

# 基于神经网络和遗传算法的木糖醇发酵培养基优化研究\*

方柏山<sup>1</sup> 陈宏文<sup>2</sup> 谢晓兰<sup>2</sup> 万 宁<sup>2</sup> 梅余霞<sup>2</sup> 胡宗定<sup>1</sup>

(天津大学化工学院 天津 300027) (华侨大学化工学院 泉州 362011)

关键词 木糖醇发酵 培养基优化 人工神经网络 遗传算法

中图分类号 Q819 文献标识码 A 文章编号 1000-3061(2000)05-0648-03

发酵过程机理复杂、影响因素众多。菌种的生理生化特性及发酵的工艺确定之后,适宜的培养基配方成了发酵水平、原料成本高低的决定因素。

为了优化培养基配方,采用遗传算法是一种行之有效的方法。

遗传算法(GA)是基于达尔文进化论和孟德尔遗传学说来实现随机、自适应、并行性全局搜索的一种无须数学模型的优化算法。与其它搜索方法相比,GA的优越性主要有:

(1)在搜索过程中GA不易陷入局部最优,即使所定义的目标函数非连续、不规则或伴有噪声,它也能以很大的概率找到全局最优解;

(2)由于GA固有的并行性,使得它非常适合于大规模并行分布处理;

(3)由于GA容易介入到已有的模型中并且具有可扩展性,因而它易于和别的技术如神经网络、模糊推理、混沌行为和人工生命等相结合,形成性能更优的问题求解方法。

最早报道应用GA于培养基优化的是Freyer等人<sup>[1]</sup>。为了进一步提高培养基优化的效果及减少实验工作量,本文在我们应用GA于木糖醇发酵培养基优化取得了较好结果的基础上<sup>[2,3]</sup>,主要介绍我们如何运用人工神经网络(ANNs)对该系统进行模拟,然后交替使用GA和ANNs,在计算机上对该系统进一步优化,取得较好结果后,用摇瓶和发酵罐进行实验验证的研究结果。

## 1 材 料

### 1.1 菌种

莫格假丝酵母(*Candida mogii* ATCC 18364)源于美国Rockville, MD, 4℃条件下用马铃薯-琼脂保存。

### 1.2 原料和试剂

D-木糖由福建漳州糖厂提供,木糖醇系美国SIGMA公司产品,其它药品为常规。

### 1.3 培养基

斜面培养基和种子培养基见文献[4]。

发酵培养基:所考察的木糖醇发酵培养基由7种成分组成,除了CaCl<sub>2</sub>因含量较少固定为0.1 g/L外,其它6种成分的浓度按GA所确定值配制,其取值范围如表1所示:

表1 各参数取值范围

YE	PEP	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	MgSO <sub>4</sub>
0.1~10	0.04~4.0	0.05~5.0	0.05~5.0	0.1~10	0.005~0.5

## 2 方 法

### 2.1 培养方法

2.1.1 种子培养:见参考文献[4]。

2.1.2 发酵:分别在摇瓶和发酵罐(Biostat B5,德国)中进行。

(1)将5 mL(约3×10<sup>9</sup>个/mL)种子悬浮液接入经GA和ANNs优化所确定的220 mL的发酵培养基中,pH=5.0,30℃下培养96 h,摇床转速200 r/min。

(2)将55 mL(约3×10<sup>9</sup>个/mL)种子悬浮液接入经GA和ANNs优化所确定的3 L发酵培养基中,搅拌转速为200 r/min,pH=5.0,温度T=30℃,通气量为2 L/min左右。

### 2.2 分析方法

细胞含量用干重法。木糖和木糖醇含量分别用对-溴苯胺试剂法和Nash试剂法测定。

### 2.3 建模方法——ANNs

以发酵培养基中的6种主要成分YE、PEP、(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、MgSO<sub>4</sub>的初始浓度为输入值,以发酵终止时的木糖醇浓度为输出值,从我们用GA优化时所得到的40组实验数据中<sup>[3]</sup>取20组(见表2、3)作为学习样本,采用ANNs法构建该系统的数学模型。建模中采用BP算法,神经元活化函数为Sigmoid。采用均匀设计法确定单或双隐层神经元数、学习速度和初始权矩阵<sup>[5]</sup>。

2.4 优化方法—GA

2.4.1 编码和初始种群(初始培养基配方)的生成 :为了提高寻优概率及保证一定的精度 ,取每个参数的子串长度  $l$  为 6 则 6 个参数组合在一起所形成的染色体(即一个个体)长度  $L$  为 36。采用多参数二进制编码方式 ,每个组分可划分为 64 等分( $2^6=64$ ) ,即可构成一个 6 因素 64 水平的培养基优化系统。此时各参数的等分值如表 2 所示 :

表 2 各参数等分值					
YE	PEP	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	MgSO <sub>4</sub>
0.2	0.08	0.1	0.1	0.2	0.01

