

文章编号: 1009-038X(2000)06-0542-05

生物发酵过程神经网络状态预报器的验证

赵学庆¹, 袁景淇¹, 周又玲², 贺松²

(1. 上海交通大学自动化系国家生物反应器工程重点实验室, 上海 200030; 2. 华东理工大学信息学院, 上海 200237)

摘要: 由于生物发酵过程的复杂性和不确定性, 传统的建模、状态估计、基于模型的多步超前预测方法通常难以奏效, 作为一种数据驱动的方法, 神经网络模型能够弥补以上方法的不足. 采用滚动学习-预测算法, 对工业生产规模的青霉素流加发酵过程的产量、糖耗分别作出了多步超前预测, 取得了满意的结果.

关键词: 神经网络; 滚动学习-预测; 青霉素; 状态预报

中图分类号: TQ929

文献标识码: A

Verification of the ANN-state Predictor for Bioprocesses

ZHAO Xue-qing¹, YUAN Jing-qi¹, ZHOU You-ling², HE Song²

(1. State Key Laboratory of Bioreactor Engineering, Department of Automatic Control, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030; 2. College of Informatic Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237)

Abstract: The complexity and uncertainty of bioprocesses have made the state prediction very difficult by using conventional model-based methods. As a data-driven approach, artificial neural network (ANN) models may become a good alternative in this case. This paper deals with the verification of the earlier proposed ANN-based rolling learning-Prediction method for bioprocess state prediction. Industrial scale penicillin fed-batch cultivation data out of 16 charges are used for testing. Three-step prediction of both penicillin production and sugar consumption shows the excellent accuracy and noise-tolerance of the predictor.

Key words: neural network; rolling learning-prediction; penicillin; state prediction

发酵过程与一般化学反应过程相比有其特殊性: 所用原料多属生物资源, 规格不一、组成复杂; 发酵过程中的微生物在生产过程中不断成长、增殖和死亡, 它们的质和量与其生长环境关联极大; 另外, 微生物个体之间的差异和不稳定性会导致主发酵行为的大幅波动. 发酵过程是一个时变、非线性、

多变量输入输出和随机性的动态过程^[1]. 欲对这类过程作定量分析、综合、预报和控制, 传统的做法是建立描述这些过程内部规律的准确的数学模型, 而对发酵过程这恰恰是问题的瓶颈.

在无准确模型的情况下, 有两种方法可供采纳. 一是尽限利用现有的但尚不完善的模型, 通过

收稿日期: 2000-02-29; 修订日期: 2000-09-10.

基金项目: 国家自然科学基金(69774021)及上海市曙光计划资助课题

作者简介: 赵学庆(1972-), 男, 湖北黄冈人, 工学硕士.

参数自适应^[2]使之局部有效;二是采用一些数据驱动的方法,人工神经网络(ANNs)就是其中之一.神经网络是本质非线性系统,人们已经从理论上分析了它逼近任意函数甚至各阶导数的能力^[3].近年来,ANNs在生物发酵过程状态预报中已有不少令人鼓舞的尝试.Montague和Morris(1994)研究了青霉素发酵过程的菌丝浓度预报和故障诊断问题^[4].Karim Rivera(1992)^[5]以及Linko(1995)分别将神经网络用到了乙醇发酵和赖氨酸发酵过程的状态估计和多步超前预测^[6].从实际应用的角度,这些研究尚需进一步完善.譬如,一些工业上不作常规分析的变量(典型的是微生物浓度)显然不能选作神经网络的输入变量.此外,神经网络估计器也不宜依靠那些维护工作量大、易出故障的分析仪表(主要是指氧和二氧化碳分析仪),因为这些仪表会限制估计器的商品化开发.在此,作者提出的ANN状态预报器要求预测精度足够高、鲁棒性足够强、预报时间窗口足够长.由于先期工作已在这些方面作了良好的铺垫^[7],故本文重点论述改进和验证.

