

## 遗传算法在微生物发酵培养中的应用

秦华明 赵颖怡 梁世中\*

(华南理工大学生物工程系 广州 510640)

**摘 要** 遗传算法是模拟生物群体遗传学的基本原理解决实际问题的一种高效优化方法。在优化过程中,它无需体系的先验知识,能在许多局部较优中找到全局最优,在解决复杂的非线性问题方面,该算法显示出广阔的发展前景。文中简要介绍了遗传算法的基本原理和步骤,综述了它在微生物发酵领域的应用,并指出其目前存在的弱点。

**关键词** 遗传算法 发酵 优化

微生物的培养及发酵过程是一个生化过程,是一个高度非线性、非结构化的复杂系统,它涉及许多相互影响的因素。为了弄清楚这些因素之间的相互关系以及它们对最终产品的影响情况,往往需要进行大量的实验研究。而且微生物发酵培养的培养基成分复杂,用一般数理统计方法也难于优化。随着现代生物技术的发展,客观上使得单凭经验或经典实验数据对过程加以控制远不能满足研究和优化生产的需要。因此,尽快弄清工业生产中影响参数的关系是待解决的问题。

遗传算法(GAs)模拟生物在自然环境中的遗传和进化过程而形成的一种自适应全局优化概率搜索算法。它最早由美国密执安大学的 Holland<sup>[1]</sup>教授提出,起源于 20 世纪 60 年代对自然和人工自适应系统的研究。Bagley 在其博士论文中首次提出了“遗传算法”一词。后经过 Rosenberg、Cavicchio、Weinberg、Hollstien、DeJong 等人的研究和发展,80 年代由 Goldberg 进行归纳总结,形成了遗传算法的基本框架<sup>[2]</sup>。由于 GAs 能在搜索过程中自动获得和积累有关搜索空间的知识,并自适应地控制搜索过程以求得最优解,所以在函数优化、组合优化、生产调度、自动控制、机器人学、图像处理、人工生命、机器学习等许多领域得到了广泛应用<sup>[3]</sup>。

本文主要论述遗传算法在微生物发酵培

养中的应用,并分析其存在的问题和发展方向。

## 1 遗传算法的基本原理

遗传算法是一种更为客观意义下的仿生算法。它模仿的机制是一切生命与智能的产生与进化过程。通过模拟达尔文“优胜劣汰”“适者生存”的原理,鼓励产生好的结构,通过模仿孟德尔遗传变异理论在迭代过程中保持已有的结构,同时寻求更好的结构。其基本流程见图 1。

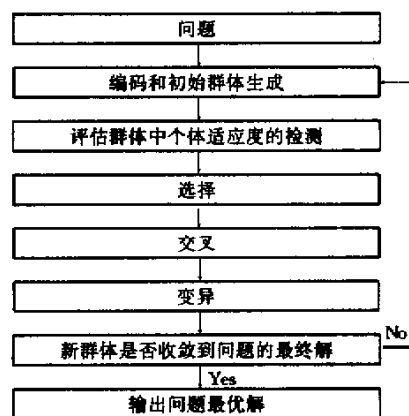


图 1 遗传算法步骤方框图

## (1) 个体编码

遗传算法的运算对象是表示个体的符号串,所以必须把变量编码为一种符号串,形成个体的基因型。个体的基因型和表现型可以

第一作者:博士研究生。

收稿时间 2001-08-24 改回时间 2001-12-20

通过编码和解码程序相互转换。

### (2) 初始群体的产生

GAs 是对群体进行的迭代操作,需要给其准备一些表示起始搜索点的初始群体数据。每个个体可通过随机方法产生初始群体,作为进化的初始代。

### (3) 适应度评估检测

GAs 在搜索进化过程中一般不需要其他的外部信息,仅用适应度函数值来评定个体的优劣程度从而决定其遗传机会的大小。一个好的评价函数关系到问题的正确解决,而且可以加快算法的收敛速度,因此评价函数的建立非常关键。

