

模拟青霉素发酵过程中菌体生长动态的细胞自动机模型

于乃功, 阮晓钢

(北京工业大学电子信息与控制工程学院, 北京 100022)

摘要: 在青霉素发酵生产机理及其动力学微分方程模型的基础上, 建立了模拟青霉素分批发酵过程中菌体生长动态的细胞自动机模型 (CABGM)。CABGM 采用三维细胞自动机作为菌体生长空间, 采用 Moore 型邻域作为细胞邻域, 其演化规则根据青霉素分批发酵过程中菌体生长机理和动力学微分方程模型设计。CABGM 中的每一个细胞既可代表单个的青霉素产生菌, 又可代表特定数量的青霉素产生菌, 它具有不同的状态。对 CABGM 进行了统计特性的理论分析和仿真实验, 理论分析和仿真实验结果均证明了 CABGM 能一致地复现动力学微分方程模型所描述的青霉素分批发酵菌体生长过程。最后, 对所建模型在实际生产过程中的应用问题进行了分析, 指出了需要进一步研究的问题。

关键词: 青霉素发酵过程; 菌体生长动态; 细胞自动机模型

中图分类号: TP301, TQ465

1 引言

青霉素主要通过微生物发酵的途径生产, 高成本和高能耗是其发酵生产的特征。因此, 优化青霉素发酵生产过程, 对于降低青霉素生产成本和提高青霉素产量、质量具有重要意义。对青霉素发酵过程进行优化的基础是反映其机理的模型, 而最常用的是纯数学模型 (pure mathematical model) [1-4]。纯数学模型一般为非线性动力学微分方程 [5,6], 这类模型基于微生物学或发酵机理, 在理想条件下, 通过理论推导得出, 是一类确定性的机理模型。

在某种意义上, 青霉素发酵过程是一种复杂生化过程, 微生物构成了青霉素发酵过程的基本要素, 其生物活性相对简单, 然而, 其形成的整个生化反应过程却表现出复杂的行为, 这就是青霉素发酵生化过程中众多微生物表现的集体效应。作为生命体, 青霉素发酵过程中微生物的生长和繁殖可视作为一个种群的发展, 这种发展依赖于其生存环境, 如葡萄糖、氧气、酸碱度等等。微生物种群与环境相互作用的过程就是种群发展并丰富自身结构或形态的过程, 即自组织的过程。微生物发酵的生化反应过程机理复杂, 表现出的动态行为复杂多变, 其演化模式的多样性、随机性、不确定性, 以及对初始状态的敏感特性, 均反映出青霉素发酵过程的复杂系统特征。而目前的研究未能用复杂系统的观点去认识和理解青霉素发酵过程, 因而, 所建立的纯

数学模型未能表现出作为复杂系统的青霉素发酵过程的复杂系统特征 (多样性、随机性、不确定性以及对初始状态的敏感特性等), 使基于该类模型的最优控制策略具有很大的局限性, 与青霉素发酵过程优化的要求之间还存在较大的差距。作为人工生命系统一个分支学科的人工细胞自动机 (cellular automata, CA) 是一种复杂系统, 是自然生命系统的对偶系统, 为复杂系统建模、仿真与控制提供了一种理想的计算模型, 对于复杂系统建模、仿真和控制具有特殊的价值。研究表明, 人工细胞自动机具有表现复杂系统行为的能力 [7], 这种能力使基于细胞自动机的青霉素发酵过程建模、仿真与控制成为可能。

本文在青霉素分批发酵过程菌体生长机理和动力学微分方程模型的基础上, 建立了模拟青霉素分批发酵过程菌体生长的细胞自动机模型 (simulating penicillin batch fermentation process biomass growth cellular automata model, CABGM), 对所建模型进行了统计特性的理论分析和仿真实验。理论分析和仿真实验结果均表明,

收稿日期: 2003-06-06

基金项目: 国家自然科学基金项目 (60274060, 60375017), 教育部科学技术研究重点项目 (203002)

