

## 生化系统稳态优化的一种新算法

徐恭贤<sup>1</sup>, 邵 诚<sup>1</sup>, 修志龙<sup>2</sup>

(1. 大连理工大学 先进控制技术研究所, 辽宁 大连 116024; 2. 大连理工大学 生物科学与工程系, 辽宁 大连 116024)

**摘要:** 针对一类生化系统的稳态优化问题, 在已有间接优化方法(IOM)的线性优化问题中引入一个反映S-系统解和原模型解一致性的等式约束, 应用Lagrangian乘子法将修正后的非线性优化问题转化为一个等价的线性优化问题, 提出了一种改进的稳态优化新算法. 该优化算法不仅可以收敛到正确的系统最优解, 而且可用现有的线性规划算法去计算. 最后将算法应用于几个生化系统的稳态优化中, 结果表明, 本文提出的优化算法是有效的.

**关键词:** 稳态优化; 间接优化方法; Lagrangian乘子法; 生化系统

**中图分类号:** TP273 **文献标识码:** A

## A new algorithm for steady-state optimization of biochemical systems

XU Gong-xian<sup>1</sup>, SHAO Cheng<sup>1</sup>, XIU Zhi-long<sup>2</sup>

(1. Institute of Advanced Control Technology, Dalian University of Technology, Dalian Liaoning 116024, China;

2. Department of Bioscience and Biotechnology, Dalian University of Technology, Dalian Liaoning 116024, China)

**Abstract:** A new algorithm for steady-state optimization of a class of biochemical systems is proposed in this paper. An additional equality constraint to account for the consistency of solutions between the S-system and the original model is introduced into the existing linear optimization problem of the indirect optimization method(IOM). Using the general Lagrangian multiplier method, the resulting optimization problem is then modified as an equivalent linear optimization problem. The optimization algorithm not only converges to the correct optimum solution of biochemical systems, but also can be solved with available linear optimization techniques. Finally, the algorithm is applied to the steady-state optimization of several biochemical systems. The results show the validity of the proposed algorithm.

**Key words:** steady-state optimization; indirect optimization method; Lagrangian multipliers method; biochemical systems

### 1 引言(Introduction)

从技术的角度来看, 基于模型的优化为分析和优化生化系统提供了一个有效的系统化工具, 借助数学优化可以获得生化系统的重要信息, 从而可以设计过程的最优操作. 关于基于模型的优化策略已经做了很多有益的工作<sup>[1~8]</sup>, 其中一个成功的例子是Torres等人<sup>[3]</sup>在1996年提出的间接优化方法(IOM). 该方法的基本思想是用S-系统去逼近生化系统的非线性模型, 这种表示的一个好处是, 当模型的所有变量用对数坐标表达时, 稳态方程是线性的, 因此, 可用线性优化算法来求解生化系统的稳态优化问题. 但是由IOM方法计算的优化结果显示, S-系统解与IOM解(即将最优S-系统解下的参数代入原模型所得的稳态解)往往相差很大, 此时, 可采用迭代IOM方法以获得比较满意的最优解<sup>[9]</sup>. 由于S-系统(基于一阶泰勒逼近<sup>[6]</sup>)是原模型的局部表示, 所以

迭代IOM方法只在某一参考稳态附近是有效的, 即随着迭代次数的增加, 目标函数值逐渐减小, 直至收敛到某一最优值, 但是该值并不是优化问题的真正最优解.

为了克服IOM方法的这一缺点, 本文提出了一种可用于求解生化系统稳态优化问题的新算法. 该算法的基本思想是在IOM方法的线性优化问题中引入一个说明S-系统解和原模型解一致性的等式约束, 应用Lagrangian乘子法将上述修正后的非线性优化问题转化为一个等价的线性优化问题来求解. 数值结果表明, 本文提出的优化算法可以收敛到正确的系统最优解.

### 2 生化系统描述及其稳态优化(Description of biochemical systems and its steady-state optimization)

考虑如下的生化系统

$$\frac{dX_i}{dt} = F_i(\mathbf{X}, \mathbf{Y}), \quad i = 1, 2, \dots, n. \quad (1)$$

其中:  $\mathbf{X} = (X_1, X_2, \dots, X_n)^T \in \mathbb{R}^n$ ,  $X_i$  为代谢物浓度;  $\mathbf{Y} = (Y_1, Y_2, \dots, Y_m)^T \in \mathbb{R}^m$ ,  $Y_k (k = 1, 2, \dots, m)$  为模型参数, 一般为酶活性.

生化系统(1)的稳态优化问题(SOP)可描述为

$$\max Q(\mathbf{X}, \mathbf{Y}) \quad (2a)$$

$$\text{s.t. } F_i(\mathbf{X}, \mathbf{Y}) = 0, \quad (2b)$$

$$X_i^L \leq X_i \leq X_i^U, \quad (2c)$$

$$Y_k^L \leq Y_k \leq Y_k^U. \quad (2d)$$

式中: 目标函数  $Q(\mathbf{X}, \mathbf{Y})$  通常为某一流速或代谢物浓度; 式(2b)为稳态约束; 式(2c)和(2d)分别是对代谢物浓度  $X_i$  和模型参数  $Y_k$  的约束.

### 3 优化方法(Optimization approach)

如果将“积累”和“消耗”  $X_i$  的所有流量之和分别记为  $V_i^+$  和  $V_i^-$ , 则生化系统(1)可近似表示为如下的S-系统形式:

$$\begin{aligned} \frac{dX_i}{dt} &= V_i^+ - V_i^- = \\ &\alpha_i \prod_{j=1}^n X_j^{g_{ij}} \prod_{k=1}^m Y_k^{g'_{ik}} - \\ &\beta_i \prod_{j=1}^n X_j^{h_{ij}} \prod_{k=1}^m Y_k^{h'_{ik}}, \quad i = 1, 2, \dots, n. \end{aligned} \quad (3)$$

式中:  $\alpha_i$  和  $\beta_i$  的定义与文[3]不同, 这里只将其视为可调参数;  $g_{ij}$ ,  $g'_{ik}$ ,  $h_{ij}$  和  $h'_{ik}$  为动力阶, 其定义式如下:

$$\begin{aligned} g_{ij} &= \left( \frac{\partial V_i^+}{\partial X_j} \frac{X_j}{V_i^+} \right)_0, \quad g'_{ik} = \left( \frac{\partial V_i^+}{\partial Y_k} \frac{Y_k}{V_i^+} \right)_0, \\ h_{ij} &= \left( \frac{\partial V_i^-}{\partial X_j} \frac{X_j}{V_i^-} \right)_0, \quad h'_{ik} = \left( \frac{\partial V_i^-}{\partial Y_k} \frac{Y_k}{V_i^-} \right)_0. \end{aligned}$$

下标0表示上述参数是在代谢物浓度的稳态下计算的, 下同.

