

Optimisation de la fermentation submergée pour la production d'enzymes par essaim des particules basé sur la mécanique quantique

BADIA DANDACH BOUAOUDAT^{1,2}, FAROUK YALAOUT¹, LIONEL AMODEO¹, FRANÇOISE ENTZMANN²

¹ UNIVERITE DE TECHNOLOGIE DE TROYES
12 RUE MARIE CURIE 10000 TROYES, FRANCE
badia.dandach_bouaoudat@utt.fr
farouk.yalaoui@utt.fr
lionel.amodeo@utt.fr

² Ets J. Soufflet
Quai Sarraill – 10402 Nogent sur seine, FRANCE
bbouaoudat@soufflet-group.com
fentzmann@soufflet-group.com

Résumé - Les réseaux de neurones de fonctions à base radiale (RBF) et l'approche d'optimisation par essaim de particules basé sur la mécanique quantique (QPSO pour Quantum Particle Swarm Optimisation) sont utilisés pour modéliser et optimiser le processus de la Fermentation Submergée (FS) pour la production d'enzymes. Les données expérimentales importées de la littérature sont utilisées pour étudier cette approche. En utilisant cette procédure, deux techniques d'intelligence artificielle (RBF-QPSO) ont été intégrées pour créer un outil puissant pour la modélisation et l'optimisation des bioprocédés. Cet article décrit l'adaptation de cet algorithme pour la première fois pour l'optimisation de la production d'enzymes par le procédé de la FS. Les résultats obtenus prouvent l'efficacité de l'approche proposée. En particulier, nous montrons que cette approche conduit à une amélioration significative sur la performance du processus de fermentation.

Abstract – Radial basis function neural network (RBF) and Quantum Particle Swarm Optimization (QPSO) are used to model and optimize a Submerged Fermentation (SF) for production of the enzymes. Experimental data reported in the literature are used to investigate this approach. Using this procedure, two artificial intelligence techniques (RBF-QPSO) have been effectively integrated to create a powerful tool for bioprocess modelling and optimization. This paper describes the adaptation of this approach, for the first time, in the optimization of the production of enzymes by the SF process. The obtained results prove the effectiveness of the proposed approach. Particularly, we show that this approach leads to a significant improvement on the fermentation process performance.

Mots clés – Fermentation submergée, modélisation, optimisation, réseaux de neurones, optimisation par essaim de particules basé sur la mécanique quantique.

Keywords – Submerged fermentation, modelization, optimization, neural network, quantum particle swarm optimization algorithm.

1 INTRODUCTION

La fermentation submergée (FS) met en œuvre des biotechnologies consistant à utiliser des microorganismes ou des produits issus de ces microorganismes dans des applications industrielles (bio-industries) via des procédés de fermentation. La performance du processus de la fermentation dépend de nombreux facteurs, y compris le pH, la température du milieu, force ionique, la vitesse d'agitation, le taux d'aération [Kennedy et Krouse, 1999].

Pour atteindre la meilleure performance des procédés de fermentation submergée, différentes stratégies d'optimisation ont été développées par les scientifiques, celle la plus utilisée est la méthodologie de surface de réponse (MSR). Cette méthodologie, basée sur l'utilisation de plans d'expérience,

cherche à identifier et optimiser les facteurs importants pour la fonction objectif (rendements élevés des métabolites ou taux d'enzyme dans le système microbien). MSR donne un modèle qui décrit la relation entre les variables indépendantes et dépendantes du processus. Les modèles plus largement utilisés sont des polynômes du second ordre [Ceylan et al., 2008] et [Chang et al., 2008]. MSR est maintenant largement appliqué dans l'optimisation des bioprocédés [Kunamneni et Singh, 2005] et [Ustok et al., 2007].

Ces dernières années, un nombre limité d'études ont ouvert la possibilité d'utiliser les techniques non-statistiques, telles que les techniques d'intelligence artificielle (IA), pour le développement de modèles non-linéaires empiriques. Les IA les plus couramment utilisés sont les réseaux de neurones artificiels (RNA). Il a été rapporté récemment que les RNA sont plus

performants et plus précis que les techniques statistiques telles que la Méthodologie de Surfaces de Réponse (MSR) et permettent de représenter adéquatement les non-linéarités entre les variables indépendantes et dépendantes du processus [Dutta et al., 2004]. Les RNA les plus fréquemment utilisés sont les réseaux de neurones à fonction radiale (RBF pour Radial Basis Function) comme un approximateur de fonction universelle en vertu de certaines conditions générales [Wilson et al., 1999].