1 神经网络的训练数据库的建立

用于神经网络训练的数据必须精心挑选,它们既要代表所涉生产过程的共性又要能代表当前被预测罐批的特点.滚动学习-预测方法将被用于这一研究^[7,8].该法的数据库有一部分来源于经挑选的历史罐批,另一部分来自于当前生产过程.在任一时刻 T_k ,神经网络的输入输出向量被定义为 $\{X(T_k), Y(T_k)\}$,见式(1).其中 $X(T_k)$ 由数据窗口覆盖的过程变量的离散值构成, $Y(T_k)$ 指被预测变量在预测窗口中的离散值.就青霉素发酵而言,过程变量包括糖源、氮源、前体和氧消耗量、二氧化碳产生量,以及温度、pH等,见式(2).被预测变量这里以产量为例,式(3)是三步产量预测表达式.

$$X(T_k)=[x(T_k) x(T_k-1)x(T_k-2)]^T \quad (1)$$

$$Y(T_k)=[S(T_k) P(T_k) PAA(T_k) Nit(T_k) O_2(T_k) CO_2(T_k) Temp(T_k) pH(T_k) \dots]^T \quad (2)$$

$$Y(T_k)=[P(T_k+T_{p1}) P(T_k+T_{p2}) P(T_k+T_{p3})]^T \quad (3)$$

2 神经网络在青霉素流加发酵产量预测中的应用

2.1 神经网络的拓扑结构

仿真结果表明^[7],对于本文所涉问题,BP网络

是合适的选择.关于BP网络的隐层数及隐元数,Cybenko(1989)证实^[9],只要隐层神经元的个数足够多,至多两个隐层就能以任意高的精度逼近一给定系统,而对任意连续非线性函数,一个隐层就可以逼近.作者采用的网络包含一个隐层,隐层元个数由试差法得出.网络输入层和隐层的神经元采用sigmoid激发函数,输出层节点为线性函数.输入输出层节点数显然是由对象本身决定的.取式(2)中的前4个过程变量的离散值作为输入变量,经试差,确定三步产量超前预测的网络结构为20-5-3.这时,离散化时间区间为8h,输入数据窗口的宽度为24h,即利用24h的数据预测未来8,16,24h的产量.用于训练的输入输出数据对的个数约为600~800(此为目前我们掌握的数据,实际应用时数据量大约是它的2倍).

2.2 青霉素产量的滚动学习-预测

用于ANN产量预估器验证的发酵罐批计有16个.在进行滚动学习-预测时,将这16个罐批逐一选作被预测罐批或现行罐批,其余罐批便自然成了历史罐批.在验证预估器前,首先要定义预测误差.以产量预报为例,ANN状态预报器在时刻 T_k 的预测精度(同预测误差) $e(T_k+T_p)$ 由式(4)给出,其中 P_{ANN} 和 P_M 分别是产量的ANN预测值和实测值.

$$e(T_k+T_p)=\frac{P_{ANN}(T_k+T_p)-P_M(T_k+T_p)}{P_M(T_k+T_p)} \quad (4)$$

q 个预测点的平均预测精度 \bar{e} 定义为:

$$\bar{e}=\sqrt{\frac{\sum_{k=1}^q e(T_k+T_p)^2}{q}} \quad (5)$$

特殊地,将青霉素发酵区分为前期和后期两个区段.发酵前期定义为与 $T_f \leq 96h$ 对应的区段;而后期对应于 $T_f > 96h$.对预测精度的考察侧重于发酵中后期.其原因有二:一是发酵前期的状态因诸多不确定因素(尤其是种子质量的自然波动)客观上无法准确预报;二是神经网络预估器主要将应用于最优生产调度,而调度决策往往是在发酵中后期进行的.表1和表2分别列出了发酵前半期和发酵后半期的产量预报误差.表3则给出了16个罐批预测误差的算术平均. +8h、+16h和+24h分别表示超前8h、16h和24h.