### (4) 遗传操作

在 3 个遗传算子中,选择的目的是为了从当前群体中选出优良的个体,使它们有机会作为父代繁殖下一代,判断个体优良与否的准则是各自的适应度值,个体适应度越高,其被选择的机会就越多。交叉是指在选择个体的过程中,首先对个体进行随机配对,其次在配对个体中随机设定交叉处,二者彼此交换部分信息,其作用在于将父辈的优良品质保留至子代染色体。变异操作按位(bit)进行,即随机地把某一位的内容进行变异,以扩大搜索空间,克服有可能陷入局部最优的弊端。以上 3 个算子密切配合,同控制着进化过程。

作为一种随机优化与搜索方法,与普通的最优化方法相比,它具有以下几个特点:

(1) 遗传算法的操作对象是一组可行解,而非单个可行解,搜索轨道有多条,而非单条。因而具有良好的并行性,非常适用于大规模、并行分布处理;(2) 遗传算法只需利用目标函数的取值信息,而无须梯度的高价信息,因而适用于高度非线性的不连续多峰函数的优化以及无解释表达式的目标函数的优化,具有很强的通用性;(3) 同时使用多个搜索点的搜索信息和概率搜索技术,因此在搜索过程中不易陷入局部最优。即使在伴有噪音的情况下也能以极大的概率找到全局最优解;(4) 遗传

算法的操作的可行解集是经过编码的,目标函数可解释为编码化个体的适应值,因而具有良好的可操作性与简单性。这些特点使得 GAs 在解决复杂的优化、搜索问题时显示出极大的优越性。

## 2 遗传算法在微生物发酵培养中的应用

### 2.1 培养基的优化

发酵培养基的筛选是进行发酵优化和动力学研究至关重要的一步。由于培养基组成复杂,包括碳源、氮源、生长因子、无机盐等,至今培养基的筛选还是停留在一粗糙的水平上。有关发酵培养基优化的研究所采用的方法是传统的单因素试验法、因子设计法或正交设计。单因素试验法是以因素间没有交互作用为前提,但对于大多数培养基组成而言,这种假设往往不成立,采用该法可能导致错误的结论。因子设计法必须建立数学模型来确定各因素之间的相互影响,通过计算目标函数的极大(小)值得到各组分的最优解。通常,对于  $s$  个因素  $q$  个水平的实验,其实验总数为  $q^s$ 。因此对于因素和水平数很多的实验体系,常无法满足因子设计法的要求。正交设计的一般过程是大致确定培养基的组分,将每种组分划分成几个水平,然后进行多因素多水平的正交实验,再进行正交分析,最后确定培养基成分。这样的缺点是实验点距大、精度不够,另外如果组分多,则实验数量呈几何级数增长,这样不是增加实验量就是降低所选组分数,使实验在一个不完整的基础上进行。得到的结果也只是次优解。

遗传算法具有搜索空间大、能够进行多点搜索的能力,Freyer<sup>[4]</sup>等首先将其用于培养基的优化。Weuster-Botz<sup>[5]</sup>利用 *Candida boidinii* 连续发酵生产甲酸脱氢酶(FDH)时,运用遗传算法研究了 14 组分的优化。初始群体通过随机产生,每代群体数目固定为 25,以光密度为目标函数,单点变异率为 0.01。通过 5 代的发酵实验,得到优化培养

