号供它所连接的神经元作输入信号用。第j个神经元的输入信号 $X_j$ 以某

一确定的权值 $W_{ij}$ 得以加强或减弱。所有输入信号的加权和 $U_j = \sum_{i=1}^n W_{ij} X_i$ ,其中n为第j个神经元输入信号的数目; $U_j$ 对该神经元激活,神经元可视作一非线性交换器对 $U_j$ 进行变换从而得到该神经元的输出量 $f(U_j)$ 。非线性函数 $f(U_j)$ 可采取各种不同形式。目前广泛采用的是Sigmoid函数。

神经网络所包含的大量神经元可分为输入层、中间隐层和输出层的多层结构。输入、输出层为单层,神经元数(也称节点数)分别由输入、输出变量的数目确定;中间隐层可以是单层也可以是多层。隐层层数与各隐层节点数的确定比较复杂,一般应以获得最优网络性能为目标,根据所研究的具体问题,按经验或作赏试比较定之。

### 1.3 ANN的学习训练

为使ANN模型较准确地描述实际对象输入输出变量间的映射关系并对所需变量作出预测,必须利用一个或多个代表对象特性的样本数据集对ANN进行训练。最简单的情况就是通过特定的学习算法调整各神经元间信息通道的连接权值,使ANN的实际输出不断逼近期望输出,以模拟对象的动力学特性。

对于广泛用于微生物发酵过程建模与预测的多层前向网络,反向传播算法(Backpropagation)用得最多,简称BP算法。其训练过程可简述如下:

(1) 权值的随机初始化。

(2) 给定输入和目标输出。

(3) 计算网络实际输出。

(4) 修正权值。从输出层开始,将目标输出与实际输出间的误差信号沿连接通路反向进行传播,修正各连接权值使误差最小。

(5) 达到误差精度或循环次数要求, 输出结果, 终止; 否则回到 2)。

用 BP 算法进行训练的神经网络习惯上称为 BP 网络 (BPNN)。BP 算法实质上是一种梯度算法, 不可避免地存在局部极小而难以寻找到全局最优。它的另一个显著缺点是收敛速率甚慢, 常需迭代千次以上。

## 2 典型应用实例

### 2.1 用于连续搅拌反应釜 (CSTR) 的 ANN 估计器

加拿大 Thibault 等将一个简单的单隐层 BP 网络用于连续搅拌式发酵罐的状态变量预测。输入变量为稀释率、瞬时生物量和基质浓度, 输出值为下一时间间隔的细胞与基质浓度预测值。经 6000 次迭代后预测误差 < 0.5%, 大体和广义卡尔曼滤波器 (EKF) 的预测精度相近。此外, 对于他们所研究的具体问题还有<sup>[1]</sup>。

(1) 过多的隐层层数和隐层神经元数对提高网络预测精度无多大益处, 相反增加了迭代次数和计算时间。

(2) 除非噪声水平甚高 (30% 以上), 只需较小的训练数据集对网络进行训练即可获得预期的学习效果。

英国 Montaquil 等曾对菌丝体连续发酵过程的 ANN 建模与预测进行了研究。采用三层 BPNN, 可以很好地给出生物量的精确估计<sup>[2]</sup>。

我国胡泽新提出一种基于 ANN 模型的连续发酵生产酒精过程的非线性自适应控制新方法<sup>[3]</sup>。状态变量为酵母、葡萄糖和酒精浓度。进料基质浓度和稀释率为可操作变量。控制目标是使产品产率最大。仿真结果表明, 基于 ANN 的自适应控制可以较好地使产率维持在最优值, 而控制作用变量——进料基质浓度变化平缓, 便于操作。

### 2.2 用于流加发酵操作

美国 Psychogios 等的研究具有一定的代表性。他们所建立的 ANN 模型由以下两部分组成:<sup>[4]</sup> ① 部分第一原理模型, 利用了过程的先验知识。② 不可测过程参数的 ANN 估计器。这类不可测参数较难用一般方法建模。ANN 估计器提供的参数估计 (如细胞生长率) 作为第一原理模型的输入。状态变量的预测值由第一原理模型给出。与一般标准 ANN 模型相比, 混

合模型具有以下优点<sup>[4]</sup>。

- (1) 可更精确地进行外推与内插,
- (2) 易于分析和作出物理解释,
- (3) 仅需较小的训练数据集,
- (4) 可方便地对未知反应动力学作出近似估计或预测产物特性。