表3可以看出,发酵前半期的平均预测精度约为7%,不是太高.发酵前半期预测精度差主要是由种子质量的自然波动造成的,是一种客观存在的现象.然而可喜的是,在发酵后半期,预测精度大为改善,+8h、+16h和+24h的16罐批平均预测精度

表1 发酵前半期($T_f < 96$ h)采用滚动学习-预测方法的产量平均预报误差

Tab. 1 The average prediction error for the first half of cultivation (i. e., for the period of $T_f < 96$ h) by using rolling learning prediction

罐批号	+8 h产量	+16 h产量	+24 h产量
1	7.31	11.8	13.9
2	2.92	2.90	4.10
3	7.54	6.64	8.51
4	7.25	8.12	10.1
5	5.09	5.88	9.94
6	10.4	15.2	16.6
7	4.40	4.91	6.72
8	4.0	4.25	4.60
9	5.0	5.84	4.93
10	7.22	10.1	3.08
11	7.27	6.52	3.41
12	6.62	5.89	3.75
13	8.12	6.61	4.30
14	6.54	4.39	5.51
15	13.2	3.68	3.61
16	7.07	7.29	3.59

注: 第6罐批为染菌罐批

表2 发酵后半期($T_f \geq 96$ h)采用滚动学习-预测方法的产量平均预报误差

Tab. 2 The average prediction error for the second half of cultivation (i. e., for the period of $T_f \geq 96$ h) by using rolling learning prediction

罐批号	+8 h产量	+16 h产量	+24 h产量
1	2.32	2.80	4.30
2
3	4.17	4.89	4.54
4
5	1.80	2.10	3.10
6	2.07	4.56	10.8
7	1.64	2.43	2.40
8	2.83	2.57	1.81
9	1.61	1.98	2.33
10	1.28	0.78	1.03
11	0.95	0.66	0.71
12	0.61	0.56	0.63
13	0.82	1.18	0.83
14	0.81	0.72	0.75
15	2.37	1.55	1.09
16	0.84	0.45	0.76

注: 第6罐批为染菌罐批; 罐批2、4于100 h左右结束, 故无后半期数据。

达1.72%, 1.87%和2.51%。预测精度随发酵时间的推移而提高正是作者提出的滚动学习-预测方

法的突出优势。从应用的角度看, 单凭发酵前半期产量或其它变量的走势尚不能对整个罐批的优劣做出正确评判, 故发酵前半期的补料操作一般是按既定的时间序列进行(染菌罐批除外); 而在发酵的后半期, 罐批与罐批间的差异已趋明朗, 操作人员能够在这一阶段对过程进行必要的干预, 施以按需补料的策略, 使每个罐批取得尽可能高的经济效益。本文给出的预报方法可以在此阶段为工程技术人员提供干预的依据, 即产量、糖耗、得率(单耗的倒数)甚至效益函数的准确预报, 实用意义明确。与产量预测相类似, 软预报器的糖耗预测精度在发酵后半期也很高(高于1.0%), 见表4。这对未来的补料次优化控制有很大的帮助。图1、2分别给出了ANN预报器对罐批11、12、15、16所作的青霉素产量及糖耗24 h超前预测与实测值的对比。

表3 所有16个罐批产量预报误差的算术平均

Tab. 3 The average of the prediction error of product formation for all 16 charges

区段	超前小时数/h	平均预测误差/%
发酵前半期	+8	6.87
	+16	6.87
	+24	6.67
发酵后半期	+8	1.72
	+16	1.87
	+24	2.51

表4 所有16个罐批糖耗预报误差的算术平均

Tab. 4 The average of the prediction error of substrate consumption for all 16 charges

区段	超前小时数/h	平均预测误差/%
发酵前半期	+8	10.8
	+16	3.89
	+24	5.08
发酵后半期	+8	0.87
	+16	0.62
	+24	0.72