通讯作者: 阮晓钢, 电话(传真): (010) 67396157,

E-mail: adrxg@bjpu.edu.cn

CABGM不仅一致地复现动力学微分方程模型所描述的青霉素分批发酵菌体生长过程,而且较动力学微分方程模型更加直观地刻画了青霉素分批发酵过程菌体生长的演化行为。

2 青霉素发酵过程中菌体生长机理及其动力学模型

青霉素发酵过程是一种微生物(目前全世界用于生产青霉素的微生物基本都是经不同途径改良的产黄青霉菌株^[8])群体生长、繁殖、代谢的复杂生化过程,微生物生长的规律依据培养方式、微生物种类等的不同而变化,在分批培养、连续培养及同步分裂培养时其生长规律有明显差别^[9]。青霉素分批培养是在化学成分一定的衡容积液体培养液中进行培养的生产方式,其菌体生长速度随时间发生有规律的变化。根据青霉素菌体生长速率常数的不同,一般可把菌体的典型生长过程分为延迟期、对数期、稳定期和衰亡期四个时期。延迟期是青霉素产生菌从一种环境进入到新的培养环境时,为适应新环境出现的生长、繁殖停滞或减缓的阶段。该阶段,菌体内物质质量会稍有增加,但细胞的数目基本不变。对数期是指青霉素产生菌经过对新环境的适应阶段后,细胞数以几何级数增长的阶段。该阶段,由于养分充足,有生理毒性的代谢物质在培养液中浓度很低,菌体细胞高速生长、繁殖。稳定期又称平衡期,该阶段,由于营养物质的逐渐消耗和有生理毒性的代谢物质在培养液中的积累,以及其他对菌体生长不利的条件(如pH值、氧化还原电位等)变化,菌体细胞繁殖率降低,死亡率升高,二者逐渐趋于平衡,活细胞数基本保持稳定。稳定期后期,由于菌体细胞死亡率超过繁殖率,活细胞数明显下降,从而进入衰亡期。该阶段,由于菌体本身产生的酶和代谢产物的作用,菌体迅速分解死亡。

为了对发酵过程进行有效的分析和调控,多年来以现代细胞动力学的奠基人 Monod 为代表的许多科学工作者对各种微生物的细胞动力学模型进行了研究^[10]。针对青霉素分批发酵过程,在 $V_0=V_f=25\text{ m}^3$ 、 $X_0=0.4\text{ kg/m}^3$ 和 $S_0=60\text{ kg/m}^3$ 的条件下,菌体生长和限制性底物消耗的动力学模型如微分方程式(1)和(2)所示^[2],其中, X 为菌丝浓度, S 为限制性基质浓度, V 为发酵液体总体积,带有下标 0 的量代表各量在发酵初始时刻的值,带有下

标 f 的量代表各量在发酵终点时刻的值。其演化曲线如图 1 所示。该模型是对细胞群体的动力学行为的描述,不考虑细胞之间的差别,是一个确定论模型。

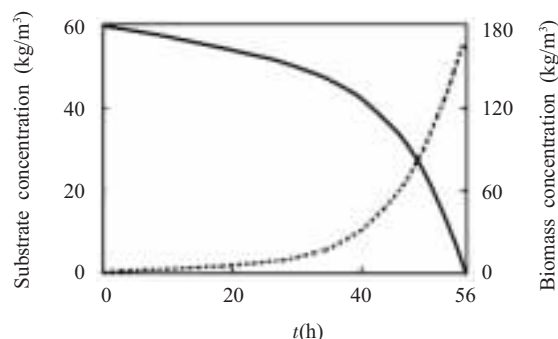


Fig.1 The evolution curves of biomass growth and substrate consumption in a penicillin batch fermentation process (where, the solid line is substrate concentration curve; the dotted line is biomass concentration curve)

$$\frac{dx}{dt} = \frac{0.11sx}{0.006x+s} \quad (1)$$

$$\frac{ds}{dt} = -0.029x - \frac{0.234s}{0.006x+s} - \frac{s}{30s^2+300s+0.03} \quad (2)$$

如果假定离散时间间隔 T_0 足够小,可得(1)式和(2)式的有限差分方程,如(3)式和(4)式所示。其中, kT_0 ($k=1, 2, \dots$)为时间 t 的离散形式。

$$X[(k+1)T_0] = X(kT_0) + \frac{0.11T_0 S(kT_0) \cdot X(kT_0)}{0.006X(kT_0) + S(kT_0)} \quad (3)$$

$$S[(k+1)T_0] = S(kT_0) - 0.029T_0 X(kT_0) - \frac{0.234T_0 S(kT_0)}{0.006X(kT_0) + S(kT_0)} - \frac{S(kT_0)}{30S(kT_0) \cdot S(kT_0) + 300S(kT_0) + 0.03} \quad (4)$$

由(3)式得菌体浓度在 kT_0 到 $(k+1)T_0$ 的时间间隔内的变化量 $\Delta X(kT_0)$, 如式(5)所示。

$$\Delta X(kT_0) = X[(k+1)T_0] - X(kT_0) = \frac{0.11T_0 S(kT_0) \cdot X(kT_0)}{0.006X(kT_0) + S(kT_0)} \quad (5)$$

假设青霉素分批发酵过程中菌体浓度的最大值为 X_{\max} , 菌体浓度在 T_0 时间内的最大变化量为 ΔX_{\max} , 限制性底物浓度的最大值为 S_{\max} 。由分批发酵的机理知 $S_{\max} = S_0 = 60\text{ kg/m}^3$, X_{\max} 和 ΔX_{\max} 在 T_0 选定后可由(1)式和(3)式求出。

