

研究论文

基于加权 LS-SVM 的青霉素发酵过程建模

熊伟丽^{1,2}, 王 肖², 陈敏芳², 徐保国²

(¹ 轻工过程先进控制教育部重点实验室, 江苏 无锡 214122;

² 江南大学物联网工程学院自动化系, 江苏 无锡 214122)

摘要: 青霉素发酵过程中, 一些重要参数的检测存在一定的误差, 给生产过程的监测及重要参数的实时监控等带来一定困难。样本数据中自变量、因变量均有可能包含误差数据, 影响模型建立的准确性, 本文采用加权最小二乘算法, 给各个样本的误差平方赋予不同权重用于克服异常训练样本的影响, 利用 Pensim 仿真平台数据, 采用粒子群算法 (PSO) 对加权最小二乘向量机算法 (WLS-SVM) 的参数寻优, 建立青霉素发酵过程模型, 通过仿真实验表明了该算法用于青霉素发酵过程建模的有效性。

关键词: 加权; 最小二乘支持向量机; 建模; 青霉素

DOI: 10.3969/j.issn.0438-1157.2012.09.038

中图分类号: TP 183

文献标志码: A

文章编号: 0438-1157 (2012) 09-2913-07

Modeling for penicillin fermentation process based on weighted LS-SVM

XIONG Weili^{1,2}, WANG Xiao², CHEN Minfang², XU Baoguo²

(¹ Key Laboratory of Advanced Process Control for Light Industry, Jiangnan University, Wuxi 214122, Jiangsu, China;

² Department of Automation, College of IOT Engineering, Jiangnan University, Wuxi 214122, Jiangsu, China)

Abstract: Some important parameters testing have certain error which brings some difficulty to ensure monitoring the production process and the real-time control of some important quality parameters. Because of the error data may be contained in the independent variables and dependent variables of the sample data, which may affect the accuracy of the model, so in this article we use the weighted least-square algorithm to give the punishment of square-errors of each sample different weights to overcome the abnormal influence of the training samples. Using the simulation data from the Pensim simulation platform to establish the weighted least squares vector machine (WLS-SVM) model in the Penicillin Fermentation by using particle swarm optimization (PSO) on the weighted least squares vector machine parameters optimization algorithm, through the simulation experiments show that the algorithm is used for the effectiveness of penicillin fermentation process modeling.

Key words: weighting; the least square support vector machine; model; penicillin

2012-06-26 收到初稿, 2012-07-02 收到修改稿。

联系人及第一作者: 熊伟丽 (1978—), 女, 博士, 副教授。

基金项目: 国家自然科学基金项目 (21206053, 30971689); 中国博士后科学基金项目 (2012M511678); 江苏高校优势学科建设工程项目 (PAPD); 江苏省博士后科学基金项目 (1101021B)。

Received date: 2012-06-26.

Corresponding author: XIONG Weili, greenpre@163.com

Foundation item: supported by the National Natural Science Foundation of China (21206053, 30971689), China Postdoctoral Science Foundation (2012M511678), a Project Funded by the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions (PAPD) and Postdoctoral Science Foundation of Jiangsu Province (1101021B).

引 言

由于微生物发酵过程机理的复杂性和高度非线性,传统的方法建立发酵过程的精确模型具有一定难度。目前采用的智能算法,如遗传算法(GA)^[1]、神经网络(ANN)^[2-3]虽然解决了复杂性和高度非线性的问题,但基本是在大样本假设下才有效,而且不能很好地处理过程的时变特性。因此所建模型终究不能准确、及时地反映实际生化过程的变化,这对后续基于模型的控制和优化性能必将造成一定的负面影响。