根据式(3), 目标函数  $Q(\mathbf{X}, \mathbf{Y})$  的S-系统表示为

$$Q = \gamma \prod_{i=1}^n X_i^{f_i} \prod_{k=1}^m Y_k^{f'_k}. \quad (4)$$

其中:  $f_i$  和  $f'_k$  是动力阶,  $\gamma$  是速率常数, 其表达式为

$$\gamma = (Q)_0 \prod_{i=1}^n (X_i)_0^{-f_i} \prod_{k=1}^m (Y_k)_0^{-f'_k}. \quad (5)$$

令  $\frac{dX_i}{dt} = 0$ , 则系统(3)的稳态方程可化为

$$\begin{aligned} \sum_{j=1}^n (g_{ij} - h_{ij}) \ln X_j + \sum_{k=1}^m (g'_{ik} - h'_{ik}) \ln Y_k = \\ \ln \frac{\beta_i}{\alpha_i}, \quad i = 1, 2, \dots, n. \end{aligned} \quad (6)$$

设  $x_j = \ln X_j$ ,  $j = 1, 2, \dots, n$ ;  $y_k = \ln Y_k$ ,  $k =$

$1, 2, \dots, m$  及  $b_i = \ln \frac{\beta_i}{\alpha_i}$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$ , 则可将方程(6)表示为如下的线性代数方程形式:

$$A_d \mathbf{x} + A_{id} \mathbf{y} = \mathbf{b}. \quad (7)$$

其中: 矩阵  $A_d = (g_{ij} - h_{ij})_{n \times n}$ ,  $A_{id} = (g'_{ik} - h'_{ik})_{n \times m}$ , 向量  $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)^T$ ,  $\mathbf{y} = (y_1, y_2, \dots, y_m)^T$ ,  $\mathbf{b} = (b_1, b_2, \dots, b_n)^T$ .

由文献[10]可知, 如果生化系统有非零稳态, 则矩阵  $A_d$  可逆, 于是由方程(7)可唯一地解出  $\mathbf{x}$ , 其解为

$$\mathbf{x}(\mathbf{y}, \mathbf{b}) = -A_d^{-1} A_{id} \mathbf{y} + A_d^{-1} \mathbf{b}. \quad (8)$$

由于对数变换并不改变目标函数最优解的位置, 所以优化问题(SOP)可化为线性优化问题(LOP):

$$\begin{cases} \max q(\mathbf{x}, \mathbf{y}) \\ \text{s.t. } A_d \mathbf{x} + A_{id} \mathbf{y} = \mathbf{b}, \\ \ln X_i^L \leq x_i \leq \ln X_i^U, \\ \ln Y_k^L \leq y_k \leq \ln Y_k^U. \end{cases}$$

其中

$$\begin{aligned} q(\mathbf{x}, \mathbf{y}) &= \ln(Q(\mathbf{X}, \mathbf{Y})) = \\ &\ln \gamma + \sum_{i=1}^n f_i \ln X_i + \sum_{k=1}^m f'_k \ln Y_k = \\ &\ln \gamma + \sum_{i=1}^n f_i x_i + \sum_{k=1}^m f'_k y_k = \\ &\ln \gamma + \mathbf{f}^T \mathbf{x} + \mathbf{f}'^T \mathbf{y}. \end{aligned} \quad (9)$$

其中:  $\mathbf{f} = (f_1, f_2, \dots, f_n)^T$ ,  $\mathbf{f}' = (f'_1, f'_2, \dots, f'_m)^T$ .

为了获得细胞生理能力上可以接受的最优解, 对代谢物浓度  $X_i$  的上下界施以如下的约束<sup>[3,4]</sup>:

$$X_i^L = 0.8(X_i)_0, \quad X_i^U = 1.2(X_i)_0.$$

这里  $(X_i)_0$  为  $X_i$  的参考稳态.

从方程(1)的稳态条件  $F_i(\mathbf{X}, \mathbf{Y}) = 0 (i = 1, 2, \dots, n)$  可以求出系统(1)的正稳态, 记为  $\hat{X}_i(\mathbf{Y}) (i = 1, 2, \dots, n)$ . 设  $\hat{x}_i = \ln \hat{X}_i$ ,  $\hat{\mathbf{x}} = (\hat{x}_1, \hat{x}_2, \dots, \hat{x}_n)^T$ , 定义

$$\bar{q}(\mathbf{y}, \mathbf{b}) = q(\mathbf{x}(\mathbf{y}, \mathbf{b}), \mathbf{y}). \quad (10)$$

另引入变量  $\mathbf{w} \in \mathbb{R}^m$ , 在优化问题(LOP)中增加可以说明S-系统解和原模型解一致性的等式约束  $\hat{\mathbf{x}}(\mathbf{y}) = \mathbf{x}(\mathbf{y}, \mathbf{b})$ , 则有下列的修正优化问题(MOP):

$$\begin{cases} \min \hat{q}(\mathbf{y}, \mathbf{b}) \\ \text{s.t. } \mathbf{x}(\mathbf{w}, \mathbf{b}) = \hat{\mathbf{x}}(\mathbf{w}), \\ \mathbf{x}^l \leq \mathbf{x}(\mathbf{y}, \mathbf{b}) \leq \mathbf{x}^u, \\ \mathbf{y}^l \leq \mathbf{y} \leq \mathbf{y}^u, \\ \mathbf{w} = \mathbf{y}. \end{cases}$$