以上为青霉素分批发酵过程中菌体生长机理、动力学微分方程模型及其差分方程介绍,对本文构

造 CABGM 具有指导意义。

3 CABGM 结构设计^[11,12]

采用三维细胞自动机作为青霉素菌体生长模型的生长空间，细胞自动机中的每一个细胞代表特定数量的青霉素产生菌（菌体），每一个细胞具有不同的状态。在细胞自动机中，菌体的生长演化过程就是细胞自动机各个细胞在不同状态值之间不断转化的过程。如此，基于 CA 的青霉素分批发酵过程菌体生长模型被定义为一个五元组，如式(6)所示。

$$\text{CABGM} = \langle t, \text{Cells}, \text{CellSpace}, \text{Neighborhoods}, \text{Rules} \rangle$$
 (6)

其中， t 为离散时间；Cells 为 CABGM 的基本元素，即细胞；CellSpace 为细胞空间，即 CABGM 所有细胞的集合；Neighborhoods 为 CABGM 细胞的邻域，即 Rules 的定义域；Rules 为 CABGM 的演化规则，规定 Cells 状态的演化。

3.1 CABGM 离散时间

将青霉素分批发酵周期 T 离散化，对于每一个离散时刻 $t = kT_0$ ，其中 $k = \{0, 1, 2, \dots\}$ 为离散时间序列， T_0 为离散时间间隔。

3.2 CABGM 细胞和细胞空间

细胞是 CABGM 的基本元素，假设 CABGM 细胞是一个微小的立方体，每一个 CABGM 细胞的边长设计为 1 mm，其全体细胞排列成一个有规则的晶格结构，构成 CABGM 的细胞空间，如图 2 所示。CABGM 的细胞空间由一个三维坐标系 $O(i, j, k)$ 定位，位于 (i, j, k) 的 CABGM 细胞记作 $\text{Cell}(i, j, k)$ ，其中，CABGM 的某个顶点细胞被置

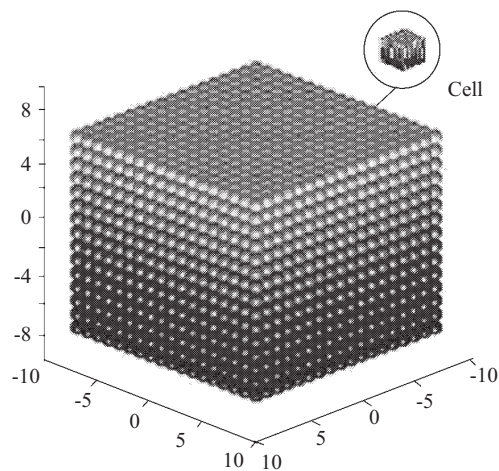


Fig.2 The CellSpace of CABGM

于坐标原点，记作 $\text{Cell}(0, 0, 0)$ 。因此，CABGM 细胞空间可由(7)式表示，其中， N 为菌体培养液体积的三次立方根， $N \cdot N \cdot N$ 为细胞空间的细胞总数。为了保证局域规则对于每个细胞都是适用的，本文将立方体晶格的边缘视为上下对接、左右对接、前后对接。

$$\text{CellSpace} = \{ \text{Cell}(i, j, k) \mid i, j, k \in \{0, 1, 2, \dots, N\} \}$$
 (7)

3.3 CABGM 细胞邻域

CABGM 细胞 $\text{Cell}(i, j, k)$ 的邻域记作 $V(\text{Cell}(i, j, k))$ ，是 CABGM 演化规则的演化作用范围，也就是细胞演化规则的定义域。此采用 Moore 型邻域，如图 3 所示，亦可由表达式(8)来表示。

$$V(\text{Cell}(i, j, k)) = \{ \text{Cell}(q, r, l) \mid q \in \{i-1, i, i+1\}, r \in \{j-1, j, j+1\}, l \in \{k-1, k, k+1\} \} \setminus \{ \text{Cell}(i, j, k) \}$$
 (8)

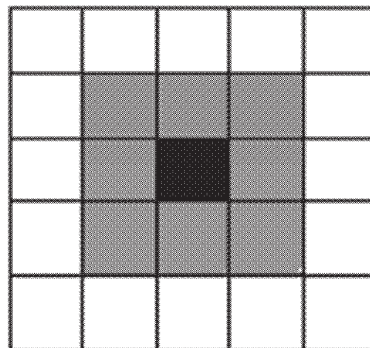


Fig.3 Two-dimensional Moore-neighborhood of CABGM
 ■: $\text{Cell}(i, j, k)$; ■: Cells in $V(\text{cell}(i, j, k))$

3.4 CABGM 细胞状态

CABGM 的每一个细胞代表特定数量的青霉素产生菌，每一个细胞具有不同的状态，令 CABGM 细胞 $\text{Cell}(i, j, k)$ 在 t 时刻的状态为 $S_{ijk}(t)$ 。根据青霉素分批发酵过程菌体生长的机理进行菌体生长仿真时， $S_{ijk}(t)$ 的取值可为三个不同的状态值，如式(9)所示。

$$S_{ijk}(t) \in \{0, 1, 2\}$$
 (9)