从编码所产生的 64 个个体中随机选择 10 个构成 10 组培养基配方。

2.4.2 适应度函数值(木糖醇浓度)的求解及转换 :把 10 种实验方案输入到所构建的 ANNs 中进行预测 ,ANNs 的输出即为 GA 相应的适应度函数值。为了提高个体之间的竞争力 ,本文对适应度函数进行线性转换 ,即 :

$f' = af + b$   
式中  $f$  和  $f'$  为转换前、后的适应度函数 , $a$ 、 $b$  为系数。 $a$  和  $b$  须满足以下 2 个条件 :

- 1 转换后适应度平均值  $f'_{av}$  要等于原适应度平均值  $f_{av}$  ,即 : $f'_{av} = f_{av}$  ;
- 2 转换后适应度函数最大值  $f'_{max}$  等于原适应度平均值  $f_{av}$  的  $C$  倍 ,即 : $f'_{max} = Cf_{av}$  , $C$  为群体中最佳个体预期得到的复制数目 ,一般对于不太大的群体( $n=50\sim100$ ) , $C$  可在 1.2~2.0 之间取值(本文取  $C=1.2$ )。由此得

$$a = (C - 1) \cdot f_{avg} / (f_{max} - f_{avg})$$
$$b = (f_{max} - Cf_{avg}) \cdot f_{avg} / (f_{max} - f_{avg})$$

2.4.3 评价适应度 ,择优繁殖、交叉、变异 ,产生新的种群 :采用适应度比例法(即 :个体的选择与适应度成比例)评价 10 个浓度值 ,挑选出优良个体作为父代进行繁殖。随机配对后 ,每代个体之间通过单点交叉(交叉概率  $P_c=0.6$ )交流各自的优秀基因及单点变异(变异概率  $P_m=0.05$ ) ,产生新的基因型和种群。

2.4.4 评价新种群 检测进化速度和收敛性 ,判断进化成熟否 ,如不成熟 ,返回 2.4.1。如此反复 ,直至满足要求为止。

2.5 GA 与 ANNs 的耦联

本文所制定的 GA 与 ANNs 耦联的方式如图 1 所示。图中 ,由 GA 产生的培养基配方在建模前和预测后用于实验(如图中字母 e 所示) ,有了模型后则用于预测(如图中字母 p 所示)。

3 结果与讨论

3.1 人工神经网络模型

经试差研究所建立的人工神经网络的拓扑结构为 6-3-1。用该模型模拟木糖醇发酵结果 ,其模拟值和实验值的吻合程度见图 2。

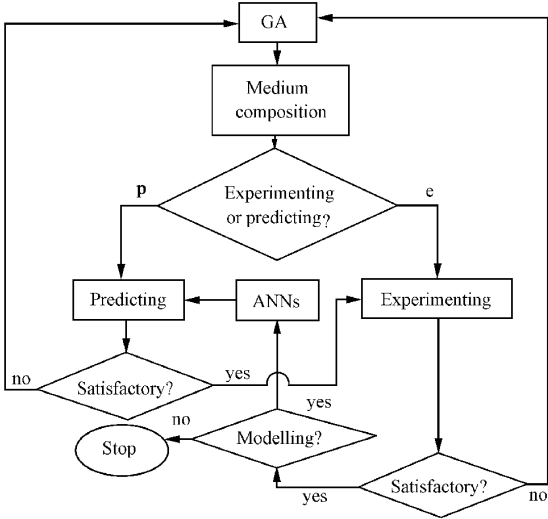


图 1 GA 与 ANNs 耦联框图

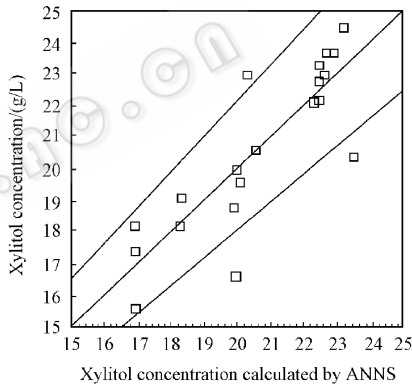


图 2 木糖醇浓度的计算值与实测值

由图 2 可知 ,除个别点外 ,大部分木糖醇浓度的计算值与实测值的相对误差在 10% 范围内。据此 ,只要已知培养基组成便可预估木糖醇浓度。

3.2 发酵培养基优化预测与检验

交替使用遗传算法和人工神经网络模型直至得到满意的结果为止 ,共产生 4 代 40 组培养基配方 ,从中挑选具有代表性的培养基配方 10 组用摇瓶进行发酵实验 ,每组做 2 瓶 ,结果如图 3 所示。线性回归木糖醇浓度的实测值  $P_{exp}$  与模

