

YARI KESİKLİ EKMEK MAYASI FERMANTASYONUNDA BULANIK MANTIK TABANLI HAMMADDE BESLEME KONTROLÜ

Cihan KARAKUZU¹ Bekir ÇAKIR² Sıtkı ÖZTÜRK³ Mustafa TÜRKER⁴

^{1,3}Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği Bölümü, Mühendislik Fakültesi
Kocaeli Üniversitesi, 41070, İzmit, Kocaeli

²Elektrik Mühendisliği Bölümü, Mühendislik Fakültesi
Kocaeli Üniversitesi, 41070, İzmit, Kocaeli

⁴Pak Gıda Üretim ve Pazarlama A.Ş., P.K.149 41001 İzmit, Kocaeli

¹e-posta: cihankk@kou.edu.tr

²e-posta: bcakir@kou.edu.tr

³e-posta: sozturk@kou.edu.tr

⁴e-posta: mustafat@pakmaya.com.tr

Anahtar sözcükler: Bulanık kontrol, yarı kesikli fermantasyon, ekme mayası

ABSTRACT

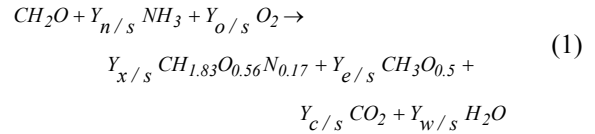
By reason of the process non-linearity and response of the system with long delay time, conventional control systems can not give satisfactory results in fermentation systems.. This paper presents a fuzzy controller design and simulation for industrial fed-batch baker's yeast fermentation system. The proposed controller uses error in specific growth rate (e), fermentation time (t), concentration of ethanol (Ce) as controller inputs and produces molasses feeding rate (F) as control output. The controller has been tested on a simulated fed-batch industrial scaled fermenter. The proposed controller has been implemented higher yield productivity than the conventional.

1. GİRİŞ

Mikro-organizma olarak adlandırılan ve çoğunlukla tek hücreli olan küçük canlılar insan yaşamı içinde önemli rol üstlenirler. Bu küçük canlılar hastalıklara ve besin maddelerinin bozulmasına sebep olan zararlılar olarak karşımıza çıktıkları gibi; besin, ilaç ve kimya sanayisinde bir çok ürünün üretilmesinin yanısıra canlı hayatının devamını etkileyen kritik faaliyetleri sebebi ile de yararlı canlılar olarak da karşımıza çıkarlar. Maya insanlık tarihi boyunca kuşkusuz en önemli mikro-organizmalardan biridir. Bir çok maya türü vardır. Saccharomyces cerevisia adı verilen mikroorganizma ekme mayası üretiminde kullanılan maya ırkıdır.

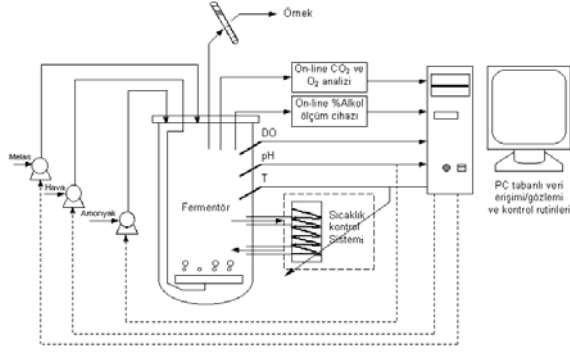
Fermantasyon, istenen bir ürünün oluşması için kontrollü koşullar altında mikro-organizmaların yetiştirilmesi sürecidir. Ekme mayası "Saccharomyces cerevisiae" mikro-organizmanın melas hammaddesi ile üremesi sağlanarak üretilir.

Mikro-organizmanın temel besin kaynağı melas içindeki sakkarozdur. Maya hücresinin enerji üretim, bakım ve biyokütle dönüşüm reaksiyonlarını makroskopik olarak (1) eşitliğindeki net bir reaksiyonla ifade edebiliriz.