其中， $S_{ijk}(t)=0$ 表示 $\text{Cell}(i, j, k)$ 在 t 时刻为空或细胞死亡； $S_{ijk}(t)=1$ 表示 $\text{Cell}(i, j, k)$ 在 t 时刻已存在且处于生长状态； $S_{ijk}(t)=2$ 表示 $\text{Cell}(i, j, k)$ 在 t 时刻处于成熟状态。如此，在 CABGM 中，菌体的生长演化过程就是 CABGM 各个细胞单元的状态值在 0、1 和 2 之间不断转化的过程。

4 CABGM 演化规则设计^[12]

CABGM 演化规则具有局部特性, CABGM 每个细胞的演化均依赖于与之相邻的细胞状态。也就是说, 细胞下一个时刻的状态只与它邻域的细胞状态有关 (如 3.3 节中所述)。CABGM 整体按照演化规则进行并行演化, 即在任意一个离散时刻, 细胞空间中的所有细胞同时依据规则演化。

根据青霉素分批发酵实际情况, 可设在发酵开始接种后, CABGM 中某些细胞的状态为“2”状态。参照第 1 节中介绍的青霉素分批发酵过程菌体生长的机理、动力学微分方程模型及其差分方程等, 设计 CABGM 的演化规则 f_m 如下, 其中 $m=1, 2, 3$ 。

(1) 规则 f_1 :

$$\text{If } S_{ijk}(t)=0 \text{ then } S_{ijk}(t+1)= \begin{cases} 1 & \text{if } \exists q, r, l / \text{Cell}(q, r, l) \in V(\text{Cell}(i, j, k) / S_{qrl}(t)=2 \\ & \text{and } P_{\Delta X} \cdot P_s > P_1 \\ 0 & \text{else} \end{cases}$$

其中, $P_{\Delta X} = \Delta X / \Delta X_{\max}$, $P_s = S / S_{\max}$, P_1 为细胞由“0”状态演化到“1”状态的概率阈值, P_1 需根据具体发酵条件和机理确定, 并在仿真实验中进行必要的调整。

(2) 规则 f_2 :

$$\text{If } S_{ijk}(t)=1 \text{ then } S_{ijk}(t)= \begin{cases} 2 & \text{if } \exists q, r, l / \text{Cell}(q, r, l) \in V(\text{Cell}(i, j, k) / S_{qrl}(t)=1, 2 \\ & \text{and } P_{\Delta X} \cdot P_s > P_2 \\ 0 & \text{if } \forall q, r, l / \text{Cell}(q, r, l) \in V(\text{Cell}(i, j, k) / S_{qrl}(t)=2 \\ & \text{and } (1-P_{\Delta X}) \cdot (1-P_s) \cdot P_x > P_3 \\ 1 & \text{else} \end{cases}$$

其中, $P_x = X / X_{\max}$, P_2 为细胞由“1”状态演化到“2”状态的概率阈值, P_3 为细胞由“1”状态演化到“0”状态的概率阈值。 P_2 、 P_3 需根据具体发酵条件和机理确定, 并在仿真实验中进行必要的调整。

(3) 规则 f_3 :

$$\text{If } S_{ijk}(t)=2 \text{ then } S_{ijk}(t)= \begin{cases} 1 & \text{if } \exists q, r, l / \text{Cell}(q, r, l) \in V(\text{Cell}(i, j, k) / S_{qrl}(t)=0 \\ & \text{and } P_{\Delta X} \cdot P_s > P_4 \\ 0 & \text{if } \forall q, r, l / \text{Cell}(q, r, l) \in V(\text{Cell}(i, j, k) / S_{qrl}(t)=1, 2 \\ & \text{and } (1-P_{\Delta X}) \cdot (1-P_s) \cdot P_x > P_5 \\ 2 & \text{else} \end{cases}$$