仿真结果也说明, 混合 ANN 模型性能优于标准模型。这样的混合模型用于流加培养发酵过程操作进度的优化, 可确定基质输送策略以使产物得率最大。

胡泽新等在 ANN 模型应用于酵母流加发酵过程优化控制方面取得满意结果, 求出在一定发酵时期内最优基质流加轨线, 以使最终产率最大, 基质消耗最小<sup>[5]</sup>。用此流加轨线指导实验室发酵与美国 Virtis 公司原来的操作轨线相比, 产率从原来的 50g/L 提高到 63g/L 左右, 提高约 26%, 糖蜜消耗可减少 4%。

### 2.3 用于实验室规模的发酵过程监控

用于实验室规模发酵过程的 ANN 建模研究起步较晚, 以 Zhang 等研制的苏云金杆菌 (*Bacillus*) 芽孢 (或有生长能力的细胞) 发酵过程监控系统较为典型<sup>[6]</sup>。样机系统包括: ① 数字测量与控制单元 DCU, ② 神经网络监控系统 NNCU。

系统的控制目标, 调节实验发酵器以获得最大微生物指数生长期的生长速率。

神经网络结构: 输入层有 6 个输入变量, 分别是: ① 接种物类型, ② 累计处理时间, ③ 介质温度, ④ 介质 pH 值, ⑤ 溶氧浓度, ⑥ 生长介质光密度。输出层仅有一个输出变量, 下一采样时刻的介质光密度。网络包含有两个隐层, 第一隐层包含 30 个神经元; 第二隐层神经元数为 15。

网络的训练方法为传统的 BP 算法。训练数据来自 18 次发酵试验。试验的环境条件大致范围: ① 工作体积为 2L, ② 介质温度 26℃ ~ 32℃, ③ pH 值 6.0 ~ 8.0, ④ 溶氧浓度 2.5% ~ 30%, 对于每次试验生长环境是不变的。

仿真计算和实际操作试验的结果均表明: 预测光密度与测量值在过程迟缓期与指数期均拟合得很好。用 ANN 监控系统控制发酵过程的又一优点是, 可同时获得高的生长率和高产率, 一般控制仅能获其中之一。本研究还发现, 过多的隐层层数和隐层神经元

数并非总是有益。在BP网络中过多的隐层层数对训练准确度是不利的,因误差信息通过隐层时会发生衰减。

### 3 新方法和新应用

90年代以来,ANN技术用于微生物发酵工程无论在研究方法与应用范围方面均有了新的显著进展。

#### 3.1 ANN拓朴结构的改进

由于ANN模型理论上的复杂性和不够成熟,目前仍以多层前向网络为主,一些新原理的ANN结构还较少得到实际应用,而是从不同角度进行了探索。例如:

(1) 如前所述的混合神经网络模型与标准ANN模型相比具有预测精度高、易于分析和作出物理解释和仅需较小训练数据集等优点。

(2) Zhang等在苏云金杆菌芽孢发酵过程监控系统的研究中,以训练误差收敛速率为准则,对不同输入模式进行评价和作出选择,以优化ANN模型结构,把一些从ANN训练角度分析信息意义不大的输入变量排除在输入模式之外,以加快训练速度。如该系统中溶氧浓度即可排除在外,选取其他变量作为最佳输入模式。

(3) 改变隐层神经元非线性转换函数。Mei-Jywan Syu等在研究分批操作的微生物发酵过程时,不用常规的Sigmoid函数,而用如下的饱和型函数<sup>[1]</sup>:

$$f(z) = \frac{bz}{1+|z|}$$

#### 3.2 ANN学习算法的改进

网络训练的收敛速率也是一个很重要的研究课题。BP学习算法虽相对较为简单,但有局部极小和收敛速率慢的问题。为克服以上缺点不断引入一些新的学习算法。例如:①模拟退火算法(SA),②遗传算法(GA),③催化算法(Chemotaxis)。这些算法在克服局部极小方面有显著效果,但在改进训练速率方面往往收效不大。如SA算法有时比BP算法训练时间更长。下面简要介绍一下近年来广为研究的GA算法。

1975年由Holland提出的遗传算法(GA)的基本思想,来源于分子遗传学和生物进化论,将一种优化技

术用于检查和操作一个可能解组,该算法利用遗传操作子对优化过程作全局性搜索。算法有多种形式,但主要步骤可概括如下<sup>[1]</sup>:

(1) 搜索的每一步从可能解组中随机抽取两个解作为父辈解。

(2) 通过对父辈解施行遗传操作产生一后代解。

(3) 将后代解加入解组,根据某一准则将原解组中的一个解替换出来。

(4) 上述过程一直持续到可能解组中的各个解相同即可认为算法已收敛,否则继续。

美国Karim将遗传优化技术与神经网络结合成功地用于以运动发酵单胞菌(*Zymomonas*)细胞循环操作为基础的酒精发酵生产<sup>[1]</sup>。英国Montague等将催化算法(Chemotaxis)用到微生物发酵过程的分批操作<sup>[10]</sup>。方法的要点是给原来的老权值加上一个高斯分布的随机值以调整权重。如果新权值产生的误差小于老权值的记录,则新权值被接受。这一过程持续到误差的减少已无实际意义可言。算法的优点是可克服局部极小,当然相应也增长了训练时间,但这一增长尚属有限。故Chemotaxis算法有一定实用价值。

#### 3.3 新的应用领域

(1) 80年代尚未见到ANN应用于微生物发酵过程分批操作的实例。这可能是因为分批操作主要用于少量多品种的发酵生产,发酵过程中微生物所处环境不断变化有关。90年代以来英、美等国开始出现这方面的研究。前已提到Syu等选用了适当的2-3-8BP网络,并对隐层神经元的传输函数作了改进,可获分批操作微生物培养过程的精确模拟与预测。给定一组初始条件,一个适当的ANN模型就能成功地预测分批操作细胞生长的过程。

(2) 值得一提的是,Mohtaque等最近研究的重组蛋白生产发酵过程的试验设计可视为ANN模型应用于微生物发酵过程结构化模型(Structured Model)的良好范例<sup>[10]</sup>。由于重组系统的引入使过程优化问题更为复杂。有不少结构化模型可描述菌株,例如埃希氏杆菌(*Escherichia Coli*)的生长和重组蛋白的产生。然而这类模型中的大量参数是难以预先确知的,而且当过程基本特征变化或处于不同操作条件时还须重新确定参数。对此类复杂过程,具有很强自学习能力的ANN

(下转第21页)

模型可以捕捉发酵过程输入变量间的非线性关系。

根据某一原则选用了 5 个输入变量, 输出变量有生物量、重组蛋白和重组蛋白累积等。不同的输出变量采用不同的隐层网络拓扑结构, 但均用 Chemotaxis 学习算法对网络进行训练。研究表明: ANN 模型可在满意水平预测生物量, 也能以可接受的水平预测重组蛋白和关于重组蛋白累积的指标, 且能找到影响这些输出量变化的因素。实践证明, 一个精确的重组发酵的 ANN 模型(包括试验设计)可获广泛应用。

### 参 考 文 献

[1] Thibault J, Breusegem V, Cheruy A. *Biotechnology and Bioengineering*, 1990, 36: 1041 ~ 1048.

[2] Lant P, Willis M, Montague G, *et al.* A Comparison of Adaptive Estimation with Neural Based Techniques for Bioprocess Application, 1989 ACC /FA4, 1989,

2173 ~ 2178.

- [3] 胡泽新. 中国控制与决策学术年会论文集(张嗣瀛主编), 沈阳: 东北大学出版社, 1994, 588 ~ 592.
- [4] Psychogios P, Ungar L. *Process Modeling Using Structured Neural Networks*, 1992 ACC /TM4, 1992, 1917 ~ 1921.
- [5] 胡泽新, 邵惠鹤. *信息与控制*, 1993, 4: 198 ~ 203.
- [6] Zhang Q, Reid J, Litchfield J, *et al.* *Biotechnology and Bioengineering*, 1994, 43: 483 ~ 489.
- [7] Mei-Jywan Syu, Tsao G. *Biotechnology and Bioengineering*, 1993, 42: 376 ~ 380.
- [8] 焦李成. *神经网络计算*, 西安: 西安电子科技大学出版社, 1993, 65 ~ 68.
- [9] Karim M, Rivera S. *Use of Recurrent Neural Network for Bioprocess Identification in On-Line Optimization by Micro-Genetic Algorithms*, 1992 ACC /TM4, 1992, 1931 ~ 1932.
- [10] Glassey J, Montague G, Ward A, *et al.* *Biotechnology and Bioengineering*, 1994, 44: 397 ~ 405.