Eşitlikte CH_2O , $CH_{1.83}O_{0.56}N_{0.17}$ ve $CH_3O_{0.5}$ sırasıyla C-mol cinsinden glikoz, maya ve etanoldür. Y_{ij} 'lere stokiyometrik katsayılar denir ve i. bileşiğin j. bileşikten oluşma oranı olarak da ifade edilebilir. Endüstriyel üretimde yarı kesikli (fed-batch) tip fermantasyon kullanılır. Bu tip fermantasyonda bioreaktöre fermantasyon boyunca bir veya bir kaç besin hammaddesi sürekli olarak ve zamanla artan bir oranda verilir. Buna karşılık ürün ise fermantasyonun sonunda reaktörden alınır. Yarı kesikli tip fermantasyonda fermantasyon zamanı 15-20 saattir. Endüstriyel ekme mayası üretim sisteminin blok yapısı Şekil 1'de verilmiştir.

Sistemde ikincil ve istenmeyen ürün etanoldür. Etanol oluşumu ortama mikro-organizmanın tüketebileceğinden fazla miktarda besleme yapıldığında veya ortamdaki glikozu metabolize etmek için gerekli oksijen bulunmadığında oluşur. Fermantasyon boyunca reaktöre giren glikozun maya hücresi tarafından oksidatif olarak tüketilmesi istenir. Bu da sisteme uygun miktarda hammadde girişinin temin edilmesi ile mümkündür. Sistemdeki amaç minimum etanol oluşumu ile maksimum ürün konsantrasyonu elde etmektir. Dolayısı ile sistemdeki etanol miktarı da kontrol altında olmalıdır.



Şekil 1. Ekmek mayası üretim sistemi

Bu bildiride endüstriyel ekmek mayası üretimi için maya hücresinin özgül üreme hızının (μ), istenen ayar değerinde (μ_{set}) seyri sağlayacak melas hammaddesi besleme hızını (F) belirleyen bir bulanık kontrolör önerilmiştir. Tasarlanan bulanık kontrolör, sistemin benzetim modeli üzerinde sınanmıştır. Çünkü gerçek sistem üzerinde bu çalışmaları yapmak ağır maliyet ve çok fazla zaman kaybı gerektirir.

2. PROSES MODELİ

Mikro-organizma tabanlı prosesler, proses mühendisliği alanında en karmaşık ve modellenmesi hala zor bir görev olarak değerlendirilen proseslerdir [2]. Mikro-organizma gelişimi ve ürün oluşumunu tanımlayan doğru modellerin olmayışı, sürecin doğrusal olmaması, yavaş sistem cevabı ve anahtar durum değişkenlerinin nicellenmesi için güvenilir on-line sensörlerin olmayışı sebebiyle bu tür sistemler karmaşıklardır ve fermentasyon için kontrol sistemi geliştirmek kolay ve basit değildir [3].

Bu bölümde verilecek model, reaktör ve hücre modelini içerecektir. Verilen model reaktördeki sıvının homojenliğini sağlayacak bir şekilde karıştırıldığı, asit-baz dengesinin (pH) ve sıcaklığının sabit tutulduğu varsayımlarına dayalıdır.

2.1 Maya Hücresi Modeli (Kinetik Model)

Mikro-organizma metabolizması pek çok parametreye bağlı olması sebebiyle henüz tam olarak modellenmiş değildir. Fakat bu konudaki modelleme çalışmaları devam etmektedir. Bu çalışma çerçevesinde geliştirilen bulanık kontrolörü sınamak için kullanılan maya hücresi davranışını tanımlayan kinetik model Sonnleitner ve Kappeli tarafından [4]'de kesikli (batch) kültür için tanımlanan ve yapılan deneylerle belli parametreler için iyi sonuç verdiği gösterilmiş modelin bazı kısımlarının güncellenmiş halidir. Bu güncellemeler literatürdeki çalışmalardan esinlenerek yapılmıştır. Güncellenmiş bu kinetik model Tablo 1'deki (2)-(13) eşitliklerinde verilmiştir.