其中, P_4 为细胞状态由“2”演化到“1”的概率阈值, P_5 为细胞状态由“2”演化到“0”的概率

阈值。 P_4 、 P_5 需根据具体发酵条件和机理确定, 并在仿真实验中进行必要的调整。

5 CABGM 统计特性分析^[12]

根据 CABGM 的设计方法看出, CABGM 的细胞 $\text{Cell}(i, j, k)$ 在离散时刻 t 的状态 $S_{ijk}(t)$ 按照统一的概率演化规则同步演化, 所以 $S_{ijk}(t)$ 是随机变量。CABGM 所模拟的青霉素分批发酵过程在 t 时刻的菌体浓度值 $\tilde{X}(t)$ 和菌体浓度变化量 $\Delta\tilde{X}(t)$ 是 $S_{ijk}(t)$ 的函数, 因而, $\tilde{X}(t)$ 和 $\Delta\tilde{X}(t)$ 是随机过程。 $\tilde{X}(t)$ 在 CABGM 的整个演化时间内可表示为 $\{\tilde{X}(t) \mid t=KT_0, (K=0, 1, 2, \dots)\}$, 由 CABGM 的演化机制可知, $\tilde{X}(t)$ 在 $(K+1)T_0$ 时刻的值仅由其在 KT_0 时刻的值决定, 即随机过程 $\tilde{X}(t)$ 在下一时刻的状态只与其当前时刻的状态有关, 与过去各时刻的状态无关, 可见随机过程 $\tilde{X}(t)$ 为一马尔可夫过程, 满足式(10)。

$$P(\tilde{X}(t+T_0) \mid \tilde{X}(t), \tilde{X}(t-T_0), \dots, \tilde{X}(T_0), \tilde{X}(0)) = P(\tilde{X}(t+T_0) \mid \tilde{X}(t)) \quad (10)$$

其中, t 是离散时刻, T_0 是离散时间间隔, $P(\tilde{X}(0)=X_0)=1$ 。基于 CABGM 和菌体浓度、菌体浓度变化量两个随机过程的性质, 建立如下的随机差分方程, 如式(11)所示。

$$\tilde{X}(t+T_0) = \tilde{X}(t) + \Delta\tilde{X}(t) \quad (11)$$

当 CABGM 的细胞由状态 0 转化为状态 1 和由状态 1 转化为状态 2 时, 式(11)中菌体浓度 $\tilde{X}(t)$ 增加, 其增加概率为 $P_{\Delta X} \cdot P_s$ 。当 CABGM 的细胞由状态 1 转化为状态 0 和由状态 2 转化为状态 0 时, 式(11)中菌体浓度 $\tilde{X}(t)$ 减少, 其减少概率为 $(1-P_{\Delta X}) \cdot (1-P_s) \cdot P_x$ 。因此, 可得 CABGM 菌体浓度变化量 $\Delta\tilde{X}(t)$, 如式(12)所示。

$$\Delta\tilde{X}(t) = \tilde{X}(t) \times P_{\Delta X} \cdot P_s - \tilde{X}(t) \times (1-P_{\Delta X}) \cdot (1-P_s) \cdot P_x \quad (12)$$

随机过程 $\{\tilde{X}(t) \mid t=KT_0, (K=0, 1, 2, \dots)\}$ 的数学期望函数是 CABGM 的重要统计特性。给定离散时刻 t , 用 $X(t)$ 代表 CABGM 在 t 时刻要模拟的青霉素菌体生长的理想菌体浓度, 则 $X(t)=X(KT_0)$, 在初始条件确定后, 可由式(3)迭代求得。假设随机变量 $\tilde{X}(t)$ 的数学期望 $E(\tilde{X}(t))=X(t)$, 下面利用数学

归纳法证明该假设。

当 $k=1$ 时, 可得式 (13), 则假设 $E(\tilde{X}(t))=X_{ca}(t)$ 成立。

$$\begin{aligned} E(\tilde{X}(T_0)) &= E(\tilde{X}(0)) + E(\Delta\tilde{X}(0)) \\ &= X_0 + [X_0 \times P_{\Delta X} \cdot P_S - X_0 \times (1 - P_{\Delta X}) \cdot (1 - P_S) \cdot P_X] \\ &= X_0 + \Delta X(0) = X(T_0) \end{aligned} \quad (13)$$

设当 $k \leq K$ 时, 假设 $E(\tilde{X}(t))=X(t)$ 对任意离散时刻 $t=KT_0$ 都成立, 则当 $k=K+1$ 时, 可得式 (14), 则假设 $E(\tilde{X}(t))=X(t)$ 成立。

$$\begin{aligned} E(\tilde{X}(t+T_0)) &= E(\tilde{X}(t)) + E(\Delta\tilde{X}(t)) \\ &= X(t) + [X(t) \times P_{\Delta X} \cdot P_S - X(t) \times (1 - P_{\Delta X}) \\ &\quad \cdot (1 - P_S) \cdot P_X] \\ &= X(t) + \Delta X(t) = X(t+T_0) \end{aligned} \quad (14)$$

所以, 假设 $E(\tilde{X}(t))=X(t)$ 对任意离散时刻 $t=KT_0$ 都成立, 证明模拟青霉素分批发酵过程中菌体生长动态的细胞自动机模型与离散青霉素分批发酵过程菌体生长动力学模型在数学期望意义下是一致的。这就意味着, 描述青霉素分批发酵过程菌体生长动力学微分方程的有限差分方程, 以模拟青霉素分批发酵过程中菌体生长动态的细胞自动机离散模型为其数学期望。换句话说, 根据青霉素分批发酵菌体生长的机理和动力学微分方程的有限差分方程, 设计演化规则的细胞自动机模型与动力学微分方程模型一致。