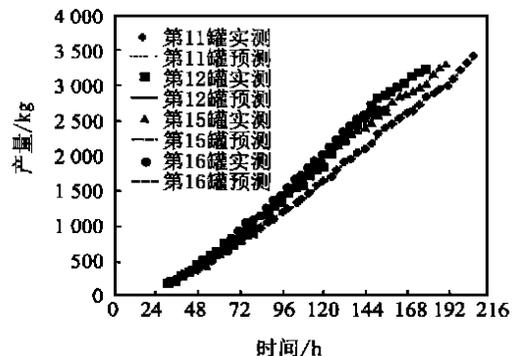


图1 青霉素产量24 h超前预测结果

Fig. 1 ANN-based 24 h ahead prediction of the penicillin formation

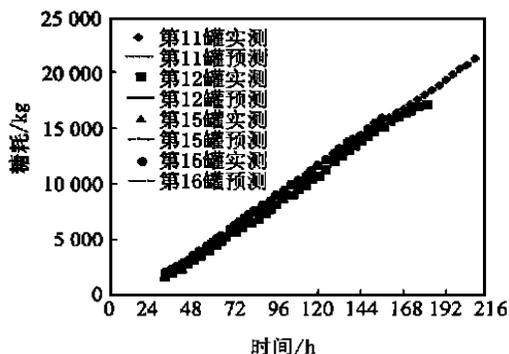


图 2 糖耗 24 h 预测图

Fig 2 ANN-based 24 h ahead prediction of the sugar consumption

3 结果与讨论

显然, 在数据窗口宽度为 24 h、离线采样周期和滚动预测均为 4 h 的情况下, 自 48 h 起, 一个三步(+8 h、+16 h、+24 h)超前状态预测器将在每一时间点(4 h 的整数倍)上给出 3 次预测. 图 1、2 仅仅是其中的+24 h 超前预测结果. 那么, 它与+8 h 和+16 h 预测的一致性如何呢? 图 3 给出了这一对比, 其中浓度值是由产量折算得到的. 预报器良好的一致性表明, 作者所设计的网络不仅对离散点, 而且对过程动态片断都能给出准确预报.

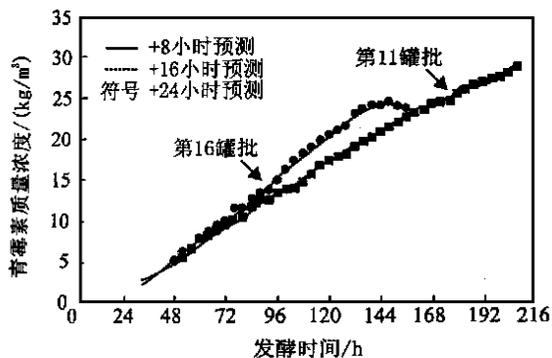


图 3 第 11、16 罐批+8 h、+16 h、+24 h 产量预报结果比较

Fig 3 8 h, 16 h and 24 h ahead prediction of the penicillin formation together with their measurements for charge 11 and 16

不论是连续测量的过程变量还是采样分析数据, 都包含有自然测量噪声. ANN 状态预估器的高精度(见表 3、4)就是在这样的噪声环境下获得的. 为考察 ANN 预估器在更高噪声水平下的鲁棒性, 作者以产量预报为例, 在原始数据中加入了额外的白噪声. 施加额外噪声的数据包括训练数据库及现行罐批输入向量中的所有变量和采样时间. 当然,

在计算现行罐批的预测误差时, 产量测量值 $P_M(T_k + T_p)$ 不应加额外噪声. 表 5 是在无外加噪声、5% 和 10% 额外噪声水平下的平均预测误差. 从中可以看出, 即使在 10% 的高噪声水平下, 发酵后期的 16 罐平均预测误差也小于 5%. 从而得出结论, “滚动学习-预测”有很强的抗干扰能力. 与其它传统方法相比, 这是本文提出的 ANN 产量估计器的又一突出优点.

由于神经网络的状态预报器对正常罐批具有足够高的预报精度, 这样, 预测误差本身将为异常罐批早期诊断提供重要信息. 图 4 所示数据(总产量)来自一青霉素工业生产罐, 即表 1、2 中的第 6 罐批. 约在接种后 64 h 发生了染菌(事先未知). 72 h 处, 24 小时超前产量预报误差达 13.7%, 再过 4 h, 该预报误差升至 21%. 由此看来, 72 h 处已可给出异常罐批的警示信号, 因为正常罐批发酵中期的 24 h 超前预报误差一般在 5% 左右.