Model üzerinde yapılan güncellemelere kısaca bakalım: H. T. Bich Pham ve ard. yaptıkları deneylerde, aşılamadan sonraki ilk bir saat süresince

glikoz girdisinin maksimum değerinin ($q_{s,max}$) epey altında olduğunu gözlemişler ve bir gecikme teriminin (t_d) Monod eşitliğine katılmasının gereğini işaret etmişlerdir [5]. Tablo 1'de verilen kinetik modelde bu güncelleme (2) eşitliğinin sağ tarafındaki $(1-e^{-t/t_d})$ terimi ile sağlanmıştır. Tablo 1'de verilen kinetik modeline yapılan diğer bir güncelleme terimi de (3) eşitliğinin en sağdaki $1/(1+(C_e/K_i))$ terimidir. Bu terimin eklenmesi ortamdaki özgül oksijen tüketim hızı (q_o) ve etanol konsantrasyonu (C_e) değişimlerinin endüstriyel fermentörden alınan verilere uyumu sağlanmıştır. Gerçek sistemden alınan verilere dayalı olarak yaptığımız simülasyon çalışmalarında, bu güncellenmiş modelin orijinal modele göre gerçeğe çok daha yakın sonuç verdiği gözlenmiştir. Özellikle etanol oluşum ve tüketimi, özgül oksijen tüketimi değişimlerinin gerçek verilerle uyumlu hale geldiği gerçek sistemden alınan verilere dayalı olarak yaptığımız çalışmalar sonucu görülmüştür.

Tablo 1. Ekmek mayasının metabolizmasını tanımlayan kinetik model

$$q_s = q_{s,max} \frac{C_s}{K_s + C_s} (1 - e^{-t/t_d}) \quad (2)$$

$$q_{o,lim} = q_{o,max} \frac{C_o}{K_o + C_o} \frac{K_i}{K_i + C_e} \quad (3)$$

$$q_{s,lim} = \frac{\mu_{cr}}{Y_{x/s}^{ox}} \quad (4)$$

$$q_{s,ox} = \min \left(q_s, q_o / Y_{o/s} \right) \quad (5)$$

$$q_{s,red} = q_s - q_{s,ox} \quad (6)$$

$$q_{e,up} = q_{e,max} \frac{C_e}{K_e + C_e} \frac{K_i}{K_i + C_s} \quad (7)$$

$$q_{e,ox} = \min \left(q_{e,up}, (q_{o,lim} - Y_{o/s}^{ox}) Y_{o/e} \right) \quad (8)$$

$$q_{e,pr} = Y_{e/s} q_{s,red} \quad (9)$$

$$\mu = Y_{x/s}^{ox} \cdot q_{s,ox} + Y_{x/s}^{red} \cdot q_{s,red} + Y_{x/e}^{ox} \cdot q_{e,ox} \quad (10)$$

$$q_c = Y_{c/s}^{ox} \cdot q_{s,ox} + Y_{c/s}^{red} \cdot q_{s,red} + Y_{c/e}^{ox} \cdot q_{e,ox} \quad (11)$$

$$q_o = Y_{o/s}^{ox} \cdot q_{s,ox} + Y_{o/e}^{ox} \cdot q_{e,ox} \quad (12)$$

$$RQ = \frac{q_c}{q_o} \quad (13)$$

Maya hücresinin metabolizmasını tanımlayan bu model Matlab 6.0 Simulink'de oluşturularak tasarlanan kontrolörün sınanmasında kullanılmak üzere hazır hale getirilmiştir.