基的配方。并在 200L 的发酵罐中进行连续培养,FDH 的时间产率从 100 U/l·h 提高到 150 U/l·h,提高了 50%。酶的活力从 1 550 U/l 提高到 2 300 U/l。Zuzek<sup>[6]</sup>等用遗传算法研究了曲霉发酵生物合成 Mevinolin 的 10 组分培养基筛选。他们首先利用遗传算法和归纳学习的原理进行实验设计,为提高实验效率,用机器学习的方法建立一个模型来预测产物产量,经过 4 代的发酵实验,产物产量提高了近 3 倍。方柏山<sup>[7]</sup>等运用遗传算法在研究莫格假丝酵母利用木糖生产木糖醇时进行了 6 个组分 50 个浓度水平的培养基优化。由 GA 随机产生初始种群,种群大小取 10,即 10 种实验方案。每种实验方案平行做两次,取两次测得的木糖醇含量平均值作为适应度函数值。通过分析批实验数据,用转轮选择法(适应度比例法)从种群中挑选出优良个体作为父代随机配对繁殖,单点交叉概率为  $P_c = 0.6$ ,单点变异概率为  $P_m = 0.05$ 。进行了 4 代共 80 瓶摇瓶实验,以较少的实验次数在较大搜索区域内,完成培养基优化。按照优化后的培养基组成,由 50 g/L 木糖获得了 29.7 g/L 木糖醇,比优化前提高 5.7%。这些说明遗传算法在培养基筛选上有一定的利用价值。

## 2.2 发酵动力学参数辨识

动力学模型的建立,离不开模型参数的估算。对于显著非线性的发酵动力学模型而言,传统的“点到点”的优化算法对于初始点的确定往往比较困难,而初始点的选择又直接影响到算法的收敛。而且计算困难。在处理复杂的多参数非线性函数优化问题时 GAs 由于是在解空间中随机产生初始点,再进行多点并行搜索,搜索面很广,寻优速度快,从而能以较大的概率达到全局最优。

陈宏文<sup>[8]</sup>等把遗传算法应用于求解分批发酵动力学模型参数。以赖氨酸分批发酵过程模拟为例,结果表明用遗传算法可有效地解决赖氨酸分批发酵动力学模型这类复杂的非线性函数的参数估算问题。与 POW-

ELL 算法相比,目标函数值  $g(s)$  从 246.80 下降到 202.36。表明遗传算法能进一步提高赖氨酸分批发酵过程状态变量的计算值与实验值的吻合程度。

蔡煜东<sup>[9]</sup>运用遗传算法对发酵动力学模型进行了计算机参数辨识。以谷氨酸发酵为例,选取了 3 个最重要的变量:菌体浓度  $X$ 、基质浓度  $S$ 、产物浓度  $P$ ,分别建立模型方程,运用遗传算法进行运算。结果表明,遗传算法能拟合发酵动力学方程动态地估计参数值,避免了各参数精度上的相互依赖,拟合的结果比常用的变换法更好,所得参数是原非线性曲线的最优参数估计值。由于使用计算机,拟合十分简便、快速。

Pinchuk<sup>[10]</sup>等在自循环发酵(SCF)系统中,使用  $S_{UGAL}$  软件包,运用遗传算法从实验数据中进行模型的参数拟合。结果表明,由于 SCF 固有的特性,使得得到的实验数据更适于生物系统的动力学模型的建立,同时遗传算法不像其他非线性回归方法,它不需要梯度函数的信息而能很快的完成和收敛。所得参数的拟合程度比其它算法更好。

## 2.3 发酵过程控制

为了使发酵产出效率最大化,对微生物的发酵过程进行优化控制相当重要。但在微生物的发酵过程中,由于微生物自身的时变性、生物反应的高度非线性和生长环境发生改变的可能性,并且微生物细胞内部存在着复杂的调控系统,使得发酵过程受到许多未知因素的影响。因此,用一般的算法难于对其进行优化控制。遗传算法具有多点搜索和并行处理的能力,处理这样的问题具有明显的优势。

高勇峰<sup>[11]</sup>用遗传算法和 BP 算法相结合的混合算法来训练前向神经网络权系数,并应用于抗生素发酵过程的逆动力学模型的网络训练。利用各种参数的化验值对发酵过程的逆动力学模型进行了仿真后,结果显示通过神经网络的控制能够得到补料量的智能控制方法。