Dans le cadre de notre étude, nous orientons notre recherche d'outils d'optimisation vers les algorithmes évolutionnaires. Ces techniques sont connues essentiellement pour leur potentiel en tant que méthodes d'optimisation stochastique, et représentent la transposition informatique de la théorie de l'évolution de Darwin. Le terme algorithme évolutionnaire correspond à l'ensemble des techniques fondées sur ce modèle biologique, dont les plus connues sont les Algorithmes Génétiques (AG). L'Optimisation par Essaim de Particules (OEP) se présente comme une alternative aux AG pour l'optimisation non linéaire. Nous avons adapté ces deux techniques pour l'optimisation de la production d'enzymes par le procédé de la fermentation submergée [Dandach et al, 2010, 2011].

Une nouvelle technique évolutionnaire inspirée de l'approche OEP basée sur la mécanique quantique (QPSO pour Quantum Particle Swarm Optimisation) a été adaptée pour l'optimisation de la production d'un antibiotique, la néomycine, par le procédé de la fermentation en milieu solide (FMS) [Dandach et al, 2011], les résultats obtenus sont très intéressants et encourageants pour une adaptation à l'optimisation de la production d'enzymes par le procédé de la FS.

L'approche d'optimisation par essaim de particules basé sur la mécanique quantique (QPSO) se révèle particulièrement efficace pour les problèmes d'optimisation non linéaire, à variables continue. C'est une méthode récemment développée, basée sur l'application de la mécanique quantique pour décrire le mouvement des particule [Sun et al, 2004] et [Sun et al, 2005]. Comme l'optimisation par essaim particulaire (OEP), QPSO est une technique évolutionnaire qui utilise une population de solutions candidates pour développer une solution optimale au problème.

Dans ce travail, les réseaux de neurones RBF couplés à l'approche d'optimisation QPSO (RBF-QPSO) ont été adaptés pour la modélisation et l'optimisation de la production d'enzymes par le procédé de la FS. Trois variables de processus indépendantes, la température (X_1), l'agitation (X_2) et la quantité d'inoculum (X_3) ont été choisies à cet effet [Kammoun et al, 2008]. L'objectif est d'atteindre la meilleure performance qui permettre de maximiser l'activité enzymatique alpha-amylase (Y). Les réseaux de neurones RBF ont été utilisés pour développer un modèle par apprentissage en reliant l'activité alpha-amylase avec les trois variables importantes choisies. Ensuite l'algorithme QPSO a été utilisé pour effectuer l'optimisation.

2 L'APPROCHE STATISTIQUE MSR

La méthodologie de surface de réponse (MSR) explore les relations entre les variables d'entrée indépendantes et une ou plusieurs variables de sortie. Cette approche comprend trois étapes :

1. Collecte des données expérimentales en utilisant le plan d'expérience.
2. Modélisation en utilisant une régression linéaire simple ou multiple, l'équation générale du modèle est présentée ci-dessous :

$$Y = b_0 + \sum_{i=1}^3 b_i X_i + \sum_{i=1}^3 b_i X_i^2 + \sum_{i=1}^3 b_{ij} X_i X_j \quad (1)$$

Les coefficients du modèle sont calculés par la méthode des moindres carrés et l'analyse statistique est utilisée pour la validation du modèle.

3. Optimisation par la méthodologie de surface de réponses, tracés en utilisant le modèle statistique calculé dans l'étape précédente. Les surfaces de réponse vont nous permettre de visualiser les résultats et de rechercher l'optimum.

3 L'APPROCHE PROPOSEE RBF-QPSO

3.1 Modélisation par les réseaux de neurones RBF

Les réseaux de neurones RBF ont une architecture seulement à trois couches :

- La couche d'entrée : contient les variables d'entrée (X_1, X_2 et X_3).
- La couche RBF : couche cachée qui contient les neurones RBF.
- La couche de sortie : simple couche qui contient une fonction linéaire.