2.2 Reaktör Modeli (Dinamik Model)

Reaktör modeli; dinamik olarak ilk koşullar ve manipüle edilen değişkenler tarafından yönlendirilen

reaktörün sıvı ve gaz fazındaki ana bileşiklerin konsantrasyonlarını ve mayanın biyolojik reaksiyonlarını tanımlar. Basitlik olması açısından hem sıvı hem de gaz fazının ideal bir şekilde karıştırıldığı varsayılır. Bu sebeple, model adi diferansiyel eşitlikleri içerir. Bu çalışma çerçevesinde prosesin sıvı fazı ile ilgilenildiği için bu bölümde sadece sıvı fazı modeli verilecektir.

Maya konsantrasyonu C_x , şeker (glikoz) konsantrasyonu C_s , etanol konsantrasyonu C_e , çözülmüş oksijen konsantrasyonu C_o ve sıvı hacmi V ana durum değişkenleri olmak üzere sıvı fazı modeli basit kütle dengelerinden çıkarılır. Yarı-kesikli (fed-batch) reaktör için dinamik model (14)-(18)'de verildiği gibi yazılabilir. Modelden de görüleceği üzere dinamikleri kinetik model değişkenleri belirlemektedir. Sistem modeli bir bütün olarak düşünüldüğünde sistemin karmaşıklığı ve bu tip bir sistem için kontrolör tasarımının güçlüğü görülebilir.

$$\frac{dC_x}{dt} = \mu \cdot C_x - \frac{F}{V} C_x \quad (14)$$

$$\frac{dC_s}{dt} = -\left(\frac{\mu}{Y_{x/s}^{ox}} + \frac{q_{e,pr}}{Y_{e/s}} + q_m\right) C_x + \frac{F}{V} (S_o - C_s) \quad (15)$$

$$\frac{dC_e}{dt} = (q_{e,pr} - q_{e,ox}) \cdot C_x - \frac{F}{V} C_e \quad (16)$$

$$\frac{dC_o}{dt} = -q_o C_x - \frac{F}{V} C_o + k_{ol} a (C_o^* - C_o) \quad (17)$$

$$\frac{dV}{dt} = F \quad (18)$$

Reaktörün dinamiğini tanımlayan bu model Matlab 6.0 Simulink'de oluşturulup kinetik modelin ardına takılarak tasarlanan kontrolörün sınanmasında kullanılmak üzere hazır hale getirilmiştir. Verilen modellerde kullanılan parametrelerin değerleri yer kısıtlaması sebebiyle verilememiştir. Ancak [1,4,5]'den bu parametrelerin değerleri alınabilir.

3. BULANIK KONTROLÖR TASARIMI

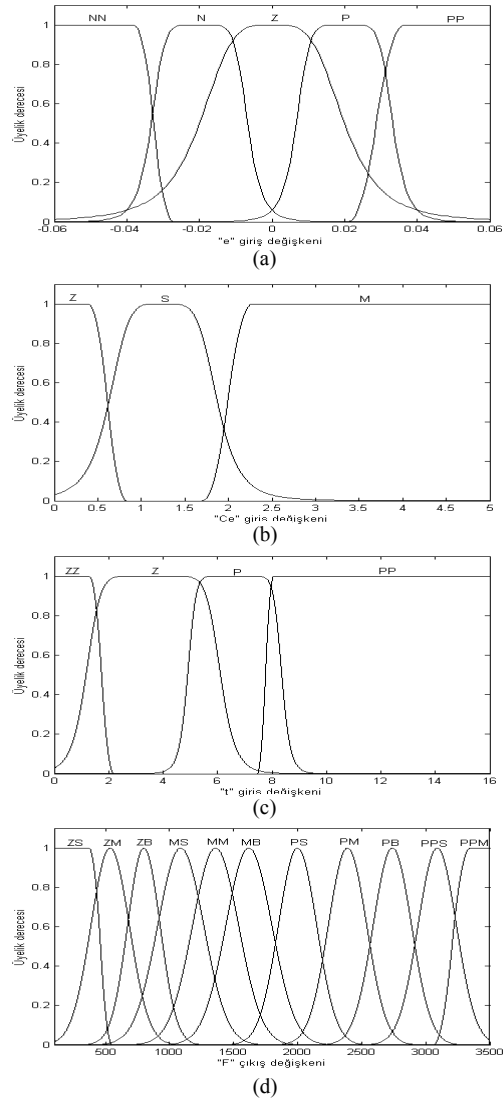
Bu bölümde bölüm 2'de verilen modelin önüne takılarak sistemde özgül maya üreme hızını (μ), istenen ayar değerinde (μ_{set}) tutacak melas besleme hızını belirleyecek bulanık kontrolör tasarımı anlatılacaktır.