其中:

$$\begin{aligned}\hat{q}(\mathbf{y}, \mathbf{b}) &= -\bar{q}(\mathbf{y}, \mathbf{b}), \\ \mathbf{x}^l &= (\ln X_1^L, \ln X_2^L, \dots, \ln X_n^L)^T, \\ \mathbf{x}^u &= (\ln X_1^U, \ln X_2^U, \dots, \ln X_n^U)^T, \\ \mathbf{y}^l &= (\ln Y_1^L, \ln Y_2^L, \dots, \ln Y_m^L)^T, \\ \mathbf{y}^u &= (\ln Y_1^U, \ln Y_2^U, \dots, \ln Y_m^U)^T.\end{aligned}$$

对于此类问题, 可以通过确定其Lagrangian函数的静态点来考虑<sup>[11,12]</sup>. 引入Lagrangian函数

$$\begin{aligned}L &= \hat{q}(\mathbf{y}, \mathbf{b}) + \boldsymbol{\lambda}^T(\mathbf{w} - \mathbf{y}) + \boldsymbol{\sigma}^T(\mathbf{x}(\mathbf{w}, \mathbf{b}) - \\ &\quad \hat{\mathbf{x}}(\mathbf{w})) + \boldsymbol{\mu}_1^T(\mathbf{y} - \mathbf{y}^u) + \boldsymbol{\mu}_2^T(-\mathbf{y} + \mathbf{y}^l) + \\ &\quad \boldsymbol{\eta}_1^T(\mathbf{x}(\mathbf{y}, \mathbf{b}) - \mathbf{x}^u) + \boldsymbol{\eta}_2^T(-\mathbf{x}(\mathbf{y}, \mathbf{b}) + \mathbf{x}^l)\end{aligned}\quad (11)$$

其中 $\boldsymbol{\lambda}, \boldsymbol{\sigma}, \boldsymbol{\mu}_1, \boldsymbol{\mu}_2, \boldsymbol{\eta}_1, \boldsymbol{\eta}_2$ 是Lagrangian乘子和Kuhn-Tucker乘子.

假设以下所用到的导数存在且连续, 则修正优化问题(MOP)的一阶必要最优性条件为

$$\begin{aligned}\frac{\partial^T L}{\partial \mathbf{y}} &= \frac{\partial^T \hat{q}(\mathbf{y}, \mathbf{b})}{\partial \mathbf{y}} - \boldsymbol{\lambda} + \boldsymbol{\mu}_1 - \boldsymbol{\mu}_2 + \\ &\quad \frac{\partial^T \mathbf{x}(\mathbf{y}, \mathbf{b})}{\partial \mathbf{y}}(\boldsymbol{\eta}_1 - \boldsymbol{\eta}_2) = 0,\end{aligned}\quad (12)$$

$$\frac{\partial^T L}{\partial \mathbf{w}} = \boldsymbol{\lambda} + \left[ \frac{\partial \mathbf{x}(\mathbf{w}, \mathbf{b})}{\partial \mathbf{w}} - \frac{\partial \hat{\mathbf{x}}(\mathbf{w})}{\partial \mathbf{w}} \right]^T \boldsymbol{\sigma} = 0, \quad (13)$$

$$\begin{aligned}\frac{\partial^T L}{\partial \mathbf{b}} &= \frac{\partial^T \hat{q}(\mathbf{y}, \mathbf{b})}{\partial \mathbf{b}} + \frac{\partial^T \mathbf{x}(\mathbf{w}, \mathbf{b})}{\partial \mathbf{b}} \boldsymbol{\sigma} + \\ &\quad \frac{\partial^T \mathbf{x}(\mathbf{y}, \mathbf{b})}{\partial \mathbf{b}}(\boldsymbol{\eta}_1 - \boldsymbol{\eta}_2) = 0,\end{aligned}\quad (14)$$

$$\frac{\partial^T L}{\partial \boldsymbol{\sigma}} = \mathbf{x}(\mathbf{w}, \mathbf{b}) - \hat{\mathbf{x}}(\mathbf{w}) = 0, \quad (15)$$

$$\frac{\partial^T L}{\partial \boldsymbol{\lambda}} = \mathbf{w} - \mathbf{y} = 0, \quad (16)$$

$$\mathbf{y} - \mathbf{y}^u \leq 0, \boldsymbol{\mu}_1 \geq 0, \boldsymbol{\mu}_1^T(\mathbf{y} - \mathbf{y}^u) = 0, \quad (17)$$

$$-\mathbf{y} + \mathbf{y}^l \leq 0, \boldsymbol{\mu}_2 \geq 0, \boldsymbol{\mu}_2^T(-\mathbf{y} + \mathbf{y}^l) = 0, \quad (18)$$

$$\mathbf{x}(\mathbf{y}, \mathbf{b}) \leq \mathbf{x}^u, \boldsymbol{\eta}_1 \geq 0, \boldsymbol{\eta}_1^T(\mathbf{x}(\mathbf{y}, \mathbf{b}) - \mathbf{x}^u) = 0, \quad (19)$$

$$\mathbf{x}(\mathbf{y}, \mathbf{b}) \geq \mathbf{x}^l, \boldsymbol{\eta}_2 \geq 0, \boldsymbol{\eta}_2^T(\mathbf{x}(\mathbf{y}, \mathbf{b}) - \mathbf{x}^l) = 0. \quad (20)$$

由方程(13)和(14)可以求得Lagrangian乘子 $\boldsymbol{\lambda}$ 为

$$\begin{aligned}\boldsymbol{\lambda}(\mathbf{w}, \mathbf{b}) &= \\ &\left[ \frac{\partial \mathbf{x}(\mathbf{w}, \mathbf{b})}{\partial \mathbf{w}} - \frac{\partial \hat{\mathbf{x}}(\mathbf{w})}{\partial \mathbf{w}} \right]^T \left[ \frac{\partial^T \mathbf{x}(\mathbf{w}, \mathbf{b})}{\partial \mathbf{b}} \right]^{-1} \times \\ &\left[ \frac{\partial^T \hat{q}(\mathbf{y}, \mathbf{b})}{\partial \mathbf{b}} + \frac{\partial^T \mathbf{x}(\mathbf{y}, \mathbf{b})}{\partial \mathbf{b}}(\boldsymbol{\eta}_1 - \boldsymbol{\eta}_2) \right].\end{aligned}\quad (21)$$