La fonction d'activation des neurones de la couche cachée est une fonction gaussienne, un neurone sur cette couche reçoit toujours le vecteur $X = (X_i)_{i=1..n}$ input de la couche d'entrée et délivre à la couche linéaire les sorties $Y = (Y_i)_{i=1..N}$ (N est le nombre de neurones RBF) :

$$Y_i = \left(-\frac{\|X - c_j\|}{2\beta_j^2} \right) \quad (1)$$

Un neurone i est défini par le centre c_j et la largeur β_j de la gaussienne associée. Ce sont les paramètres de configuration adaptés durant l'apprentissage. Certain modèles, dont celui propos par Matlab et utilisé dans notre étude, imposent une largeur de gaussienne constante pour tous les neurones de la couche cachée.

3.2 Optimisation par l'algorithme QPSO

QPSO est une technique d'optimisation évolutionnaire qui utilise une population de solutions candidates pour développer une solution optimale au problème. Les membres de la population appelés « particules », sont dispersés dans l'espace de problème, le comportement de l'essaim doit être décrit en se plaçant du point de vue d'une particule. Au départ de l'algorithme, un essaim est réparti au hasard dans l'espace de recherche. Chaque particule se déplace dans un espace de recherche de potentiel δ et du centre p , l'énergie potentielle de cette particule dans une seule dimension est alors :

$$V(x) = -\gamma\delta(x - p) = -\gamma\delta(y) \quad (2)$$

γ est l'intensité du potentiel. L'opérateur de Hamilton permet de décrire l'évolution de la particule au cours du temps et on pose $y = x-p$, on a :

$$\hat{H} = \frac{-\hbar^2}{2m} \frac{d^2}{dy^2} - \gamma\delta(y) \quad (3)$$

La représentation de Schrödinger du modèle est donnée par l'équation suivante :

$$\frac{d\psi^2}{dy^2} + \frac{2m}{\hbar^2}[E+\gamma\delta(y)]\psi = 0 \quad (4)$$

E est l'énergie de la particule, ψ est la fonction du mouvement de la particule. La solution de l'équation de Schrödinger (4) donne :

$$\psi(y) = \frac{1}{\sqrt{L}} \exp^{-|y|/L} \quad (5)$$

Avec L est une constante, appelée constante de Lyapunov.

La densité de probabilité (Q) est donnée par cette équation :

$$Q(y) = |\psi(y)|^2 = \frac{1}{L} \exp^{-2|y|/L} \quad (6)$$

Et la probabilité de distribution est :

$$D(|y|) = \exp^{-2|y|/L} \quad (7)$$

L'étape suivante est de déterminer la position de la particule, on prend un paramètre généré aléatoirement ($u \sim U(0,1)$), ensuite on remplace D par u :

$$u = \exp^{-2|y|/L} \quad (8)$$

Et donc y égale :

$$y = \pm \frac{L}{2} \ln\left(\frac{1}{u}\right) \quad (9)$$

Rappelons qu'on a posé $y = x-p$, on en déduit alors l'expression de la position x :

$$x = p \pm \frac{L(t)}{2} \ln\left(\frac{1}{u}\right) \quad (10)$$

Comme L dépend de temps, $L = L(t)$, et donc la position $x(t)$ de la particule devient :

$$x(t) = p_{ij} \pm \frac{L_{ij}(t)}{2} \ln\left(\frac{1}{u}\right) \quad (11)$$

On généralise maintenant l'équation en D-dimension et l'expression de la position de la particule devient :

$$x_{ij}(t) = p_{ij} \pm \frac{L_{ij}(t)}{2} \ln\left(\frac{1}{u}\right) \quad (12)$$

Dans l'algorithme QPSO, un nouveau paramètre a été introduit appelé position moyenne (C) en anglais « Mean Best Position », ce paramètre est définie par l'équation ci-dessous :

$$C(t) = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M P_i(t) \quad (13)$$

Avec M est la taille de la population, P_i est la meilleure performance de la particule i .

Les valeurs L et la position de la particule ont été calculées comme suit :

$$L = 2\alpha |C_{ij}(t) - x_{ij}(t)| \quad (14)$$

$$x_{ij}(t+1) = p_{ij} \pm \alpha |C_{ij}(t)| \ln\left(\frac{1}{u}\right) \quad (15)$$

α est un paramètre appelée « contraction-expansion » ou coefficient CE. Ce paramètre doit être réglé pour contrôler la vitesse de convergence de l'algorithme QPSO.