Bulanık kontrolör tasarımında ilk aşama kontrolör için giriş ve çıkış değişkenlerinin belirlenmesidir. Bu çalışma çerçevesinde ana giriş değişkeni maya konsantrasyonunu belirleyen özgül üreme hızındaki hata ($e_k = \mu_k - \mu_{set}$) seçilmiştir. Diğer giriş değişkenleri ise fermantasyon zamanı (t) ve etanol oluşumunun ürün verimliliğini azaltan ana sebeplerden olması sebebiyle ortamdaki etanol konsantrasyonudur (C_e). Kontrolör çıkış değişkeni de reaktöre giren melas hammaddesi besleme hızıdır (F).

Genel olarak giriş çıkış değişkenleri üzerinde bir değerlendirme yaptığımızda; gerçek üretim ortamında

on-line olarak ölçülebilen değişkenlerin seçilmesi mantıklıdır. Böylece tasarlanan yapı gerçek üretim ortamına uyarlanabilir. Bu çalışma çerçevesinde giriş değişkeni olarak seçilen t ve C_e gerçekte on-line ölçülebilen değişkenlerdir. Diğer giriş değişkeni olan μ ise gerçek sistemde on-line ölçülemeyen bir değişkendir. Fakat bu değişken ölçülebilen diğer değişkenler cinsinden kestirilebilir. Yapay sinir ağları tabanlı böyle bir kestirimci üzerine yaptığımız çalışmalar bu sorunun çözüleceğini göstermiştir. Çıkış değişkeni olan F de on-line ölçülebilir olduğuna göre, burada verilecek kontrolör yapısının gerçek üretim sistemine uyarlanması mümkün olacaktır.

Bulanık kontrolör tasarımında kural çıkarım yöntemi olarak Mamdani'nin min-max yöntemi, durulandırma yöntemi olarak da ağırlık merkezi yöntemi kullanılmıştır. Giriş ve çıkış değişkenlerinin üyelik fonksiyonları Şekil 2'de verildiği gibi; bulanık kontrolör kuralları da Tablo 2'deki gibi yapılandırılmıştır.



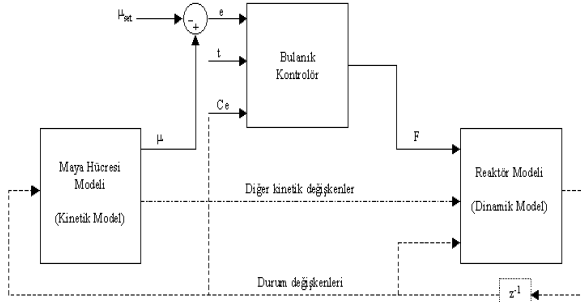
Şekil 2. Giriş değişkenleri e (a), C_e (b), t (c) ve çıkış değişkeni F (d) üyelik fonksiyonları

Tablo 2. Bulanık kontrolör kural tablosu

		Etanol			Etanol				
		Z	S	M	Z	S	M		
Hata	t=ZZ	NN	ZM	ZS	ZS	NN	MB	MM	MS
	t=Z	N	ZB	ZM	ZM	N	MM	MS	ZB
	t=Z	Z	ZM	ZM	ZM	Z	ZB	ZB	ZM
	t=Z	P	ZS	ZS	ZS	P	ZM	ZM	ZS
	t=Z	PP	ZS	ZS	ZS	PP	ZM	ZS	ZS
Hata	t=P	NN	PM	PS	MB	NN	PPM	PPM	PB
	t=PP	N	PM	MB	MM	N	PPM	PPS	PM
	t=PP	Z	PS	MM	MS	Z	PPS	PB	PS
	t=PP	P	MM	MS	ZB	P	PM	PS	MB
	t=PP	PP	MS	ZB	ZM	PP	PS	MB	MM