由 Vapnik^[4]提出的基于统计学习理论的学习方法支持向量机(SVM)^[5],其数学理论基础严密,较好地解决了小样本、非线性、高维数、局部极小等实际问题,具有很强的泛化能力。LS-SVM 用等式约束代替了传统 SVM 的不等式约束,从而避开了求解计算相当繁重的二乘规划问题,有效地提高了学习求解速度,虽然 LS-SVM 算法简单、结构简单、计算速度快,但是它在一定程度上丧失了 SVM 的松散性和鲁棒性^[6-9]。

本文根据青霉素发酵过程的特点,选择合适的输入变量,采用加权最小二乘支持向量机算法,给各个样本的误差平方赋予不同权重用于克服异常训练样本的影响,利用 Pensim 仿真平台数据,采用粒子群算法(PSO)对加权最小二乘向量机算法(WLS-SVM)的参数寻优,从而建立具有较高的预测精度、抗干扰能力和泛化能力的青霉素发酵过程模型,通过仿真实验表明 WLS-SVM 建模有利于提高模型的预测精度、鲁棒性,对解决同类问题具有一定的参考价值。

1 加权最小二乘支持向量机

1.1 最小二乘支持向量机

最小二乘支持向量机训练过程遵循 SVM 算法的结构风险最小化原则,将 SVM 中目标函数的不等式约束改为等式约束,将求解二次规划问题转化为求解线性方程组,并将经验风险由偏差一次方改为二次方,避免了不敏感损失函数,大大降低了复杂度,在非线形预测控制方面更具有优势。对于给定样本集 $\{(x_i, y_i), x_i \in R^n, y_i \in R, i = 1, 2, \dots, n\}$,其中 x_i 为 n 维输入数据, y_i 为一维输出数据,利用非线性映射 $\phi(x)$ 将样本从原空间映射到高维特征空间,在高维特征空间构造最优决策

函数: $y = w^T \phi(x) + b$ 。求解目的是利用结构风险最小化原则寻找参数 w^T 和 b ,对于样本外的输入 x ,有 $|y - w^T \phi(x) - b| \leq \xi$,寻找参数 w^T 和 b 等价于求解最优化问题,则最小二乘支持向量机的优化问题为

$$\min J(w, \xi) = \frac{1}{2} \|w\|^2 + \frac{1}{2} C \sum_{i=1}^n \xi_i^2$$

$$\text{s. t. } y_i = w^T \phi(x_i) + b + \xi_i \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (1)$$

对偶形式求最优解,其 Lagrange 函数为

$$L(w, b, \xi, \alpha) = \frac{1}{2} w^T w + \frac{1}{2} C \sum_{i=1}^n \xi_i^2 - \sum_{i=1}^n \alpha_i (w^T \phi(x_i) - y_i + b + \xi_i)$$

其中, $\alpha = [\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_n]$ 为 Lagrange 乘子,根据优化条件,定义核函数 $K(x, x_i) = \phi(x) \phi(x_i)$ 代替非线性映射,上式优化问题求解线性方程为

$$\begin{bmatrix} 0 & 1 & \cdots & 1 \\ 1 & K(x_1, x_1) + \frac{1}{C} & \cdots & K(x_1, x_n) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 1 & K(x_n, x_1) & \cdots & K(x_n, x_n) + \frac{1}{C} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} b \\ \alpha_1 \\ \vdots \\ \alpha_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 \\ y_1 \\ \vdots \\ y_n \end{bmatrix}$$

最后得到最小二乘支持向量机的估计函数为

$$f(x) = \sum_{i=1}^n \alpha_i K(x, x_i) + b$$

1.2 加权最小二乘支持向量

LS-SVM 在改进标准的 SVM 的同时,自身却损失了其鲁棒性,使得目标函数中的所有训练数据的权重都是 C ,也就是所有的样本在训练中所起的作用相同,这明显不符合实际。因为样本数据所处的位置不同,被噪声污染的程度不同或者测量中存着一定的误差,其重要程度也不尽相同。为了重新获得较好的鲁棒性,对式(1)的误差平方进行加权, ξ_i^2 的权值为 v_i ,则对应的 WLS-SVM 优化问题转换为