Matsuura<sup>[12]</sup>等运用遗传算法计算了分批补料培养过程中温度的优化轨线,证明运用遗传算法在较短的计算时间内能够找到优化轨线。Shih 等运用遗传算法混合神经网络模型对分批补料培养生产青霉素 G 的补料策略进行了优化。Angelov<sup>[13]</sup>等开发了一个基于遗传算法的相关控制软件并应用与工业化抗生素发酵生产,通过测定前培养中控制变量的最优化轨线,最后在主培养中使最终产物浓度提高了约 5%。

Zuo<sup>[14]</sup>等培养 *Bacillus thuringiensis* 生产苏云金菌  $\beta$ -外毒素时,运用遗传算法优化基质流加速率。首先采用混合神经网络建立发酵模型,网络的输入变量是菌体浓度和基质浓度,输出变量是比生长速率  $\mu$ 、比基质消耗速率  $\sigma$  和比产率  $\pi$ 。利用 4 次实验样本数据集对神经网络进行训练,最后得到对发酵过程进行优化控制的混合神经网络模型。然后,运用遗传算法分别进行离线优化后培养和半实时优化控制培养。培养的限定条件是最大流加速率是 1 L/h,最大工作体积是 40 L,培养时间为 50 h。离线优化中,遗传算法迭代了 35 代。在培养完成后,工作体积是 39.61 L,产物浓度为 22.57 g/L。半实时优化控制中,遗传算法进行了 5 代,每隔 1 h 产生一个新的基质浓度调定点,根据新的调定点确定新的基质流加速率。培养完成后,最后工作体积是 39.99 L,产物浓度是 32.57 g/L,比离线优化约高 40%。

### 3 结 语

遗传算法这一仿生学算法与传统的寻优算法极不相同。由于其出色的表现,吸引了众多领域的研究人员的注意,并在许多领域内得到了越来越广泛的应用。然而,尽管遗传算法是稳健的,但是就任何一个特殊的领域而言,GAs 并非最成功的优化算法。在求解某些具有多个解的问题时,其突出的弱点

是算法的“早熟”。为克服这一难题,人们在 GAs 的再生产方法、交换方法和编码技术等方面做了大量细致而复杂的改进工作,取得了丰硕的成果。应该强调指出的是,GAs 是一种非常有效的解决组合优化与全局搜索问题的算法,但局部搜索能力不足。因此如何把它和其他算法结合起来应受到广大研究人员的注意。综观近几年的 GAs 的发展状态,也说明了这一点。目前国际上将之应用于发酵方面的研究相对较少。因此,仍有大量相关方面的工作需进一步的探讨。相信随着遗传算法的理论的成熟、改进,以及与模糊控制、神经网络等技术的有机结合,它必将在生产中发挥巨大的作用。

### 参 考 文 献

- 1 Holland J H. Journal of the Association for Computing Machinery, 1962, 3: 297~314
- 2 陈国良,王煦法,庄镇泉等. 遗传算法及其应用. 北京:人民邮电出版社,1996
- 3 周明,孙树栋. 遗传算法原理及应用. 北京:国防工业出版社,1999
- 4 Freyer St, Weuster-Botz D, Wandrey C. BioEng., 1992, 8(5/6): 16~25
- 5 Weuster-Botz D, Wandrey C. Process Biochemistry, 1995, 30(6): 563~571
- 6 Zuzek M, Friedrich J, Cestnik B et al. Biotechnol. Tech., 1996, 10(12): 991-996
- 7 方柏山,陈宏文,胡宗定. 化学反应工程与工艺, 2000, 16(2): 122~126
- 8 陈宏文,方柏山,胡宗定. 华侨大学学报, 2000, 21(1): 71~75
- 9 蔡煜东,陈常庆. 化工学报, 1995, 46(3): 338~342
- 10 Pinchuk R J, Brown W A, Hughes S M et al. Biotech. Bioeng., 2000, 67(1): 19~24
- 11 高勇峰,张自强,阎保定等. 洛阳工学院学报, 2000, 21(1): 50~52
- 12 Matsuura K, Shiba H, Nunokawa Y et al. Seibutsu-kogaku, 1993, 71: 171~178
- 13 Angelov P, Guthke R. Bioprocess Engineering, 1997, 16(5): 299~303
- 14 Zuo K, Wu W T. Computers Chemical Engineering, 2000, 24: 1105~1109