由式(8)~(10)有

$$\begin{aligned}\bar{q}(\mathbf{y}, \mathbf{b}) &= \\ \ln \gamma + \mathbf{f}^T(-A_d^{-1}A_{id}\mathbf{y} + A_d^{-1}\mathbf{b}) + \mathbf{f}'^T\mathbf{y} &= \end{aligned}$$

$$\ln \gamma + (\mathbf{f}'^T - \mathbf{f}^T A_d^{-1}A_{id})\mathbf{y} + \mathbf{f}^T A_d^{-1}\mathbf{b},$$

所以

$$\frac{\partial^T \hat{q}(\mathbf{y}, \mathbf{b})}{\partial \mathbf{b}} = -\frac{\partial^T \bar{q}(\mathbf{y}, \mathbf{b})}{\partial \mathbf{b}} = -(A_d^{-1})^T \mathbf{f}.$$

又由式(8)和(16)有

$$\begin{aligned}\frac{\partial \mathbf{x}(\mathbf{y}, \mathbf{b})}{\partial \mathbf{b}} &= A_d^{-1}, \\ \frac{\partial \mathbf{x}(\mathbf{w}, \mathbf{b})}{\partial \mathbf{w}} &= -A_d^{-1}A_{id}, \\ \frac{\partial \mathbf{x}(\mathbf{w}, \mathbf{b})}{\partial \mathbf{b}} &= A_d^{-1},\end{aligned}$$

则式(21)可进一步化为

$$\begin{aligned}\boldsymbol{\lambda}(\mathbf{w}, \mathbf{b}) &= \\ &\left[ -A_d^{-1}A_{id} - \frac{\partial \hat{\mathbf{x}}(\mathbf{w})}{\partial \mathbf{w}} \right]^T A_d^T \times \\ &\left[ -(A_d^{-1})^T \mathbf{f} + (A_d^{-1})^T(\boldsymbol{\eta}_1 - \boldsymbol{\eta}_2) \right] = \\ &\left[ A_d^{-1}A_{id} + \frac{\partial \hat{\mathbf{x}}(\mathbf{w})}{\partial \mathbf{w}} \right]^T (\mathbf{f} - \boldsymbol{\eta}_1 + \boldsymbol{\eta}_2)\end{aligned}\quad (22)$$

求解式(12)(17)~(20)等价于求解如下的修正模型优化问题(MLOP):

$$\begin{cases} \min \hat{q}(\mathbf{y}, \mathbf{b}) - \boldsymbol{\lambda}^T \mathbf{y} \\ \text{s.t. } \mathbf{x}^l \leq \mathbf{x}(\mathbf{y}, \mathbf{b}) \leq \mathbf{x}^u, \\ \mathbf{y}^l \leq \mathbf{y} \leq \mathbf{y}^u. \end{cases}$$

显然, (MLOP)仍是一个线性优化问题.

综合前文所述, 本文提出的优化算法(MOA)可描述如下:

a) 选择初始参考稳态设定点 $\mathbf{w}^0$ , 乘子 $\boldsymbol{\eta}_1^0$ 和 $\boldsymbol{\eta}_2^0$ , 修正增益 $P^1, P^2$ 和 $P^3$ (对角正定矩阵, 其对角元素满足 $0 < p_k^1, p_i^2, p_i^3 \leq 1$ )以及解精度 $\varepsilon_1, \varepsilon_2, \varepsilon_3 > 0$ . 令 $r = 0$ .

b) 对给定的参数 $\mathbf{w}^r$ , 由系统(1)求出 $\mathbf{X}^r$ , 然后将系统(1)和目标函数 $Q(\mathbf{X}, \mathbf{Y})$ 化为S-系统形式.

c) 计算Lagrangian乘子 $\boldsymbol{\lambda}^r$ .

d) 由 $\mathbf{x}(\mathbf{w}^r, \mathbf{b}^r) = \hat{\mathbf{x}}(\mathbf{w}^r)$ 确定参数 $\mathbf{b}^r$ .

e) 将 $\mathbf{b}^r$ 代入式(8)中, 求解修正的优化问题(MLOP), 设 $\mathbf{y}^r = \hat{\mathbf{y}}^r(\mathbf{w}^r, \mathbf{b}^r)$ 是一个解, 相应的乘子为 $\hat{\boldsymbol{\mu}}_1^r, \hat{\boldsymbol{\mu}}_2^r, \hat{\boldsymbol{\eta}}_1^r$ 和 $\hat{\boldsymbol{\eta}}_2^r$ .

f) 变量 $\mathbf{w}$ , 乘子 $\boldsymbol{\eta}_1$ 和 $\boldsymbol{\eta}_2$ 的更新迭代分别为

$$\mathbf{w}^{r+1} = \mathbf{w}^r + P^1(\mathbf{y}^r - \mathbf{w}^r), \quad (23)$$

$$\boldsymbol{\eta}_{1i}^{r+1} = \max [0, \boldsymbol{\eta}_{1i}^r + p_i^2(\hat{\boldsymbol{\eta}}_{1i}^r - \boldsymbol{\eta}_{1i}^r)], \quad (24)$$

$$\boldsymbol{\eta}_{2i}^{r+1} = \max [0, \boldsymbol{\eta}_{2i}^r + p_i^3(\hat{\boldsymbol{\eta}}_{2i}^r - \boldsymbol{\eta}_{2i}^r)]. \quad (25)$$

其中 $i = 1, 2, \dots, n$ . 如果

$$\|\mathbf{y}^r - \mathbf{w}^r\| \leq \varepsilon_1, \quad (26)$$

$$\|\hat{\eta}_1^r - \eta_1^r\| \leq \varepsilon_2, \quad (27)$$

$$\|\hat{\eta}_2^r - \eta_2^r\| \leq \varepsilon_3 \quad (28)$$

同时成立, 则停止迭代; 否则令  $r = r + 1$ , 返回步b).