$$\min J(w, \xi) = \frac{1}{2} \|w\|^2 + \frac{1}{2} C \sum_{i=1}^n v_i \xi_i^2$$

$$\text{s. t. } y_i = w^T \phi(x_i) + b + \xi_i \quad i = 1, 2, \dots, n$$

其 Lagrange 函数为

$$L(w, b, \xi, \alpha) = \frac{1}{2} w^T w + \frac{1}{2} C \sum_{i=1}^n v_i \xi_i^2 - \sum_{i=1}^n \alpha_i (w^T \phi(x_i) - y_i + b + \xi_i)$$

其中, $\alpha = [\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_n]$ 为 Lagrange 乘子,根据 KKT 条件,可以得到线性方程组

$$\begin{bmatrix} 0 & 1_n^T \\ 1_n & \Omega + V_n \end{bmatrix} \begin{bmatrix} b^* \\ \alpha^* \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ Y \end{bmatrix} \quad (2)$$

其中, $\alpha^* = [\alpha_1 \cdots \alpha_n]$; $Y = [y_1 \cdots y_n]$; $V_n = \text{diag} \left\{ \frac{1}{Cv_1} \cdots \frac{1}{Cv_n} \right\}$, diag 表示对角矩阵, $C > 0$ 为正则化参数, $1_n = [1 \cdots 1]^T$, $\Omega = \{K(x, x_i), k, i=1, \cdots, n\}$ 。加权系数 v_i 的选择依赖于误差变量 $e_k = \frac{\alpha_k}{C}$, 由式(3)表示

$$v_k = \begin{cases} 1 & |e_k / \hat{s}| \leq c_1 \\ \frac{c_2 - |e_k / \hat{s}|}{c_2 - c_1} & c_1 < |e_k / \hat{s}| \leq c_2 \\ 10^{-4} & \text{other} \end{cases} \quad (3)$$

这里 $\hat{s}$ 为误差变量 e_k 的标准方差的鲁棒估计值

$$\hat{s} = \frac{\text{IQR}}{2 \times 0.6745} \quad (4)$$

IQR 表示误差的四分位间距, $\hat{s}$ 衡量残差向量 e_k 的分布与高斯分布之间的差异程度, 式(3)中的常数通常情况下取 $c_1 = 2.5$, $c_2 = 3$, 但 c_1 , c_2 也可根据样本的实际分布情况决定^[10-11]。其中核函数是满足 Mercer 条件的任意对称函数, 选择不同的核函数可以构造不同的支持向量机, 本文选择高斯核函数 RBF: $K(x, x_i) = \exp\left(-\frac{\|x - x_i\|^2}{2\sigma^2}\right)$ 来建立 WLS-SVM 模型。RBF 形式的 WLS-SVM 对函数进行回归, 需要调整两个重要参数: 正则化参数 C 和高斯核参数 σ 。

文中采用具有全局搜索能力的 PSO 算法对加权最小二乘支持向量机的参数寻优从而建立模型。粒子群优化算法 (PSO)^[12-13] 是一种基于群智能的全局优化技术, WLS-SVM 参数选择的过程实际上是一个优化搜索过程, 搜索空间的每个点都是最佳模型的一个潜在解, 并由推广能力估计值做出评估, 因此, 求解最优参数的过程实质上就是最小化泛化误差的过程。

1.3 WLS-SVM 算法步骤

基于加权最小二乘支持向量机回归算法的建模步骤:

(1) 根据青霉素发酵的训练数据样本数据 $\{x_k, y_k\}$, $k=1, \cdots, n$, 采用 PSO 算法寻优正则化参数 C 和核函数参数 σ , 对群体规模、迭代次数、初始粒子位置值和速度值进行初始化。

(2) 利用寻优得到的正则化参数和核函数参数, 由最小二乘支持向量机 (LS-SVM) 得到 Lagrange 系数 α_k , 然后计算误差变量 $e_k = \frac{\alpha_k}{C}$ 。