6 仿真实验

6.1 实验方法

以第 1 节中描述的青霉素分批发酵过程为研究对象, 利用 MATLAB 仿真软件编制演化程序进行仿真实验。程序功能包括: (1) 利用第 1 节中介绍的方法计算青霉素分批发酵过程的最大菌体浓度 X_{\max} 、每一 kT_0 时刻的菌体浓度 $X=X(kT_0)$ 、 kT_0 到 $(k+1)T_0$ 时间段内的菌体浓度在 T_0 时间内的变化量 $\Delta X=\Delta X(kT_0)$ 、所有 T_0 时间间隔内菌体浓度的最大变化量 ΔX_{\max} 、限制性底物浓度的最大值为 S_{\max} 和所有 T_0 时间间隔内限制性底物浓度 $S=S(kT_0)$ 的值; (2) 实现各演化规则, 使 CABGM 根据演化规则进行演化; (3) 在实现各演化规则的基础上, 在二维状态空间上自动描绘 CABGM 的细胞状态演化图案; (4) 在实现各演化规则的基础上, 对每一离散时刻 kT_0 时 CABGM 中的活细胞的质量进行统计,

并换算成 CABGM 的菌体浓度 X 后自动描绘出菌体浓度 X 随时间变化的曲线。CABGM 活细胞质量的统计方法是: 将状态为“1”和“2”的细胞视为活细胞, 并将状态为“1”的细胞的质量视为 1, 将状态为“2”的细胞质量视为 2。因此, 当状态“1”的细胞的数量为 n_1 , 状态“2”的细胞的数量为 n_2 时, CABGM 中活细胞的总质量为 $Q=n_1+2n_2$ 。若定义 α 为由 CABGM 活细胞质量换算成菌体浓度的换算系数, 则 CABGM 的菌体浓度 X 为: $X=\alpha Q$ 。换算系数 α 由 CABGM 的初始状态、单个细胞所含青霉素全部细菌的质量等因素决定。

6.2 实验步骤及结果分析

不失一般性, 设 CABGM 的初始细胞状态分布情况如图 4 所示, 即初始时刻 CABGM 二维状

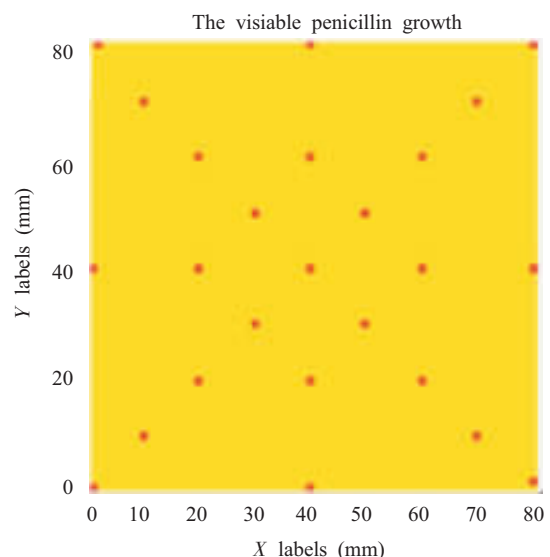


Fig.4 The initial configuration of CABGM

态空间上有 25 个细胞处于“2”状态, 剩余的细胞均为“0”状态。经过对实际分批发酵过程菌体生长的机理分析和部分仿真实验验证, 可取微分方程的离散时间间隔 $T_0=0.1$ h, CABGM 的演化时间间隔 $t=10T_0=1$ h, CABGM 的细胞由“0”状态演化到“1”状态的概率阈值 $P_1=0.2$, 细胞由“1”状态演化到“2”状态的概率阈值 $P_2=0.2$, 细胞由“1”状态演化到“0”状态的概率阈值 $P_3=0.8$, 细胞状态由“2”演化到“1”的概率阈值 $P_4=0.2$, 细胞状态由“2”演化到“0”的概率阈值 $P_5=0.6$ 。将这些参数赋给 CABGM 演化程序并运行, 可得 CABGM 演化过程中活细胞总质量随时间的变化曲线 (如图 5 所示), 其中 $\alpha=0.008$ 。图 5 中紫色实曲线为 CABGM 演化过程中活细菌菌体浓度随时间的变化曲线 (不同的紫色实曲线表示在初始条件