需要说明的是, 在算法的第  $r$  ( $r \geq 1$ ) 次迭代时,  $\ln X_i^L$  和  $\ln X_i^U$  必须满足如下关系:

$$\ln X_i^L = \ln 0.8 + x_i^{r-1},$$

$$\ln X_i^U = \ln 1.2 + x_i^{r-1}.$$

由优化算法(MOA)求得生化系统的最优解后, 还可以对S-系统模型(3)进行质量评估的分析和计算. 首先通过解(3)等号右边函数的Jacobian矩阵  $(d_{ij})_{n \times n}$  的特征方程可以对S-系统模型进行局部稳定性的判定<sup>[13]</sup>, 其中

$$d_{ij} = \left( \frac{V_i^+}{X_i} \right) (g_{ij} - h_{ij}). \quad (29)$$

其次可以分析模型的鲁棒性, 即模型的性能对微小结构改变的“强健”程度. 系统灵敏度理论是评估模型质量的重要方法. 在S-系统中有速率常数灵敏度和动力阶灵敏度, 其定义见文[6]. 灵敏度比1大说明系统对某个参数扰动的响应扩大; 反之, 则响应减小. 灵敏度是正值说明系统变量与速率常数(或动力阶)对参数的扰动, 在数值上是同增同减的; 反之, 则向相反的方向变化. 一个好的模型其参数灵敏度应该很小, 即参数发生微小改变时, 模型仍能保持原有的结构和行为; 相反, 如果模型具有高参数灵敏度(不小于50<sup>[14]</sup>), 那么就需要重新考虑该模型的参数值. 对数增益也是一种很重要的灵敏度系数, 主要有浓度对数增益和流量对数增益这两种, 其定义见文[6].

最后, 还可以考察对暂时扰动或持久变化的瞬态响应的动力学特性<sup>[6]</sup>, 这可用于检查数学表示是否一致和可靠.

#### 4 仿真实验(Simulation experiments)

**例1** 考虑如下的生化系统<sup>[15]</sup>

$$\frac{dX_1}{dt} = \frac{X_3 + 1}{1 + (1 + Y_2)X_3} - (Y_8 + Y_1)X_1, \quad (30)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = X_1 - (Y_9 + Y_1)X_2, \quad (31)$$

$$\frac{dX_3}{dt} = \frac{X_2 Y_3^2}{Y_3^2 + X_3^2} - (Y_{10} + Y_1)X_3 - \frac{X_3 Y_4}{1 + X_3} - \frac{Y_5(1 - Y_6 Y_1)Y_1 X_3}{X_3 + Y_7}. \quad (32)$$

其中:  $X_1, X_2, X_3, t$  和  $Y_1$  分别是无因次的胞内mRNA、酶、色氨酸浓度、时间和比生长速率;  $Y_2$  表示菌种色氨酸操纵子阻遏物水平的无因次常数. 其它参数意义见文[15]. 同文[15]一样, 本文忽略色氨酸的降解, 所以  $Y_{10} = 0$ . 由于作对数变换

时要求变量是正的, 所以此处的  $Y_6$  与文[15]中的  $a_6$  互为相反数.

由文[15]可知, 存在唯一的正稳态解满足方程(30)~(32), 其表达式可写为

$$\hat{X}_1 = \frac{1}{Y_8 + Y_1} \frac{1 + \hat{X}_3}{1 + (1 + Y_2)\hat{X}_3}, \quad (33)$$

$$\hat{X}_2 = \frac{1}{Y_8 + Y_1} \frac{1}{Y_9 + Y_1} \frac{1 + \hat{X}_3}{1 + (1 + Y_2)\hat{X}_3}, \quad (34)$$

$$\frac{1}{Y_8 + Y_1} \frac{1}{Y_9 + Y_1} \frac{1 + \hat{X}_3}{1 + (1 + Y_2)\hat{X}_3} \frac{Y_3^2}{Y_3^2 + \hat{X}_3^2} = Y_1 \hat{X}_3 + \frac{\hat{X}_3 Y_4}{1 + \hat{X}_3} + \frac{Y_5(1 - Y_6 Y_1)Y_1 \hat{X}_3}{\hat{X}_3 + Y_7}. \quad (35)$$

对于给定的  $Y_k > 0$  ( $k = 1, 2, \dots, 9$ ) 和  $1 - Y_6 Y_1 > 0$ , 容易证明  $\hat{X}_3$  由方程(35)唯一确定.

模型(30)~(32)中虽然没有直接包含产物分泌, 但是由文[9,15]可知, 方程(32)的最后一项可以认为是描述色氨酸消耗和分泌的综合项, 记为

$$Q = \frac{Y_5(1 - Y_6 Y_1)Y_1 X_3}{X_3 + Y_7}.$$

于是使色氨酸生物合成过程在稳态下进行, 又使  $Q$  最大的稳态优化问题可表示为

$$\max Q = \frac{Y_5(1 - Y_6 Y_1)Y_1 X_3}{X_3 + Y_7}$$

$$\text{s.t. } \frac{X_3 + 1}{1 + (1 + Y_2)X_3} = (Y_8 + Y_1)X_1,$$

$$X_1 = (Y_9 + Y_1)X_2,$$

$$\frac{X_2 Y_3^2}{Y_3^2 + X_3^2} = Y_1 X_3 + \frac{X_3 Y_4}{1 + X_3} + \frac{Y_5(1 - Y_6 Y_1)Y_1 X_3}{X_3 + Y_7},$$

$$0.8X_{i0} \leq X_i \leq 1.2X_{i0}, \quad i = 1, 2, 3,$$

$$0 < Y_1 \leq 0.00624,$$

$$4 \leq Y_2 \leq 10,$$

$$500 \leq Y_3 \leq 5000,$$

$$Y_4 = 0.0022Y_2,$$

$$0 < Y_5 \leq 1000,$$

$$(Y_6, Y_7, Y_8, Y_9) = (7.5, 0.005, 0.9, 0.02).$$

在给定的参考稳态下, 由式(3)和(4)可以分别得到方程(30)~(32)以及目标函数  $Q$  的S-系统表示形式:

$$\frac{dX_1}{dt} = \alpha_1 X_3^{g_{13}} Y_2^{g'_{12}} - \beta_1 X_1^{h_{11}} Y_1^{h'_{11}} Y_8^{h'_{18}},$$

$$\frac{dX_2}{dt} = \alpha_2 X_1^{g_{21}} - \beta_2 X_2^{h_{22}} Y_1^{h'_{21}} Y_9^{h'_{29}},$$

$$\begin{aligned}\frac{dX_3}{dt} &= \alpha_3 X_2^{g_{32}} X_3^{g_{33}} Y_3^{g'_{33}} - \\ &\quad \beta_3 X_3^{h_{33}} Y_1^{h'_{31}} Y_4^{h'_{34}} Y_5^{h'_{35}} Y_6^{h'_{36}} Y_7^{h'_{37}}, \\ Q &= \gamma X_3^{f_3} Y_1^{f'_1} Y_5^{f'_5} Y_6^{f'_6} Y_7^{f'_7}.\end{aligned}$$