(3) 利用得到的 e_k 分布状况根据式(4) 计算鲁棒估计值 $\hat{s}$ 。

(4) 根据式(2) 确定对应误差平方的权值 v_i 。

(5) 根据式(1) 求解相应的 α_k^* 和 b^* , 最后确定加权最小二乘支持向量机的预测模型

$$y(x) = \sum_{k=1}^n \alpha_k^* K(x, x_k) + b^*$$

(6) 预测结果评价通过设置误差最小绝对值 (MinEE)、估计误差最大绝对值 (MaxEE)、估计误差平均绝对值 (MeanEE)、估计误差标准差 (RMSE) 作为性能指标评价估计函数的预测能力, 其计算公式如式(5) 所示

$$\begin{cases} \text{MinEE} = \min |y_i - y_i^*| \\ \text{MaxEE} = \max |y_i - y_i^*| \\ \text{MeanEE} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |y_i - y_i^*| \\ \text{RMSE} = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n |y_i - y_i^*|^2} \end{cases} \quad (5)$$

式中 y_i 为真值, y_i^* 为模型预测值, n 为预测数据的个数, 按照最小二乘支持向量机的方法解出的 LS-SVM 模型是在误差 e_k 服从高斯分布的假设下的最优解, 而 WLS-SVM 则通过式(1) 定义的权值纠正了 e_k 在非高斯分布情况下所导致的偏差, 使得 WLS-SVM 回归具有鲁棒性, 提高了预测精度。

2 仿真实验

为验证上述算法的有效性, 本文选用常用的一维和二维函数分别用 WLS-SVM 进行仿真回归, 所有实验都是在主频 2.8 GHz, 内存 1024 MB 的 PC 机, Matlab7.1 软件平台上完成。

2.1 一维函数仿真

取一维函数如下

$$y = \frac{\sin x}{x} + \zeta \quad -\pi \leq x \leq \pi \text{ 且 } x \neq 0$$

其中, ζ 为均值为 0、均方差为 0.01 的高斯噪声, 在输入变量域 $[-\pi, \pi]$ 内随机生成 100 个数据构成训练样本, 用 PSO 算法 (其中 w 采用线性下降法, 从 0.9 下降到 0.1, 种群大小取 20, 最大迭代次数 200) 对径向基核参数 σ 和正则化参数 C 进行寻优, 利用得到的两个重要参数建立 LS-SVM 模型, 再根据 WLS-SVM 的算法步骤分别求出误差平方的加权系数, 然后建立 WLS-SVM 模型,