4 RESULTATS ET DISCUSSION

4.1 L'approche statistique MSR

Le plan d'expériences Box-Behnken a été utilisé. Box-Behnken est une matrice symétrique dans laquelle les trois variables d'entrée choisies comme importantes (X_1 , X_2 et X_3) [Kammoun et al, 2008], ne prennent que trois niveaux (-1, 0 et +1). Cette matrice d'expériences est formée en combinant la matrice factorielle à deux niveaux avec des blocs incomplets équilibrés suivant un arrangement particulier. Cette matrice est ensuite complétée par un ou plusieurs points au centre. Les données expérimentales ont été importées des travaux de [Kammoun et al, 2008].

Tableau 1 : Le domaine expérimental pour chacune des variables d'entrées du processus de la FMS

Paramètre	Niveau (-1)	Niveau (0)	Niveau (+1)
X_1	25	30	35
X_2	150	200	250
X_3	6.5	6,75	7

Tableau 1 : La matrice Box-Behnken utilisée pour l'optimisation de la FMS avec les trois variables d'entrées

Numéro d'expérience	X_1	X_2	X_3	Y (U/ml)
1	25	150	7	21,81
2	35	150	7	17,52
3	25	250	7	31,31
4	35	250	7	16,36
5	25	200	6,5	11,61
6	35	200	6,5	15,30
7	25	200	7,5	15,94
8	35	200	7,5	12,24
9	30	150	6,5	11,12
10	30	250	6,5	15,93
11	30	150	7,5	24
12	30	250	7,5	16,26
13	30	200	7	20,23

L'équation du modèle est donnée ci-dessous :

$$Y = 20,23 - 2,49X_1 - 0,56X_2 + 3,137X_3 - 5,151X_1X_2 - 4,501X_1X_3 - 3,138X_2X_3 + 1,802X_1^2 + 2,204X_2^2 - 5,606X_3^2$$

L'analyse statistique est utilisée pour la validation du modèle quadratique :

Tableau 2 : Résultats d'analyse de variance

Source de variation	Somme des carrées	Degrés de liberté	Carré moyen
régression	349,0348	9	38,7816
résidus	19,1981	2	9,5991
Total	386,2329	11	

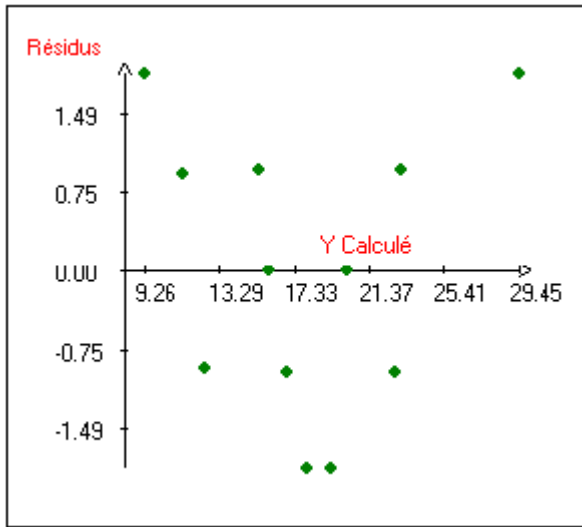


Figure 1 : Graphe des résidus

Les résultats d'analyse de variance indiquent que le modèle est statistiquement explicatif et prédictif avec un coefficient de corrélation égale à 99%. Une fois que le modèle est valide, il est utilisé pour tracer les surfaces de réponses qui vont nous permettre de visualiser les résultats et de rechercher l'optimum :