本例中, 由于  $\mathbf{f} = (0, 0, f_3)^T$ , 则Lagrangian乘子  $\lambda$  为

$$\lambda = \left[ A_d^{-1} A_{id} + \frac{\partial \hat{\mathbf{x}}(\mathbf{w})}{\partial \mathbf{w}} \right]^T \left[ (0, 0, f_3)^T - \boldsymbol{\eta}_1 + \boldsymbol{\eta}_2 \right].$$

这里  $\partial \hat{\mathbf{x}}(\mathbf{w}) / \partial \mathbf{w}$  可由式(16)和下列关系求得

$$\frac{\partial \hat{x}_i(y_k)}{\partial y_k} = \frac{\partial \hat{X}_i}{\partial Y_k} \frac{Y_k}{\hat{X}_i},$$

其中:  $i = 1, 2, \dots, n, k = 1, 2, \dots, m$ .

取如表1所示的初始参考稳态设定, 设修正增益矩阵  $P^1, P^2$  和  $P^3$  的对角元素分别为0.9, 0.8和0.8, 乘子  $\boldsymbol{\eta}_1^0$  和  $\boldsymbol{\eta}_2^0$  取为  $\boldsymbol{\eta}_1^0 = \boldsymbol{\eta}_2^0 = (0.1, 0.1, 0.1)^T$ , 则由优化算法(MOA)求得的系统最优解随迭代次数的变化曲线如图1所示. 图2给出了应用迭代IOM方法计算的最优解随迭代次数的变化曲线. 从图1可以看出, 优化算法(MOA)不仅表现出很快的收敛特性, 而且得到了稳态优化问题的真正最优解. 比较图1和图2可知, 虽然最后都收敛到某个最优值, 但是优化算法(MOA)获得了比迭代IOM方法高的色氨酸产量. 表1给出了优化算法(MOA)迭代11步时的优化结果( $Y_4$ 未列出). 从表中可知, S-系统解和IOM解得到了基本一致的流量(约为参考稳态时的4.54倍). 可以验证, 在该稳态下, S-系统模型是稳定而且鲁棒的.

表1 优化算法(MOA)迭代11步时的优化结果

Table 1 Results of optimization algorithm(MOA) at the end of 11 iterations

| 变量    | 参考稳态        | S-系统解      | IOM解       |
|-------|-------------|------------|------------|
| $X_1$ | 0.184654    | 0.221358   | 0.221147   |
| $X_2$ | 7.986756    | 8.435894   | 8.427862   |
| $X_3$ | 1418.931944 | 244.003588 | 387.916778 |
| $Y_1$ | 0.00312     | 0.00624    | 0.00624    |
| $Y_2$ | 5           | 4          | 4          |
| $Y_3$ | 2283        | 5000       | 5000       |
| $Y_5$ | 430         | 1000       | 1000       |
| $Q$   | 1.310202    | 5.946496   | 5.947879   |

为了考察  $p_k^1$  对优化算法(MOA)收敛速度的影响情况, 以下分别就  $p_k^1 = 0.2, p_k^1 = 0.5$  和  $p_k^1 = 0.9$  这3种情形进行讨论. 图3, 4和1分别是  $p_k^1 = 0.2, 0.5$  和  $0.9$  时算法的收敛趋势曲线. 从图中可以看出, 优化算法(MOA)的收敛速度随着参数  $p_k^1$  的增大而变快.

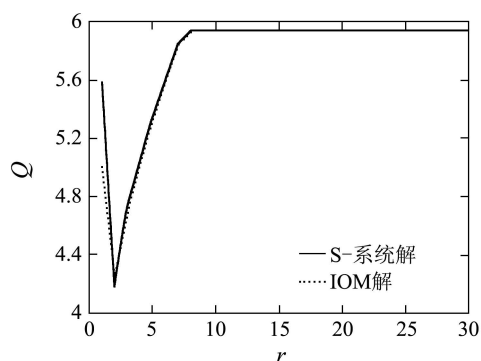


图1 例1中优化算法(MOA)的性能曲线( $p_k^1 = 0.9$ )  
Fig. 1 Performance of the optimization algorithm (MOA) for Example 1 ( $p_k^1 = 0.9$ )

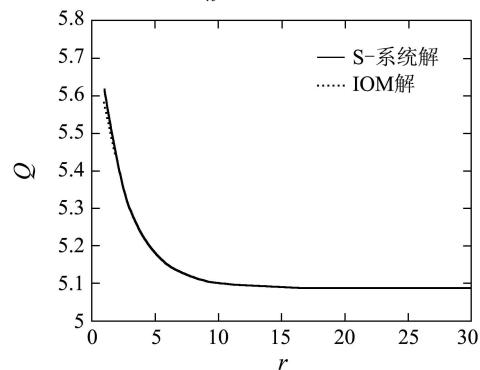


图2 例1中迭代IOM方法的性能曲线  
Fig. 2 Performance of the iterative IOM approach for Example 1

例2 考虑如下的生化系统<sup>[16]</sup>:

$$\frac{dX_1}{dt} = \frac{1.75Y_1Y_2}{1.5 + Y_1} - \frac{2X_1Y_3}{0.3333 + X_1}, \quad (36)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = \frac{2X_1Y_3}{0.3333 + X_1} - \frac{1.7X_2Y_4}{0.6667 + X_2}, \quad (37)$$

$$\frac{dX_3}{dt} = \frac{1.7X_2Y_4}{0.6667 + X_2} - \frac{1.5X_3Y_5}{0.6429 + X_3}, \quad (38)$$

$$\frac{dX_4}{dt} = \frac{1.5X_3Y_5}{0.6429 + X_3} - \frac{1.3X_4Y_6}{0.1875 + X_4}. \quad (39)$$