## Application of Genetic Algorithms in the Optimization of Fermentation Process

Qin Huaming Zhao Yingyi Liang Shizhong

(Department of Bioengineering, South China University of Technology, Guangzhou, 510640)

**ABSTRACT** Genetic algorithms (GAs) is actually a very attractive research field in the world. It simulates the basic theory of biologic population genetics to solve problem as a high effective optimizing method. In the optimizing process, it can find the global optimum point while having no need of prior knowledge; GAs shows broad progress prospect in solving the complex nonlinear problem. This paper presents the principle and the method of genetic algorithms, shows the applications in fermentation field. At the end of this paper, the development tendency of GAs is pointed out.

**Key words** genetic algorithms, fermentation process, optimization

---

### SAB 在中国继续投资

SAB(南非啤酒公司)逐步扩大在中国市场中所占的份额。2001 年 9 月, SAB 参加了华润啤酒集团对四川蓝剑啤酒厂的投资。这不仅使这家新的合资集团公司的啤酒厂家数量增加到 25 个, 而且使其年产量达到了 250 万吨。SAB 以 2 600 万美元的资金投入获得该合资公司 49% 的股份。

SAB 于 1992 年进入中国, 2 年后与华润集团签订了投资合同。华润集团是中国最大的集团公司之一, 2000 年的营业额约达 20.4 亿美元, 纯利润达 1.95 亿美元。首次投资的啤酒企业是年产 14 万 t 的沈阳啤酒厂。在过去 7 年中, 有 24 家啤酒厂被收于其下, 大多是北方啤酒厂家。随着蓝剑的加入, 从而进入四川省。

---

### 日本开发出新型抗过敏茶

日本学者最近发现产于我国台湾省的一种民间自制的土茶“包种茶”还具有良好的抗过敏作用。包种茶亦属于乌龙茶系列, 为半发酵茶, 但发酵程度略低于常规的乌龙茶。其茶汤色则介于浅黄与红色之间, 并有一种特殊的香气。经日本学者研究, 包种茶中所含的一种名为 PVPP 的生化物质具有强力抑止哮喘与湿疹(皮肤过敏)等多种过敏性疾病的作用。此外, 包种茶也含有普通茶叶都具有的多酚类物质。日本静岗县立大学药学系的研究人员用台湾产的包种茶辅以日本静岗县茶场生产的绿茶, 加工成一种新型抗过敏茶。其口味兼有绿茶的清香与红茶的浓香, 为混合茶香型。由于日本国内约有 1 300 多万人患有包括哮喘、湿疹及其他各种过敏性疾病, 且日本人与中国人一样同样喜欢饮茶, 故抗过敏茶一旦投放市场无疑将受到广大消费者的欢迎。

### 银杏食品走红日本

近年来, 中国的银杏叶精, 在日本市场上已成热销产品。银杏叶精制成的饮料、药品、生发剂和果冻等, 均畅销不衰。

1998 年末, 日本东京的一位医药专家经多年潜心研究, 提出了银杏叶精医用的理论依据。他认为, 银杏叶精内含有人体健康所需的氨基酸和叶绿素源, 它直接作用于纤维血管, 具有清除积存在血管内的“渣滓”, 畅通和软化血管壁, 改善血管功能和血液品质、促进血液循环之功效。对高血压、脑中风以及老年性痴呆等均有预防和治疗效果。日本人应用饮食科学原理, 很快生产出含有这种银杏叶精成分的各种食品和化妆品, 市场前景广阔。