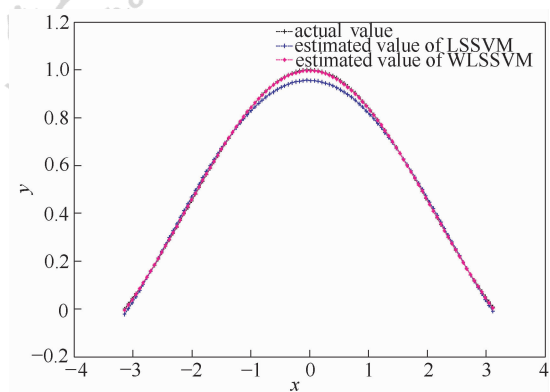


图 1 一维函数测试结果

Fig. 1 Simulation result of one-dimensional function

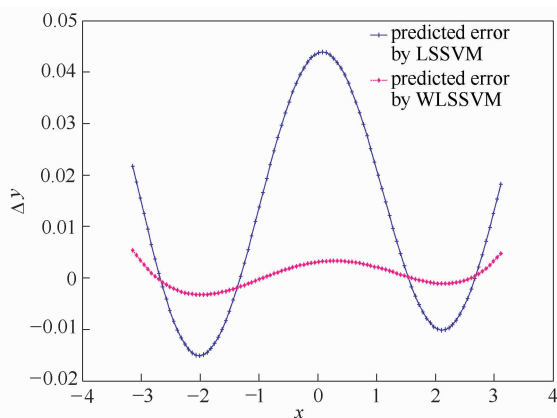


图 2 一维函数误差曲线

Fig. 2 Error curve of one-dimensional function

根据建立的 WLS-SVM 模型来做预测。

图 1 为该一维函数在训练数据下建立的模型, 对 50 组预测样本的 LS-SVM 和 WLS-SVM 模型的预测的拟合结果 (横轴表示输入 x , 纵轴表示预测值 y), 图 2 为 LS-SVM 与 WLS-SVM 这两种方法的拟合误差曲线 (横轴表示 x , 纵轴表示误差 Δy , 此处定义误差为真值减去预测值)。

从图 1 可以看出 WLS-SVM 模型的预测数据基本接近真值, 可见拟合效果很好, 图 2 也可以看出 WLS-SVM 经过对误差平方的加权后, 减小了预测数据的误差, 同时也看出 WLS-SVM 模型误差基本在 0 附近波动, 可见预测效果明显比 LS-SVM 精度高。为便于更好地比较预测结果, 根据式(5)分别计算误差最小绝对值、估计误差最大绝对值、估计误差平均绝对值、估计误差标准差, 结果如表 1 所示。

2.2 二维函数仿真

取二维函数如下

$$z = \sin x \cos y + \zeta \quad -\pi \leq x, y \leq \pi$$

表 1 一维函数预测结果的比较

Table 1 Performance comparisons of one-dimensional function

Model	C	σ	MinEE	MaxEE	MeanEE	RMSE
LS-SVM	2403.4	3.0497	0.0151	0.0439	0.0103	0.0036
WLS-SVM	2403.4	3.0497	0.0033	0.0054	0.0005	0.0023

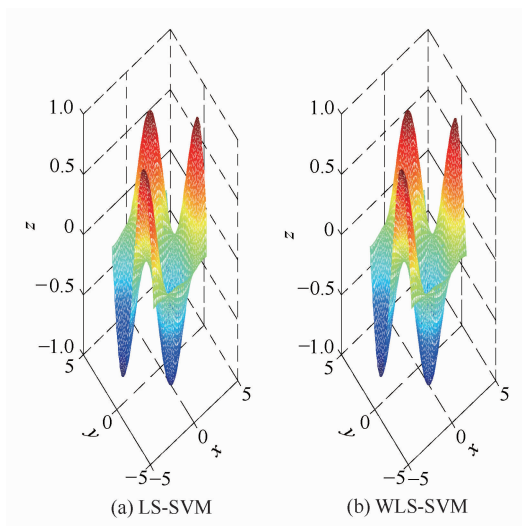


图 3 二维函数的测试结果

Fig. 3 Simulation result of two-dimensional function

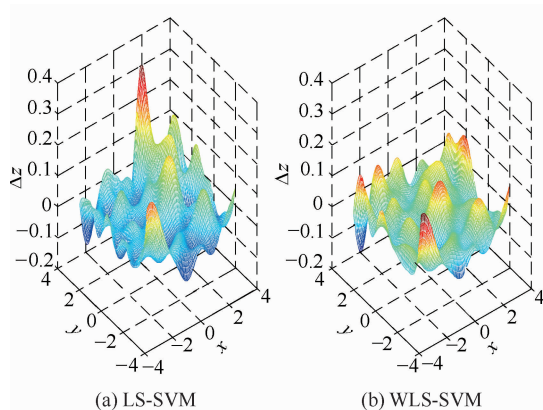


图 4 二维函数的误差曲面

Fig. 4 Error surface of two-dimensional function

其中, ζ 为均值为 0、均方差为 0.01 的高斯噪声, 在输入变量域内分别随机产生 100 组数据和 100 组数据构成训练样本与测试样本, 并建立 WLS-SVM 模型, 得到二维函数的 LS-SVM 和 WLS-SVM 模型的测试结果如图 3 所示, 图 4 为二维函数的误差曲面。