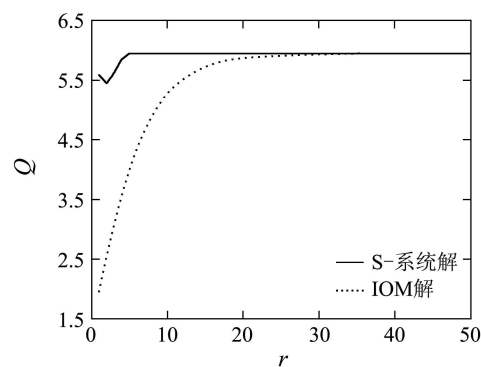


图3 例1中优化算法(MOA)的性能曲线( $p_k^1 = 0.2$ )  
Fig. 3 Performance of the optimization algorithm (MOA) for Example 1 ( $p_k^1 = 0.2$ )

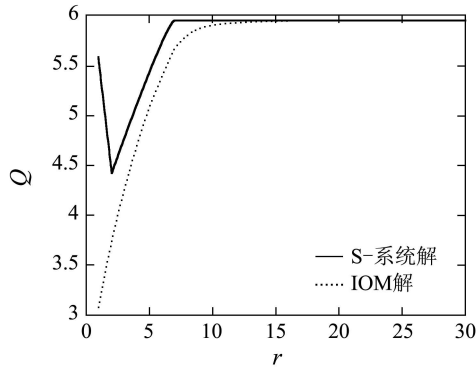


图4 例1中优化算法(MOA)的性能曲线( $p_k^1 = 0.5$ )  
Fig. 4 Performance of the optimization algorithm (MOA) for Example 1 ( $p_k^1 = 0.5$ )

由文[16], 目标函数 $Q$ 可取为

$$Q = \frac{1.3X_4Y_6}{0.1875 + X_4}.$$

于是使生化系统(36)~(39)在稳态下进行, 又使 $Q$ 最大的稳态优化问题可表示为

$$\left\{ \begin{array}{l} \max Q = \frac{1.3X_4Y_6}{0.1875 + X_4} \\ \text{s.t.} \quad \frac{1.75Y_1Y_2}{1.5 + Y_1} = \frac{2X_1Y_3}{0.3333 + X_1}, \\ \quad \frac{2X_1Y_3}{0.3333 + X_1} = \frac{1.7X_2Y_4}{0.6667 + X_2}, \\ \quad \frac{1.7X_2Y_4}{0.6667 + X_2} = \frac{1.5X_3Y_5}{0.6429 + X_3}, \\ \quad \frac{1.5X_3Y_5}{0.6429 + X_3} = \frac{1.3X_4Y_6}{0.1875 + X_4}, \\ \quad 0.8X_{i0} \leq X_i \leq 1.2X_{i0}, \quad i = 1, 2, 3, 4, \\ \quad 1.6 \leq Y_1 \leq 2.4, \\ \quad 0.2 \leq Y_k \leq 5, \quad i = 2, 3, 4, 5, 6. \end{array} \right.$$

当方程(36)~(39)中的参数 $Y_k$ 取为 $(Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5, Y_6)^T = (2, 1, 1, 1, 1, 1)^T$ 时, 则可以算得初始参考稳态设定点为 $(X_1, X_2, X_3, X_4)^T = (0.3333, 0.9524, 1.2858, 0.6250)^T$ . 本例中, 修正增益矩阵 $P^1, P^2$ 和 $P^3$ 的对角元素分别取为0.9, 0.9和0.9, 乘子 $\eta_1^0$ 和 $\eta_2^0$ 取为 $\eta_1^0 = \eta_2^0 = (0.1, 0.1, 0.1, 0.1)^T$ , 则由优化算法(MOA)求得的系统最优解随迭代次数的变化曲线如图5所示. 从图中可以看出, 对于例2而言, 优化算法(MOA)也表现出很快的收敛特性. 经过4次迭代可以求得系统的最优解为5.384615, 这与系统的实际最优解5.384615是一致的.

例1和例2的仿真结果表明, 在应用优化算法(MOA)时, 应合理地选择增益矩阵 $P^1, P^2$ 和 $P^3$ , 以使优化算法(MOA)可以在较少的迭代次数内收敛到系统的最优解.

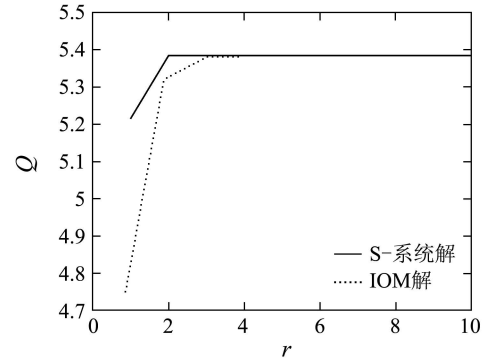


图5 例2中优化算法(MOA)的性能曲线  
Fig. 5 Performance of the optimization algorithm (MOA) for Example 2

## 5 结论(Conclusion)

本文提出了一种可用于求解生化系统稳态优化问题的新算法. 该优化算法考虑了S-系统和原模型之间状态变量对模型参数导数的比较, 不仅可以收敛到正确的系统最优解, 而且可用现有的线性规划算法去计算. 最后将算法应用于若干生化系统的稳态优化中, 结果表明, 本文所提出的优化算法是有效的.

## 参考文献(References):

- [1] REGAN L, BOGLE I D L, DUNNILL P. Simulation and optimization of metabolic pathways[J]. *Computers and Chemical Engineering*, 1993, 17(5-6): 627 – 637.
- [2] HATZIMANIKATIS V, FLOUDAS C A, BAILEY J E. Analysis and design of metabolic reaction networks via mixed-integer linear optimization[J]. *AIChE Journal*, 1996, 42(5): 1277 – 1292.
- [3] TORRES N V, VOIT E O, GONZÁLEZ-ALCÓN C. Optimization of nonlinear biotechnological processes with linear programming: Application to citric acid production by *Aspergillus niger*[J]. *Biotechnology and Bioengineering*, 1996, 49(3): 247 – 258.
- [4] TORRES N V, VOIT E O, GONZÁLEZ-ALCÓN C, et al. An indirect optimization method for biochemical systems: Description of method and application to the maximization of the rate of ethanol, glycerol and carbohydrate production in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Biotechnology and Bioengineering*, 1997, 55(5): 758 – 772.
- [5] PETKOV S B, MARANAS C D. Quantitative assessment of uncertainty in the optimization of metabolic pathways[J]. *Biotechnology and Bioengineering*, 1997, 56(2): 145 – 161.
- [6] TORRES N V, VOIT E O. *Pathway Analysis and Optimization in Metabolic Engineering*[M]. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2002.
- [7] CHANG Y J, SAHINIDIS N V. Optimization of metabolic pathways under stability considerations[J]. *Computers and Chemical Engineering*, 2005, 29(3): 447 – 458.
- [8] 张贵军, 俞立, 吴锡华. 线性约束非线性函数全局优化算法的研究[J]. *控制理论与应用*, 2005, 22(1): 1 – 6.  
(ZHANG Guijun, YU Li, WU Tihua. Global optimal algorithm for nonlinear programming problems subjected to linear constraints[J]. *Control Theory & Applications*, 2005, 22(1): 1 – 6.)
- [9] MARÍN-SANGUINO A, TORRES N V. Optimization of tryptophan production in bacteria: Design of a strategy for genetic manipulation of the tryptophan operon for tryptophan flux maximization[J]. *Biotechnology Progress*, 2000, 16(2): 133 – 145.