4. BENZETİM SONUÇLARI

Bölüm 2 ve bölüm 3’de anlatılan yapılar Şekil 3’de blok olarak verilen yapı ile bütünleştirilerek benzetim yapılmıştır. Bulanık kontrolörün belirlediği kontrol girişi (F) ile üretim ortamında kullanılan girişin belirlediği μ değişkeninin değişimi Şekil 4’de verilmiştir. Şekil 5’de ise fermantasyon boyunca maya (Cs), şeker (Cs), etanol (Ce) ve oksijen (Co) konsantrasyonlarının değişimi verilmiştir. Kıyaslama bakımından şekillerde kesikli çizim stili ile endüstriyel üretimde kullanılan melas besleme hızı ve ana diğer değişkenlerin değişimi de verilmiştir.

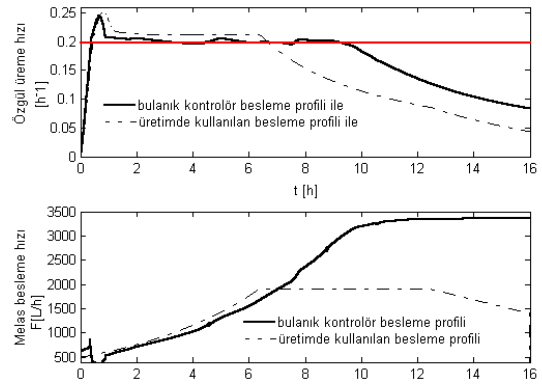


Şekil 3. Kontrol sistemi blok yapısı

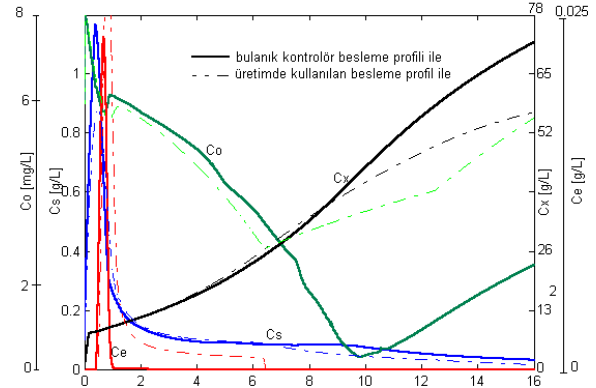
Sonuçları kısaca değerlendirdiğimizde; genel olarak geleneksel olarak kullanılan besleme profili ve bulanık kontrolörün belirlediği besleme profili ile alınan sonuçlar fermantasyonun ilk yedi saatlik zaman dilimi içerisinde hemen hemen aynı seyri izlemektedir. Sonrasında ise değişim farklılık arz etmektedir.

Yine Şekil 4’de (üstte) $\mu_{set}=0.20 \text{ h}^{-1}$ ’e set edilmiş bulanık kontrolörün yönlendirdiği fermantasyonda kontrol edilen değişken olan μ ’nün yaklaşık 10ncu saate kadar set değerinde tutulduğu görülmektedir. Endüstriyel üretimde kullanılan F profilinin yönlendirdiği fermantasyonda ise μ yaklaşık 6ncı saate kadar sabit gitmektedir. Bulanık kontrolörün extradan

yaklaşık 4 saat süresince μ ’nün set değeri civarında kalmasını sağlaması; Şekil 5’den de görüleceği üzere fermantasyon sonunda gelen maya konsantrasyonu bakımından 15g/L daha fazla maya üretimi sağlamıştır. Bu da ürün verimliliği bakımından yaklaşık %27’lik extra bir getiri demektir. Daha açık olarak, bulanık kontrolörün hükmettiği fermantasyon sonunda halen endüstriyel üretimde kullanılan F profiline göre götürülen fermantasyon sonuna göre reaktörden kabaca %45 daha fazla ürün elde edilecek demektir. Fakat bulanık kontrolör kabaca %14 daha fazla hammadde kullandığı için maliyet bakımından getiri bu değerden daha düşük olacaktır.