从图 3 的预测图像可以看出 WLS-SVM 算法基本与函数图像一致, WLS-SVM 模型有较好的泛化性能, 为便于比较预测结果, 计算各性能指标如

表 2 二维函数预测结果的比较

Table 2 Performance comparisons of two-dimensional function

Model	C	σ	MinEE	MaxEE	MeanEE	RMSE
LS-SVM	7307.7	0.691	2.723×10^{-4}	0.215	0.0503	0.0047
WLS-SVM	7307.7	0.691	0.854×10^{-4}	0.194	0.0354	0.0023

表 2 所示。

3 青霉素发酵过程的建模

本文的实验数据是在 Pensim 仿真平台得到的，该软件的内核采用的机理模型考虑了 pH 值、温度、空气流量、搅拌功率、底物流加速率等控制变量对菌体及青霉素产物的影响，并把菌体生长、二氧化碳、青霉素产量、底物消耗量、反应热等因素也全面包含到模型中去，Pensim 仿真平台不仅可以用于正常条件下的仿真，而且还可以设定不同的故障和扰动，相关研究已表明该仿真平台的实用性和有效性^[14-15]。

青霉素发酵过程是一个典型的生化反应过程，具有非线性、时变性和不确定性等特征。其内在机理十分复杂，特别是发酵过程的关键生物参数无法实时测量，影响整个发酵过程的实时优化控制。解决这一难题最直接有效的方法是建立关键参量的软测量模型，而建立模型时需要准确的数据，但是往往由于技术和条件的限制使得检测得到的数据存在噪声，从而影响模型建立的准确性，严重影响了对其进行控制和优化操作。

青霉素发酵属于半连续发酵方式，是一个非常复杂的多变量相互耦合的生物化学过程，具有高度的非线性、时变性和不确定性，很难给出一个精确的数学模型。青霉素发酵过程分为 4 个生理阶段：反应滞后期、菌体迅速增长期、青霉素合成期和菌体死亡（自溶）期。从操作角度看，该过程可分为 2 个阶段；前 2 个生理阶段为批量操作阶段，而后 2 个阶段为间歇补料操作阶段，即葡萄糖流加阶段。发酵过程的工艺流程如图 5 所示。

影响青霉素发酵产率的因素很多，可在线测量的变量主要有空气流量、搅拌功率、温度、pH 值、溶解氧浓度（DO）、溶解二氧化碳浓度、基质浓度、菌丝浓度、菌丝生长速度等。其中温度和 pH 值一般控制为常量，建立模型可以不予考虑，空气通入量和搅拌功率对溶解氧浓度（DO）和溶

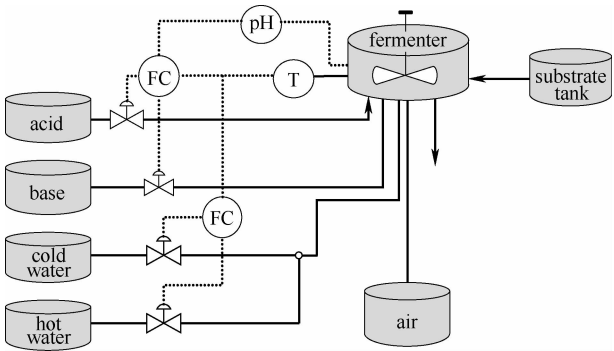


图 5 青霉素发酵过程工艺流程

Fig. 5 Penicillin fermentation process

解二氧化碳浓度都会有影响，进而影响菌体浓度等变量。

本文基于 Pensim 仿真平台对此进行了研究，提出基于 WLS-SVM 建模方法来消除青霉素发酵过程误差，获得了产物浓度模型。利用 Pensim 设定条件运行作为原始数据，从中随机选取 200 组作为训练样本数据，选取一定条件下的 100 组数据用来测试预测。图 6 显示了青霉素发酵过程的预测结果。从图 6 中可以看出 LS-SVM 对有误差数据的预测效果明显低于用加权最小二乘支持向量机算法，而 WLS-SVM 基本与青霉素浓度的真值一致，误差很小。