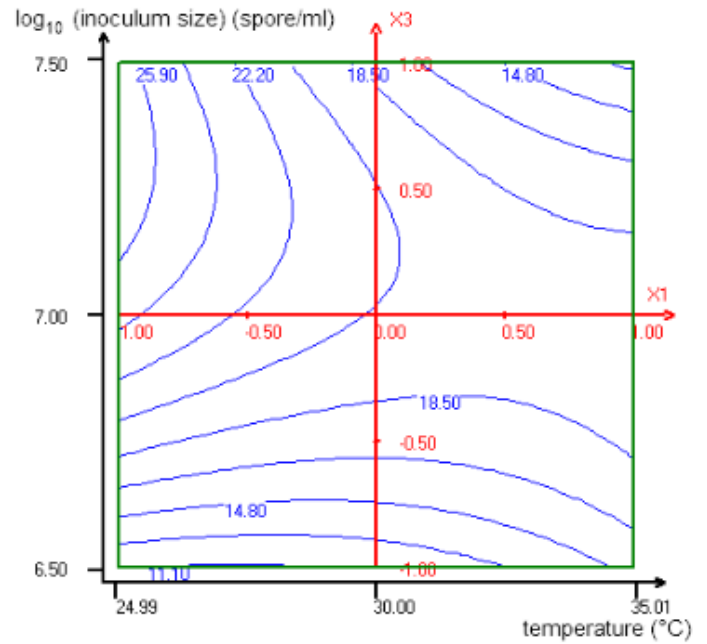


Figure 2 : surface de réponses de la variable X_1 (température en °C), et la variable X_3 (\log_{10} (quantité d'inoculum en spores/ml), la troisième variable X_2 (agitation en tr/min) est situé au centre du domaine expérimentale

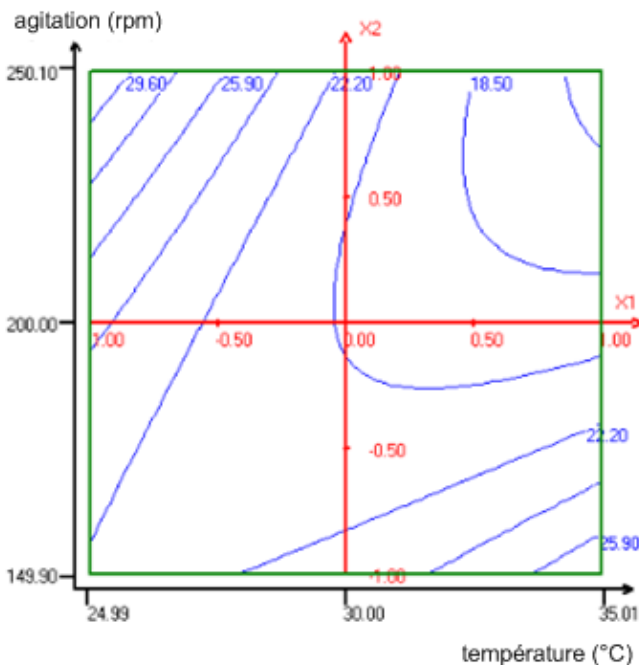


Figure 2 : surface de réponses de la variable X_1 (température en °C), et de la variable X_2 (agitation en tr/min), la troisième variable X_3 (\log_{10} (quantité d'inoculum)) est situé au centre du domaine expérimentale

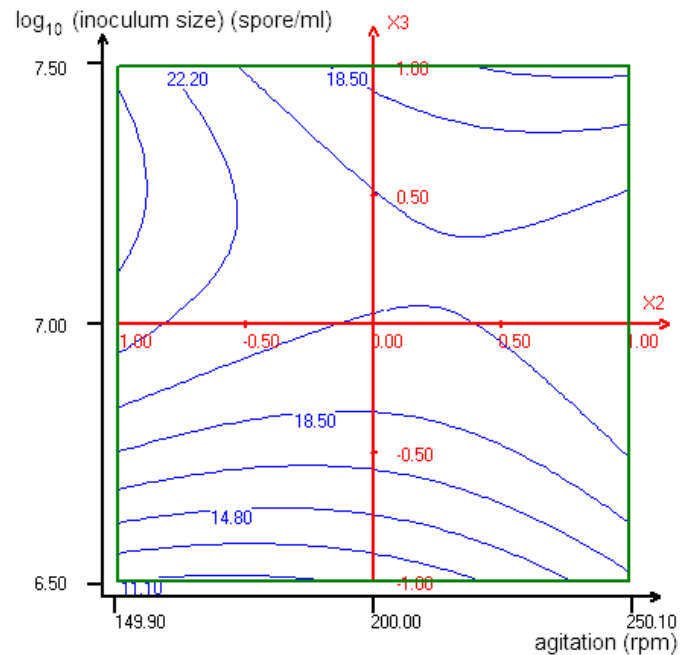


Figure 3 : surface de réponses de la variable X_2 (agitation en tr/min), et la variable X_3 (\log_{10} (quantité d'inoculum en spores/ml), la troisième variable X_1 (température) est situé au centre du domaine expérimentale

La résolution de solution de l'équation du modèle donne les valeurs optimales des variables d'entrées (X_1 , X_2 et X_3) en unités codées ils se trouvent respectivement à -0,96 ; 0 et 0,327. Ces valeurs codées correspondent aux valeurs réelles suivantes ($X_1 = 25,20$ °C, $X_2 = 200$ rpm, et $X_3 = 7.16$ spores / ml). Le maximum en activité enzymatique alpha-amylase correspond à la condition optimale trouvée : 26,12 U/ml.