表 5 在原始数据中加入白噪声前后, ANN 预报器的 16 罐平均预报精度

Tab. 5 The average prediction error of the ANN predictor when extra noise is added to the database

区段	超前小时数/h	无外加噪声	5%白噪声	10%白噪声
发酵前半期	+8	6.87	7.50	9.00
	+16	6.87	7.80	8.40
	+24	6.67	8.70	7.70
发酵后半期	+8	1.72	2.60	3.50
	+16	1.87	3.10	3.70
	+24	2.51	3.60	4.00

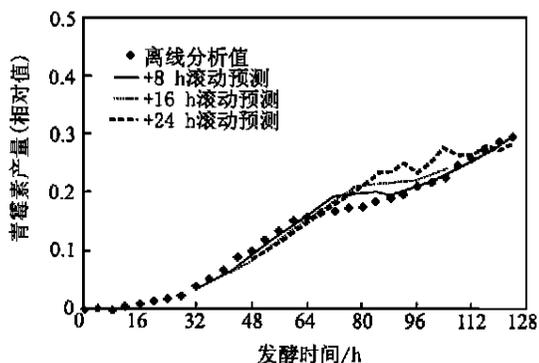


图 4 青霉素发酵染菌罐批产量预测值(曲线)和离线分析(符号)结果的比较

Fig 4 Predicted (lines) and measured (symbols) product formation for the contaminated charge

由图 2 可以看出, 不同罐批的糖耗几乎是相同的, 这是因为生产上的补料操作是按既定时间序列控制的. 而图 1 则告知, 几乎是相同的补料量却导致了明显不同的产量. 这就意味着各罐批的得率或动力学行为有显著差异, 换言之, 即使对青霉素这

类相当成熟的发酵过程,过程由于其本征波动仍存在优化空间.

本文选用的神经网络是 BP 网.对给定的验证

数据,它给出了令人满意的预报结果.其它种类的网络结构是否能给出更准确的预报或者能否用于更广泛的数据,尚有待作进一步的研究.

参考文献

- [1] 冯品如.过程控制工程[M].北京:中国轻工业出版社,1995.
- [2] YUAN J Q, GUO S R, BELLGARDT K H. Simulation and profitestimation for baker' s yeast continuous production[A] . In: MUNACK A, K. SCHUEGERL K(Eds). Computer Applications in Biotechnology[C] . IFAC Symposium Series; Pergamon Press, 1995. 171 ~ 176
- [3] 胡守仁.神经网络——应用技术[M].长沙:国防科技大学出版社,1993.
- [4] MONTAGUE G, MORRIS J. Neural network contributions in biotechnology[J] . **Trends in Biotechnology**, 1994 12: 312 ~ 324.
- [5] KARIM M N, RIVERA S L. Artificial neural networks in bioprocess state estimation[J] . **Adv Biochem Eng/ Biotechnol**, 1992, 46: 1~ 31.
- [6] LINKO S, ZHU Y H, LINKO P. Neural network in lysine fermentation[A] . In: MUNACK A, SCHUEGERL K (eds). Computer Applications in Biotechnology[C] . IFAC Symposium Series; Pergamon Press, 1995. 336 ~ 339
- [7] YUAN J Q, VANROLLEGHEM P A. One— step— ahead prediction of product predictor for profit optimization of penicillin production[A] . In: YOSHIDA T, SHIOYA S(Eds). Computer Application in BIotechnology[C] . IFAC Symposium Series; Pergamon Press, 1998. 183~ 188
- [8] YUAN J Q, GUO S R, BELLGARDT K H, *et al.* Profitoptimization for mycelia fed-batch cultivation[J] . **Journal of Biotechnology**, 1997, 54: 175 ~ 193.
- [9] CYBENKO G. Approximation by supervisions of a sigmoidal function[J] . **Math Control Signal Systems** 1989(2): 303 ~ 314.

(责任编辑:秦和平 李春丽)