图 7 显示出用 LS-SVM 和 WLS-SVM 这两种方法的预测误差（真值与预测误差的差值），可以看出在经过对存在误差的样本数据进行加权处理之后，预测数据的误差基本在 0 附近波动，而且波动很小，这表明预测值以很小的误差接近真值，经过

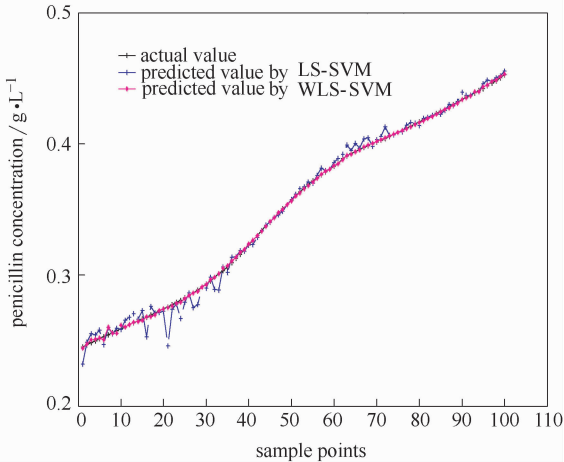


图 6 青霉素预测结果

Fig. 6 Simulation result of penicillin fermentation process

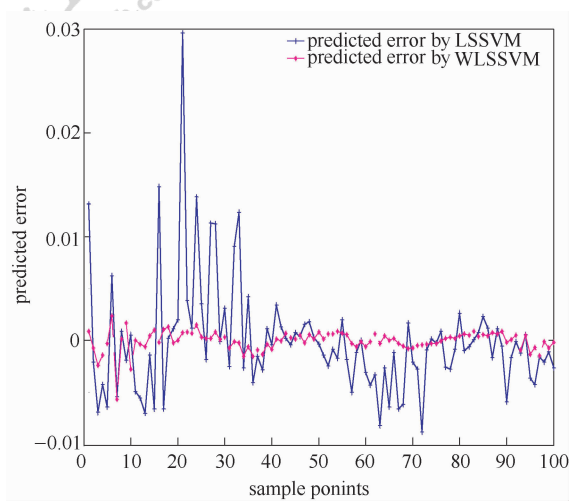


图 7 青霉素预测误差曲线

Fig. 7 Error curve of penicillin fermentation process

加权减小了预测数据的误差，使得建模达到更高的精度。

为便于更好地比较青霉素发酵的预测结果，计算性能指标如表 3 所示。从表 3 给出的用 WLS-SVM 建模和 LS-SVM 的预测误差结果，可以看出用 WLS-SVM 算法预测平均误差绝对值 (0.07%) 明显低于用 LS-SVM 算法建模 (0.35%)，同时均方差 (0.10%) 明显低于 LS-SVM (1.78%)，表明 WLS-SVM 建模有较高的预测精度、抗干扰能力和泛化能力。

表 3 青霉素预测平均结果比较

Table 3 Performance comparisons of penicillin fermentation process

Model	C	σ	MinEE	MaxEE	MeanEE	RMSE
LS-SVM	2597.7	3.4735	4.5485×10^{-6}	0.0296	0.0035	0.0178
WLS-SVM	2597.7	3.4735	2.5437×10^{-6}	0.0057	0.0007	0.0010