4.2 L'approche proposée RBF-QPSO

4.2.1 Modélisation par les réseaux de neurones RBF

Pour l'estimation RBF de l'expression de l'activité alpha amylasique en FMS, nous nous sommes inspirés des travaux de [Kammoun et al, 2008], les trois nœuds choisis sont respectivement X_1 : température (°C), X_2 : agitation (tr/min) et X_3 : \log_{10} (quantité d'inoculum) (spores/ml) dans la couche d'entrée et un nœud de sortie, l'activité enzymatique alpha-amylase (Y) dans la couche de sortie.

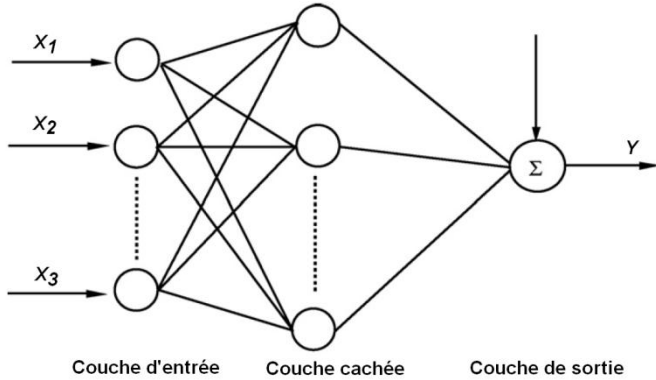


Figure 4 : structure des réseaux de neurone RBF pour la modélisation de la FMS

Les réseaux de neurones RBF peuvent reproduire une relation entrées/sortie inconnue à partir d'un ensemble d'exemples de paires entrées/sortie appelé base d'apprentissage (BA).

Dans le présent travail la structure des réseaux RBF est formée en utilisant le plan d'expériences Box-Behnken (tableau 1).

Le R^2 est de 99% indique que le modèle est statistiquement explicatif et prédictif. A partir de ce modèle de nouveaux cas peuvent être calculés en amont de l'algorithme d'optimisation QPSO. La figure 5 présente les différentes étapes de cette étude.

4.2.2 Optimisation par l'algorithme QPSO

La description détaillée de cet algorithme peut être résumé comme suit :

1. Initialiser les paramètres de l'algorithme : nombre d'itération (G), la taille de la population (M) et le paramètre (α).
2. Initialiser les particules dans l'espace de recherche de manière aléatoire ($x_{ij}(t)$).
3. Evaluation de la fonction objectif pour chaque particule en utilisant le modèle RBF.
4. Identifier la meilleure position (P_{gi}).
5. Calculer la moyenne des meilleures positions $C(t)$ en utilisant l'équation (13).
6. Pour chaque particule calculer la nouvelle position ($x_{ij}(t+1)$) en utilisant l'équation (15).
7. Evaluer la fonction objectif de la nouvelle particule en utilisant le modèle RBF.