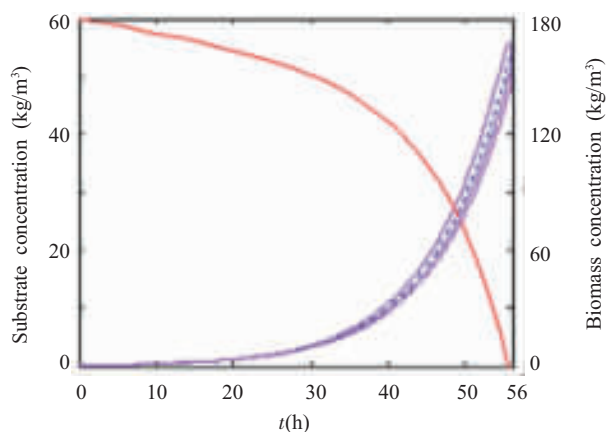


Fig.5 The evolution curves of CABGM live cells' biomass and substrate concentrations. (Where, the pink solid lines are the evolution curves of CABGM live cells' biomass concentration; the blue dotted line is the evolution curve of biomass concentration determined by penicillin batch fermentation process dynamics model; the red solid line is the evolution curve of substrate concentration determined by penicillin batch fermentation process dynamics model)

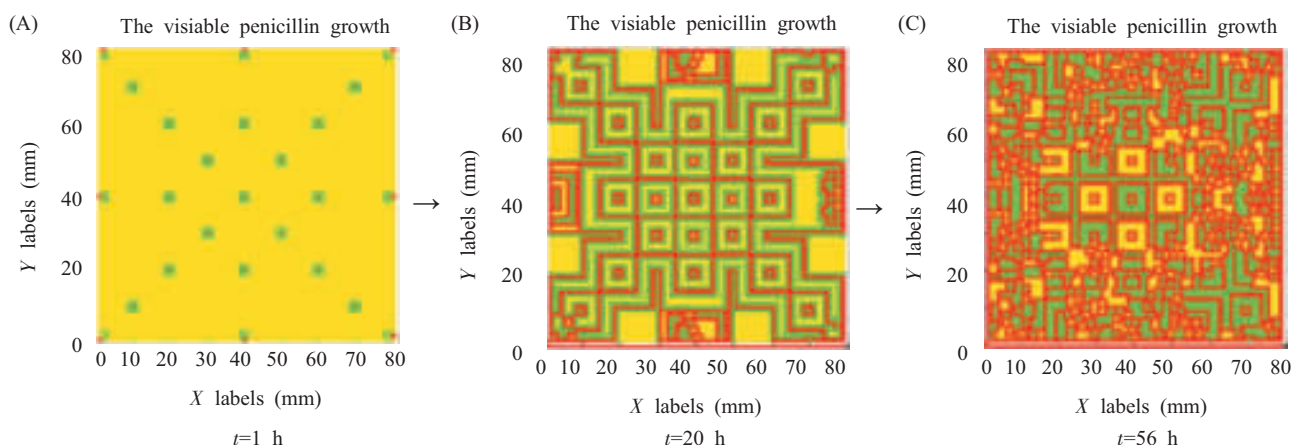


Fig.6 Evolution configurations of CABGM at different time steps

后是绿色和红色区域都增加较快,这说明菌体不断繁殖和生长的过程。当 CABGM 演化到 56 h 时,活细胞几乎长满了 CABGM 的整个空间,此时活细胞菌体浓度达到最大值,可见 CABGM 的演化图案较好地演示了青霉素分批发酵过程中菌体的生长演化行为。

7 结论与展望

本文在青霉素发酵生产机理及其动力学微分方程模型的基础上,建立了模拟青霉素分批发酵过程中菌体生长动态的细胞自动机模型 (CABGM),

相同情况下, CABGM 演化出的菌体浓度随时间的变化曲线),蓝色虚曲线为由第 1 节所述青霉素分批发酵过程动力学模型确定的菌体浓度随时间的变化曲线,红色实曲线为由青霉素分批发酵过程动力学模型确定的底物消耗曲线。同时可得 CABGM 演化过程不同时刻细胞状态在二维状态空间上的演化图案(如图 6 所示),其中黄色代表细胞处于“0”状态,绿色代表细胞处于“1”状态,红色代表细胞处于“2”状态。

由图 5 所示, CABGM 演化过程中活细菌菌体浓度随时间的变化曲线可以看出, CABGM 演化过程中其菌体浓度的变化曲线不但较好地复现了第 1 节中所述青霉素分批发酵过程动力学微分方程模型确定的菌体浓度随时间的变化曲线,而且表现出 CABGM 一定的随机性。由图 6 所示 CABGM 演化过程不同时刻细胞状态在二维状态空间上的演化图案可以看出, CABGM 的演化图案的颜色随着时间的推移而不断加深,先是绿色区域增加较快,然

并对 CABGM 进行了统计特性理论分析和仿真实验。统计特性理论分析和仿真实验结果均表明, CABGM 不但能一致地复现动力学微分方程模型所描述的青霉素分批发酵菌体生长过程,而且较动力学微分方程模型更加直观地刻画了青霉素分批发酵过程菌体生长演化模式的多样性、随机性、不确定性等菌体生长的演化行为。