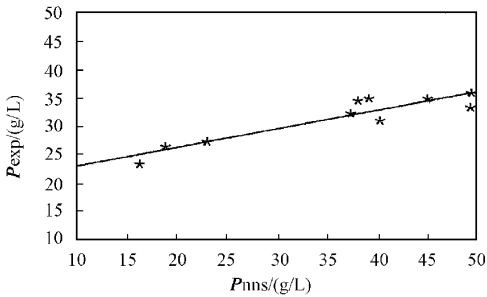


图 3 实验值与预测值的比较

型预测值  $P_{nns}$  得：

$P_{exp} = 20.3 + 0.319P_{nns}$  （相关系数  $R = 0.9222$ ）  
可见，两者之间具有较好的相关性。

以初始木糖浓度为基准，与文献 [3, 4] 单独使用 GA 优化培养基的前、后得率相比，得率分别提高了 15.0% 和 8.8%，培养基中各组分浓度也有较大幅度减低，详见表 3。

表 3 优化前后的培养基各组分浓度及木糖醇得率的比较

	Before opt. <sup>[4]</sup>	Ref. <sup>[3]</sup>	After opt.
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (g/L)	5.0	4.59	3.92
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> (g/L)	5.0	1.05	0.36
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (g/L)	10.0	0.45	1.95
YH (g/L)	10.0	3.72	6.59
PER (g/L)	4.0	0.69	1.46
MgSO <sub>4</sub> (g/L)	0.5	0.37	0.49
CaCl <sub>2</sub> (g/L)	0.1	0.10	0.10
Yield (g xylitol/g initial xylose)	56.2	59.4	64.6

3.3 木糖醇发酵

以所得到的最佳培养基配方配制 3L 含木糖 55.88 g/L 的发酵培养基，用 5L 发酵罐进行发酵，所得结果如图 4 所示。

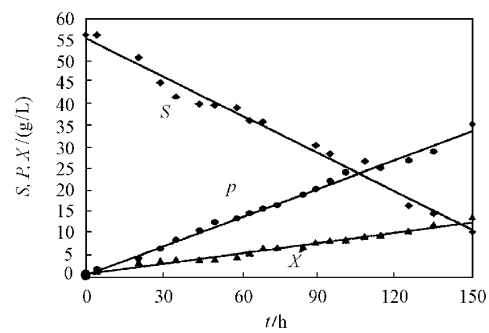


图 4 木糖醇发酵过程中木糖、木糖醇、细胞浓度的变化

由图 4 可知，发酵时间  $t = 150\text{ h}$  时，木糖醇浓度为 35.34 g/L，接近于相同培养基配方下摇瓶发酵所得的木糖醇浓度（36.11 g/L）。由于木糖醇浓度达到 35.34 g/L 时仍未出现极值，继续发酵有望得到更高的木糖醇浓度。

3.4 结论

在本文所研究的体系中，用人工神经网络模型描述发酵培养基与产物的关系，并由此模型预测产物浓度，用遗传算法优化培养基配方能够收到较好的效果。它不仅能有效地提高产物浓度、显著地降低培养基成本，而且可大大减少繁琐的实验工作量及缩短研究周期。这对其他发酵培养基配方的优化也具有指导意义。

参 考 文 献

[ 1 ] Freyer S T, Weuster-Botz D, Wandrey C. *BioEng*, 1992, 5(6):15~25  
[ 2 ] 方柏山. 生物技术过程模型化与控制, 广州:暨南大学出版社, 1997, pp. 379~385  
[ 3 ] 方柏山, 陈宏文, 胡宗定. 化学反应工程与工艺, 2000, 2(2):101~104  
[ 4 ] 陈宏文, 方柏山, 胡宗定. 华侨大学学报, 1998, 19(4):416~419  
[ 5 ] 方柏山, Sirisansaneeayakul S. 生物工程学报, 1998, 14(1):81~86

The Medium Optimization of Xylitol Fermentation Based on Neural Networks and Genetic Algorithms

FANG Bai-shan<sup>1</sup> CHEN Hong-Wen<sup>2</sup> XIE Xiao-Lan<sup>2</sup> WAN Ning<sup>2</sup> MEI Yu-Xia<sup>2</sup> HU Zong-Ding<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> College of Chemical Engineering, Tianjin University, Tianjin 300027 )  
<sup>2</sup> College of Chemical Engineering, Huaqiao University, Quanzhou 362011 )

**Abstract** Using genetic algorithm(GA)for medium optimization of xylitol fermentation and coupling neural networks model for predicting xylitol concentration is introduced. The medium compose determined by GA is as input data of the neural networks, while the output data predicted by neural networks is as suitable value of GA for predicting. The optimum medium is further validated by experimentation. The good result, which save the experimental workload and charge, enhance the level of xylitol fermentation as well as reduced the medium consume is obtained.

**Key words** Xylitol fermentation, medium optimization, neural networks, genetic algorithms