8. Répéter les deux étapes 6 et 7 jusqu'à atteindre les critères d'arrêt de l'algorithme.

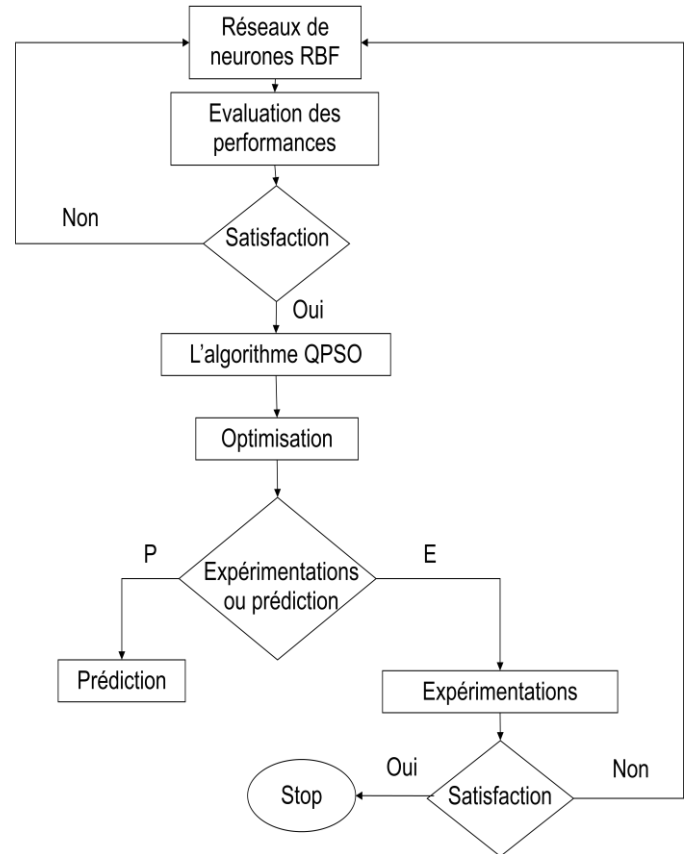


Figure 5 : les différentes étapes de l'approche RBF-QPSO proposé pour l'optimisation de la FMS

Par rapport au problème étudié dans le présent travail, chaque particule $x_i(t)$ correspond à un vecteur de trois éléments (x_{i1} , x_{i2} et x_{i3}), se déplace dans l'espace de recherche qui est le domaine expérimentale pour chacune des variables d'entrées :

$25 < X_{i1} < 35$	$150 < X_{i2} < 250$	$6.5 < X_{i3} < 7$
--------------------	----------------------	--------------------

Pour le calcul de la nouvelle position de la particule $x_i(t+1)$, on prend en compte le domaine expérimentale définie pour chacune des variables d'entrées, la meilleure performance de la particule i : $P_i = (P_{i1}, P_{i2}, P_{i3})$.

4.2.3 Réglage des paramètres de l'algorithme QPSO

L'approche QPSO est inspirée de l'algorithme OEP, avec moins de paramètres à régler qui sont :

1. Le nombre d'itération (G).
2. Le nombre de particules (M) : La quantité de particules allouées à la résolution du problème dépend essentiellement de deux paramètres : la taille de l'espace de recherche, et le rapport entre les capacités de calcul de la machine et le temps maximum de recherche.
3. Le coefficient CE (contraction-expansion) (α) : ce paramètre introduit permet de définir la capacité d'exploration de chaque particule en vue d'améliorer la convergence de la méthode. Une grande valeur de α (> 1) est synonyme d'une grande amplitude de mouvement et donc, d'exploration globale. A contrario, une faible valeur de α (< 1) est synonyme de faible amplitude de

mouvement et donc, d'exploration locale, ce paramètre est donc compris entre 0 et 1. Fixer ce facteur, revient donc à trouver un compromis entre l'exploration locale et l'exploration globale.

Ces paramètres ont été fixés en se référant au cas d'applications de cet algorithme en fermentation en milieu liquide [Liu et al, 2009], Nous utilisons 30 particules ; on exécute l'algorithme sur 50 itérations et on diminue la valeur du paramètre α de 1 à 0.5 linéairement sur la cours de l'exécution.

4.2.4 Résultats d'optimisation

Les résultats d'optimisation de l'activité enzymatique alpha-amylase par l'algorithme RBF-QPSO sont présentés dans la première ligne du tableau ci-dessous. Comme il est indiqué dans la dernière colonne du tableau, la valeur maximale de l'activité alpha-amylase obtenu égale à 31,3168 U/ml, qui est beaucoup mieux que celle obtenue par la méthode classique MSR utilisées par [Kammoun et al, 2008].

Tableau 3 : Résultats d'optimisation de la FMS par les deux approches MSR et RBF-QPSO

Approche	X1 (°C)	X2 (tr/min)	X3 (spores/ml)	Y (U/ml)
RBF-QPSO	25	250	7	31,3168
MSR	25.20	200	7,16	26,12

5 CONCLUSION

L'approche hybride RBF-QPSO présentée dans ce travail peut être utilisée à la fois pour la modélisation et l'optimisation de la FS. Le coefficient de corrélation (R^2) obtenu par le modèle RBF égale à 99% indique que le modèle est statistiquement explicatif et prédictif. Ce résultats est très satisfaisant. Il nous montre que le choix des variables essentielles, décrivant au mieux le phénomène observé, est primordial.