- [10] SAVAGEAU M A. *Biochemical Systems Analysis: A Study of Function and Design in Molecular Biology*[M]. Reading, MA: Addison-Wesley, 1976.
- [11] BRDYŚ M, CHEN S, ROBERTS P D. An extension to the modified two-step algorithm for steady-state system optimization and parameter estimation[J]. *Int J of Systems Science*, 1986, 17(8): 1229 – 1243.
- [12] 万百五. 工业大系统优化与产品质量控制[M]. 北京: 科学出版社, 2003.  
(WAN Baiwu. *Optimization and Product Quality Control of Large-scale Industrial Systems*[M]. Beijing: Science Press, 2003.)
- [13] NI T C, SAVAGEAU M A. Model assessment and refinement using strategies from biochemical systems theory: Application to metabolism in human red blood cells[J]. *J of Theoretical Biology*, 1996, 179(4): 329 – 368.
- [14] VERA J, TORRES N V, MOLES C G, et al. Integrated nonlinear optimization of bioprocesses via linear programming[J]. *AIChE Journal*, 2003, 49(12): 3173 – 3187.
- [15] XIU Z L, ZENG A P, DECKWER W D. Model analysis concerning the effects of growth rate and intracellular tryptophan level on the stability and dynamics of tryptophan biosynthesis in bacteria[J]. *J of Biotechnology*, 1997, 58(2): 125 – 140.
- [16] HATZIMANIKATIS V, BAILEY J E. Effects of spatiotemporal variations on metabolic control: Approximate analysis using (log)linear kinetic models[J]. *Biotechnology and Bioengineering*, 1997, 54(2): 91 – 104.

#### 作者简介:

**徐恭贤** (1976—), 男, 博士研究生, 2000年在辽宁工学院获机械电子工程专业工学学士学位, 2003年在大连理工大学获运筹学与控制论专业理学硕士学位, 主要从事生化反应过程的建模、优化和控制的研究, E-mail: dutxugx@yahoo.com.cn;

**邵 诚** (1958—), 男, 教授, 博士生导师, 1982年在辽宁大学获数学专业理学学士学位, 1987年和1992年在东北大学获工业自动化专业工学硕士和博士学位, 主要从事鲁棒自适应控制、智能学习控制以及化学反应过程的优化和控制等方面的研究, E-mail: cshao@dlut.edu.cn;

**修志龙** (1965—), 男, 教授, 博士生导师, 1987年在清华大学获化学工程工学学士学位, 1990年和2000年在大连理工大学获生物化工专业工学硕士和博士学位, 主要从事生物转化技术、分离工程以及生化反应动力学等方面的研究, E-mail: zhlixiu@dlut.edu.cn.

(上接第568页)

#### 参考文献(References):

- [7] DIRK S, WOLFRAM B. Tracking multiple moving targets with a mobile robot using particle filters and statistical data association[C]//*Proc of 2001 IEEE Int Conf on Robotics and Automation (ICRA)*. Seoul, Korea: Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc, 2001, 1665 – 1670.
- [8] 熊春山, 黄心汉, 王敏. 手眼立体视觉的算法与实现[J]. 机器人, 2001, 23(2): 113 – 118.  
(XIONG Chunshan, HUANG Xinhan, WANG Min. Algorithm for hand-eye stereo vision and implementation[J]. *Robot*, 2001, 23(2): 113 – 118.)

#### 作者简介:

**杜建军** (1974—), 男, 博士, 副教授, 主要研究方向为视觉伺服控制及图像处理等, E-mail: jjdu@hit.edu.cn;

**王学影** (1979—), 女, 硕士研究生, 主要从事计算机视觉、三坐标测量机技术, E-mail: towxy@163.com;

**赵万生** (1957—), 男, 教授, 博士生导师, 主要从事特种加工技术研究, E-mail: w. s. zhao@sina.com;

**李彩花** (1976—), 女, 硕士研究生, 主要从事计算机视觉方面的研究, E-mail: licaihuajms@163.com.

(上接第573页)

#### 参考文献(References):

- [8] ESPANA M, LANDAU I D. Modeling, Reduced order bilinear models for distillation columns[J]. *Automatica*, 1978, 14(4): 345 – 355.
- [9] NARENDRA K S, CHENG Xiang. Modeling, Adaptive control of discrete-time systems using multiple models[J]. *IEEE Trans on Automatic Control*, 2002, 45(5): 1669 – 1686.
- [10] CHIU S L. Fuzzy model identification based on cluster estimation[J]. *J of Intelligent and Fuzzy Systems*, 1994, 2(3): 267 – 278.
- [11] CHIU S L. A cluster extension method with extension to fuzzy model identification[C] // *Proc of the Third IEEE Conf on Fuzzy Systems*.

New York: IEEE Press, 1994, 2: 1240 – 1245.

#### 作者简介:

**贾文君** (1977—), 男, 博士研究生, 主要研究方向为复杂工业过程的智能建模与智能控制等, E-mail: jia.wenjun@163.com;

**柴天佑** (1947—), 男, 中国工程院院士, 教授, 博士生导师, 主要从事自适应控制、多变量智能解耦控制、流程工业过程综合自动化等方面的研究工作。