4 结 论

本文采用加权最小二乘算法，给各个样本的误差平方赋予不同权重用于克服异常训练样本的影响，利用 Pensim 仿真平台数据，采用粒子群算法 (PSO) 对加权最小二乘向量机算法 (WLS-SVM) 的参数寻优，建立青霉素发酵过程模型，通过仿真实验表明了该算法用于青霉素发酵过程建模的有效性。本文进一步比较了用 WLS-SVM 建模和 LS-SVM 的预测误差结果，从而表明 WLS-SVM 建模有较高的预测精度、抗干扰能力和泛化能力，因此验证了加权最小二乘支持向量机有利于提高模型的

预测精度、鲁棒性，对解决同类问题具有一定的参考价值。

References

[1] Gao Xuejin (高学金), Wang Pu (王普), Zhang Yating (张亚庭), Zhang Huiqing (张会清), Qi Yongsheng (齐咏生), Guan Wei (关伟). A new strategy of optimization control for increasing fermentation unit [J]. *Journal of Chemical Industry and Engineering (China)* (化工学报), 2008, **59** (6): 1462-1469

[2] Gonzaga J C B, Meleiro L A C, Kiang C, Maciel Filho R. ANN-based soft-sensor for real-time process monitoring and control of an industrial polymerization process [J]. *Computers and Chemical Engineering*, 2009, **33** (1): 43-49

[3] Li Xiuliang, Su Hongye, Chu Jian. Multiple model soft sensor based on affinity propagation, Gaussian process and Bayesian committee machine [J]. *Chinese Journal of Chemical Engineering*, 2009, **17** (1): 95-99

[4] Vapnik V N. The Nature Statistical Learning Theory [M]. New York: Springer Verlag, 1999

[5] Vapnik V N. An overview of statistical learning theory [J]. *IEEE Transactions on Neural Network*, 1999, **10** (5): 988-999

[6] Wang Xianfang, Chen Jindong, Liu Chunbo, Pan Feng. Hybrid modeling of penicillin fermentation process based on least square support vector machine [J]. *Chemical Engineering Research and Design*, 2010, **88**: 415-420

[7] Li Lijuan, Su Hongye, Chu Jian. Modeling of isomerization of C₈ aromatics by online least squares support vector machine [J]. *Chinese Journal of Chemical Engineering*, 2009, **17** (3): 437-444

[8] Li Lijuan (李丽娟), Song Kun (宋坤), Zhao Yingkai (赵英凯). Modeling of ARA fermentation on affinity propagation clustering [J]. *CIESC Journal* (化工学报), 2011, **62** (8): 2116-2121

[9] Guo Guodong, Li Stan, Chan Kap Luk. Support vector machines for face recognition [J]. *Image and Vision Computing*, 2001, **19** (9): 631-638

[10] Suykens J A K, Brabante J Der, Lukas L, Vandewalle J. Weighted least squares support vector machines: robustness and sparse approximation [J]. *Neurocomputing*, 2002, **8** (5): 85-105

[11] Undey C, Tatara E, Cinar. Intelligent real-time performance monitoring and quality prediction for batch/fed-batch cultivations [J]. *Journal of Biotechnology*, 2004, **108** (1): 61-77

[12] Shao Xinguang (邵信光), Yang Huizhong (杨慧中), Chen Gang (陈刚). Parameters selection and application of

- support vector machines based on particle swarm optimization algorithm [J]. *Control Theory and Applications* (控制理论与应用), 2006, **23** (5): 740-744
- [13] Vijay Kumar Garlapati, Pandu Ranga Vundavilli, Rintu Banerjee. Evaluation of lipase production by genetic algorithm and particle swarm optimization and their comparative study [J]. *Appl. Biochem. Biotechnol.*, 2010, **162**: 1350-1361
- [14] Jeong Jin Hong, Jie Zhang. Quality prediction for a fed-batch fermentation process using multi-block PLS [J]. *Springer Proceedings in Physics*, 2010, **135**: 155-162
- [15] Birol G, Undey C, Cinar A. A modular simulation package for fed-batch fermentation: penicillin production [J]. *Computers and Chemical Engineering*, 2002, **26** (11): 1553-1565