CABGM 模型可用于青霉素发酵生产过程中菌体生长过程的模拟仿真和优化控制等方面。(1) 当把该模型作为实际青霉素发酵过程的参考模型,且使其演化规则中的各个概率条件变量和细胞状态按照实际生产过程的实际情况不断更新时,该模型可

以以彩色图案和曲线形式将青霉素菌体的生长演化过程形象直观地展现在生产操作人员面前,对操作人员了解和调控实际发酵过程具有指导作用;(2)当把该模型作为青霉素发酵过程优化控制系统的机理模型,且使其演化规则中的各个概率条件变量和细胞状态按照实际优化控制生产过程的实际情况不断更新时,可以构成基于该模型的优化控制系统,克服现有基于发酵过程非线性动力学微分方程模型的优化控制系统的不足^[3],更好地控制发酵过程中菌体生长阶段的补料操作。(3)若在该模型中加入反映发酵过程外部环境变量影响的规则,可以据此开展外部环境变量变化对发酵过程菌体生长影响问题的研究。

本文是在假定外部环境变量控制良好的情况下,研究了基于细胞自动机的青霉素分批发酵过程菌体生长的模型,要达到利用基于细胞自动机的青霉素发酵过程模型对整个发酵过程进行优化控制的目的,还有许多工作需要做,如:(1)基于细胞自动机的青霉素发酵全过程的模型的研究;(2)细胞自动机青霉素发酵模型复杂演化特性的理论分析;(3)实际发酵过程操作指导模型及其在实际生产中应用的研究;(4)基于各类CABGM的发酵过程优化控制系统及其在实际生产中应用的研究等等。

参考文献:

- [1] Cuthrell JE, Biegler LT. Simultaneous optimization and solution methods for batch reactor control profiles. *Computers Chemical Engineering*, 1989,13(1/2):49~62
- [2] Luus R. Optimization of fed-batch fermentors by iterative dynamic programming. *Biotechnology and Bioengineering*, 1993,41:599~602
- [3] Zuo K, Wu WT. Semi-realtime optimization and control of a fed-batch fermentation system. *Computers Chemical Engineering*, 2000,24:1105~1109
- [4] Mahadevan R, Agrawal SK, Doyle III FJ. Differential flatness based nonlinear predictive control of fed-batch bioreactors. *Control Engineering Practice*, 2001,9:889~899
- [5] Bajpai RK, Reu BM. Evaluation of feeding strategies in carbon-regulated secondary metabolite production through mathematical modeling. *Biotechnology and Bioengineering*, 1981,23:717~738
- [6] Menezes J. Mathematical modeling of penicillin-G fed-batch fermentation. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, 1994,61:123~138
- [7] Ray TS. An evolutionary approach to synthetic biology: Zen and the art of creating life. *Artificial Life Journal*, 1994, 1(1/2):179~209
- [8] 郭勇. 生物制药技术. 北京: 中国轻工业出版社, 2001. 390
- [9] 杨汝德. 现代工业微生物学. 广州: 华南理工大学出版社, 2001. 74~76
- [10] 戚以政, 汪叔雄. 生化反应动力学与反应器. 北京: 化学工业出版社, 1999. 127~142
- [11] Aassine S, El Jaï MC. Vegetation dynamics modeling: a method for coupling local and space dynamics. *Ecological Modeling*, 2002,154:237~249
- [12] 阮晓钢, 胡日查. 模拟脑肿瘤生长动态的细胞自动机研究. *中国生物医学工程学报*, 2003,22(5):404~409
- [13] 于乃功, 阮晓钢. 青霉素发酵过程优化控制问题及方法研究. 第二十二届中国控制会议论文集. 武汉: 武汉理工大学出版社, 2003. 141~145

A CELLULAR AUTOMATA MODEL FOR SIMULATING PENICILLIN FERMENTATION PROCESS BIOMASS GROWTH

YU Nai-gong, RUAN Xiao-gang

(Electronic Information & Control Engineering College, Beijing University of Technology, Beijing 100022, China)

Abstract: A simulating biomass growth cellular automata model (CABGM for short) in penicillin batch fermentation process was constructed on the base of mechanism and dynamic differential equation model of penicillin batch fermentation process. CABGM adopts three-dimensional cellular automata as its growth space, adopts Morre type neighbourhood as its cell neighbourhood. The transition rules of CABGM were made based on mechanism and dynamic differential equation model of penicillin batch fermentation biomass growth process. Every cell of CABGM represents a single or specific number of penicillin production bacteria, and has various states. The results of statistic property theory analysis and simulation experiment show that CABGM replicated penicillin batch fermentation biomass growth process described by dynamic differential equation model accordantly. Finally, the application problem of CABGM in practical production processes is analyzed, and the future study problems are pointed out.

Key Words: Penicillin fermentation process; Biomass growth dynamic; Cellular automata model