L'adaptation de l'approche QPSO pour l'optimisation de la FS permet d'augmenter l'activité enzymatique d'alpha-amylase jusqu'au 31,3168 U/ml.

L'information obtenue dans cette étude peut être aussi utile pour l'optimisation de bioprocédés industriels permettant d'améliorer la productivité.

En perspective, nous prévoyons donc de valider les résultats obtenus par les deux approches : MSR et l'approche RBF-QPSO par expérimentations sur le terrain. Nous prévoyons aussi de mettre à l'essai d'autres techniques de modélisation et d'optimisation issus de l'intelligence artificielle et les comparer par rapport à l'approche proposée dans cette étude.

6 REFERENCES

Ceylan, H., Kubilay, S., Aktas, N., and Sahiner, N, (2008). An approach for prediction of optimum reaction conditions for laccase-catalyzed bio-transformation of 1-naphthol by response surface methodology (RSM). *Bioresource technology*.
 Chang, S., Shaw, J., Yang, K., Chang, S., and Shieh, C, (2008). Studies of optimum conditions for covalent immobilization of *Candida rugosa* lipase on poly ([gamma]-glutamic acid) by RSM. *Bioresource technology*.
 Dandach Bouaoudat B., Yalaoui F., Amodeo L., Entzmann F.,(2010). Optimization of a solid state fermentation using

genetic algorithms, 5th International Symposium on Hydrocarbons & Chemistry ISHC, Sidi fredj, Algiers, Algeria, May 23-25.
 Dandach Bouaoudat B., Yalaoui F., Amodeo L., Entzmann F., (2011). Optimization of a Solid State Fermentation Based on Radial Basis Function Neural Network and Particle Swarm Optimization Algorithm, 4th International Joint Conference on Biomedical Systems and Technologies BIOSTEC, Rome, Italy, 26-29 Janvier.
 Dandach Bouaoudat B., Yalaoui F., Amodeo L., Entzmann F., (2011). Optimization of solid state fermentation based on radial basis function neural network and quantum behaved particle swarm optimization algorithm, 12e congrès annuel de la société française de recherche opérationnelle et aide à la décision ROADEF, Saint étienne, France, 2-4 Mars.
 Dutta, J., Dutta, P., and Banerjee, R. (2004). Optimization of culture parameters for extracellular protease production from a newly isolated *Pseudomonas* sp. Using response surface and artificial neural network models. *Process biochemistry*.
 J. Sun, B. Feng, and W. Xu, (2005) Particle swarm optimization with particles having quantum behavior. In *Evolutionary Computation, CEC2004. Congress on. Volume 1*, pp 111-116. IEE
 J. Sun, W. Xu, and B. Feng, (2005) A global search strategy of quantum-behaved particle swarm optimization. In *Cybernetics and Intelligent Systems, 2004 IEEE Conference on, volume 1*, pp 111–116. IEEE.
 Kunamneni, A. and Singh, S. (2005) Response surface optimization of enzymatic hydrolysis of maize starch for higher glucose production. *Biochemical Engineering Journal*.
 Kammoun, R., Naili, B., and Bejar, S. (2008) Application of a statistical design to the optimization of parameters and culture medium for [alpha]-amylase production by *Aspergillus oryzae* CBS 819.72 grown on gruel (wheat grinding by-product). *Bioresource technology*.
 Kennedy, M. and Krouse, D. (1999) Strategies for improving fermentation medium performance: a review. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*.
 L. Liu, J. Sun, D. Zhang, G. Du, J. Chen, and W. Xu (2009) Culture conditions optimization of hyaluronic acid production by *Streptococcus zooepidemicus* based on radial basis function neural network and quantum-behaved particle swarm optimization algorithm. *Enzyme and Microbial Technology*, 44(1) :24–32
 Wilson, D., Irwin, G., and Lightbody, G. (1999). RBF principal manifolds for process monitoring. *IEEE Transactions on Neural Networks*.pages 325–331. IEEE, 2004.