Şekil 4. Kontrol edilen μ değişkeninin seyri (üst şekil) ve melas besleme hızı (F) değişimi (alt şekil)

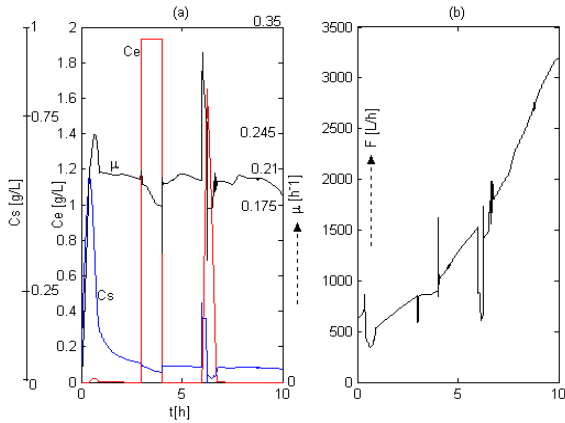


Şekil 5. Fermantasyon boyunca temel bileşiklerin konsantrasyonlarının değişimi

Şekil 5’de Co değişiminden görüleceği üzere 10ncu saat civarında sistemde çözülmüş oksijen tükenme noktasına geldiğinden, bu noktadan itibaren kontrolün devam ettirilmesinin anlamı da yoktur. Kontrolle devam edilirse F daha fazla artırılacağından, Co sıfıra inecek ve sistem oksijen limitasyonuna girecektir. Bu da ortamda biriken şekerin (Cs) etanole dönüştürülmesine sebep olacaktır. Yine Şekil 5’den Ce değişimlerini incelediğimizde, bulanık kontrolörün diğerine göre sistemde daha az etanol oluşumuna izin

verdiği ve ortamdaki etanolün daha hızlı tüketilmesini sağladığını görürüz. Ortamdaki şeker konsantrasyonu (Cs) bakımından ise belirgin bir farklılık yoktur.

Endüstriyel üretimde halen deneysel olarak bulunmuş sabit F profilleri kullanılmaktadır. Fakat sistemde herhangi bir sebeple aksama olduğunda (örneğin beklenilmeyen etanol oluşumu gibi) F profiline ancak manuel olarak müdahale edilebilmektedir. Burada tasarlanan kontrolörün diğer bir özelliği de bu tür etkilere adaptif olarak tepki verebilmesidir. Kontrolörün bu özelliğini test etmek için Şekil 6 (a)'da görüldüğü üzere, sistemde Ce üzerine t=3 anında bir saat süreli yaklaşık 2 g/L'lik ve Cs üzerine t=6 anında 15dk süreli yaklaşık 0.36 g/L'lik suni birer bozucu uygulandığında kontrolörün tepkisi Şekil 6 (b)'deki gibi olmuştur. Görüleceği üzere ortama suni olarak etanol bozucusu verildiği süre içerisinde kontrolör F beslemesini artırmamış sistemde daha fazla etanol oluşumuna izin vermemiş ve fermantasyonun güvenli devamını sağlamıştır. Yine sistemde Cs üzerine suni olarak bozucu verildiği anda da kontrolör tepki olarak F beslemesini azaltarak olası daha fazla etanol oluşumunu engellemiş ve güvenli olarak fermantasyonun devamını temin etmiştir. Ayrıca bu bozucuların ardından sistemi yine set değerine çekmeyi başarmıştır. Tasarlanan bulanık kontrolör bu yapısı ile gerçek üretim sisteminde hem ürün verimliliği hem de sistem otomasyonu bakımından tartışmasız büyük avantaj getirecektir.



Şekil 6. Bulanık kontrolörün suni bozuculara tepkisi

5. SONUÇ

Bu çalışmada endüstriyel üretim ortamındaki koşullar düşünülerek ekme mayası fermantasyonu için gürbüz bir kontrolör tasarlanmıştır. Kontrolörün yapı olarak gerçek ortama kolay uyarlanabilir olması ve hem kontrol giriş/çıkış değişkenleri hem de gizli etanol değişkeninin durumunun düşünülerek tasarlanması dikkat çekicidir. Benzetim çalışmaları sonucunda gözlenen başarımın oldukça iyi olması bu yapının gerçekleştirilebilir olduğunu göstermiştir. Ayrıca bulanık kontrolörün çıkışının literatürdeki benzerlerinin [6,7,8] aksine oldukça düzgün/yumuşak olması da gerçek üretim ortamında kullanılabileceğini gösteren diğer bir göstergedir.

Özellikle sistem canlı mikro-organizma tabanlı olduğu için, gerçekte gerek ortam koşullarına ve gerekse de başka parametrelere bağlı olarak beklenmedik davranışlar sergileyebilir. Bu beklenmedik davranışlar içerisinde ürün verimliliğini düşüren temel olay sistemde etanol oluşumudur. Endüstriyel üretimde hala geleneksel yöntemlere veya deneysel bazı bulgulara dayalı önceden belirli sabit bir besleme (F) profili kullanılmaktadır. Böyle bir yapı içerisinde de böyle beklenmedik durum ancak manuel müdahale ile yapılabilmektedir. Burada tasarlanan kontrolör yapısı en azından bu beklenmedik durumlara karşı bir otomasyonu getirmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] Lillian C. M. Auberson and U. von Stockar, "A Unified Stoichiometric Model for Oxidative and Oxidoreductive Growth of Yeasts", BIOTECHNOLOGY AND BIOENGINEERING, vol. 40, pp. 1243-1255, 1992
- [2] Kurtanek Z., "Principal component ANN for modelling and control of baker's yeast production", JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY, 65, s. 23-35, 1998.
- [3] Shimizu H, Miura K, Shioya S, Suga K, "An overview on the control system design of bioreactors", ADVANCED BIOCHEMICAL ENGINEERING BIOTECHNOLOGY, 50, s. 65-84, 1993.
- [4] Sonnleitner B. and Kappeli O., "Growth of *Saccharomyces cerevisiae* is controlled by its Limited Respiratory Capacity: Formulation and Verification of a Hypothesis", BIOTECHNOLOGY AND BIOENGINEERING, vol. 28, pp. 79-84, 1986
- [5] H. T. Bich Pham, Gen Larsson, Sven-Olof Enfors, "Growth and Energy Metabolism in Aerobic Fed-Batch Cultures of *Saccharomyces cerevisiae*: Simulation and model Verification", BIOTECHNOLOGY AND BIOENGINEERING, vol. 60, no. 4, pp. 474-482, Nov.-1998
- [6] Shi Z and Shimizu K, Neuro-Fuzzy Control of Bioreaktor Systems with Pattern Recognition, JOURNAL OF FERMENTATION AND BIOENGINEERING, vol. 74, No. 1, pp. 39-45, 1992
- [7] Park Y. S., Shi Z. P., et. al., "Application of Fuzzy Reasoning to Control of glucose and Ethanol Concentrations in Baker's Yeast Culture", APPLIED MICROBIOLOGY AND BIOTECHNOLOGY, Vol. 38, pp. 649-655, 1993
- [8] Ye K., Jin S. and Shimizu K., "On the Development of an intelligent control system for Recombinant cell Culture", INT. J. OF INTELLIGENT SYSTEMS, Vol. 13, pp. 539-560, 1998