

## Singular Approximation과 Minimum Principle을 이용한 발효공정의 최적화

이중헌\* · 정재철 · 박영훈  
생명공학연구소

**Optimization of Fermentation Processes with Singular Approximation and Minimum Principle. Lee, Jung-Heone\*, Jae-Cheol Jeong, and Young Hoon Park.** *Bioprocess Technology Research Division, Korea Research Institute of Biotechnology and Bioscience P.O. Box 115, Yusong, Taejeon 305-600, Korea* – The two optimal control algorithms, singular approximation and minimum principle, were compared in this paper. The switching time with singular approximation was determined with mathematical derivation and the optimal control profile of specific growth rate was also calculated with minimum principle. The optimal control profiles were calculated by making simple model correlating the specific cell growth rate and specific product formation rate. The optimal control profiles calculated by singular approximation approach were similar to stepwise form of those calculated by minimum principles. With the minimum principle, the product concentration was 8% more than that of singular approximation. This performance difference was due to a linearization of a nonlinear function with singular approximation. This optimal approaches were applicable to any system with different optimal cell growth and product formation.

**Key Words :** optimization, singular approximation, minimum principle

생물공학에서 대부분의 경우 세포의 성장조건과 생산조건이 다르기 때문에 이를 최적화 하기 위한 방법들이 많이 도입되어 사용되고 있다. 많은 경우에 최적 성장조건이 최적 생산조건과 다르기 때문에 초기에는 성장조건이 최적인 상태로 유지하다가 일정시간이 지난 후 생산의 최적 조건인 상태를 만들어 주는 방법 등이 사용되고 있다.

이러한 최적조건을 바꾸어주는 방법으로는 pH 조절[6], 온도 조절[2], 재조합 미생물의 경우 inducer의 첨가[2], 또는, 유가식 배양을 이용하여 기질의 유입속도를 조절하는 방법[1] 등이 있다.

Kuriyama 등[5]은 yeast를 이용한 에탄올 발효에서 2단 연속 배양기를 사용하는데 첫 번째 발효조의 조건은 세포 성장의 최적조건으로 맞추고 두 번째 발효조의 조건은 에탄올 생산의 최적 조건으로 맞추었다. 그 결과로 에탄올 생산량을 증가시킬 수 있었다. 2단 연속 배양기를 사용한 이유는 세포의 성장 최적 조건과 에탄올 생산의 최적조건이 다르기 때문이다.

Chen 등[1]은 재조합 *E. coli*를 사용한 외부 단백질 생산시, 유가식 배양기를 사용할 때 배양 초기에 기질의 농도를 높게 유지하여 세포의 성장을 증가시키고 세포가 자란 후에 기질의 농도를 낮게 유지하여 생산에 최적인 상태로 운전하는 방법을 도입하여 생산성을 증가시켰다. 이

방법은 Lim 등[7]이 제안한 유가식 배양에서 세포의 성장이 Monod식을 따르고 생산이 기질에 의해 저해를 받을 때 나타나는 결과와 유사하다. 결국, 이 방법은 기질의 유입속도를 제어하여 기질의 농도를 조절함으로써 하나의 반응기에서 시간에 따라 세포성장의 최적 조건을 만들고 일정시간 후에 생산의 최적조건으로 바꾸어주는 2차 배양으로 볼 수 있다. 이 방법은 유가식 배양을 이용한 2차 대사산물의 생산 및 재조합 단백질 생산 등의 많은 생물 반응공정에 사용되는 방법으로 최적성장 조건에서 최적생산 조건으로 바꾸어주는 시간의 최적화가 필요하다.

Slininger 등[8]은 세포의 성장 및 xylitol 생산 속도에 미치는 pH와 온도의 영향을 고려하여 최적 성장온도 및 pH와 최적 생산 온도 및 pH를 구하였다. 이는 세포성장의 최적 조건과 xylitol 생산의 최적조건을 구하여 공정상에서 초기에는 세포성장의 최적 조건으로 유지하다가 일정 시간 후에 생산의 최적 조건으로 맞추어 운전하면 생산성을 최대로 올릴 수 있기 때문이다. Kurtanek[6]은 세포성장 속도와 생산 속도에 미치는 pH 영향을 고려하여 수식으로 모델링하고, Minimum Principle을 사용하여 pH를 최적으로 유지하는 profile을 구하여 생산을 최대로 하는 방법을 개발하였다.

그러나, 대부분의 경우 발효조건을 바꾸어 세포성장의 최적조건에서 생산의 최적조건으로 바꾸는 시간을 많은 실험을 통하여 시행착오법[4]으로 구하여 이를 실제 공정에 이용하여 왔으며, 이론적 고찰이나 공정에 적용시켰을 경우 실제 값과 어떻게 다른지에 관한 연구가 전혀 되어 있

\*Corresponding author

Tel. 82-42-860-4445, Fax. 82-42-860-4594

E-mail: j7lee@mail.kribb.re.kr

지 않은 실정이다. 이러한 문제의 대부분은 세포의 성장 속도와 생산 속도의 상관 관계를 구하면 이론적으로 최적 profile을 계산하는 것이 가능하다.

본 논문에서는 세포성장의 최적인 상태에서 생산의 최적인 상태로 변하는 시간(switching point)을 구하는 이론적인 방법인 singular approximation과 minimum principle에 대해서 서술하고, 이 방법을 이용하여 최적제어 profile을 구해서 적용했을 때 performance의 차이와 그 원인에 대하여 서술할 것이다.

### Problem Formulation

대개의 미생물 생산의 경우 세포의 성장 조건과 생산 조건이 다르기 때문에 이를 최적화 하여 세포의 성장을 조절하여 제품을 최대 생산하기 위하여 최적화 할 필요가 있다. 유가식 또는 회분식 배양에서 세포의 성장과 생산물의 생산은 다음과 같은 식으로 표현된다. 세포의 비 성장 속도는 pH, 온도, 또는 기질의 유입속도 등의 환경변수를 이용하여 조절이 가능 할 때 다음과 같은 식으로 표현된다.

$$\frac{d(XV)}{dt} = \mu XV \tag{1}$$

$$\frac{d(PV)}{dt} = \pi XV \tag{2}$$

이때, 환경변수들을 조절하여 비 성장속도를 조절 생산물을 최대 생산하고자 할 때 목적함수는 다음과 같은 식으로 표현된다.

$$\text{Minimize}_{\mu} [-PV(t_f)] \tag{3}$$

이 때 대부분의 발효 공정에서 비생산 속도를 비 성장속도의 함수로 표현이 가능 할 때 다음과 같은 임의의 식으로 표현이 가능하다.

$$\pi = a_0 + a_1\mu + a_2\mu^2 + \dots \tag{4}$$

이와 같은 관계는 Fig. 1과 같이 나타낼 수 있으며 이 식은 간단하게 최대 비 성장속도에서 최대 비 생산속도로 변하는 형태의 직선으로 Fig. 2와 같이 나타낼 수 있게 된다. 이는 비 생산속도를 비 성장속도로 표시하는 가장 간단한 형태의 모델로 볼 수 있으며 이러한 경우에는 Singular Control Theory를 이용하여 최적화가 가능하다.

### Singular Control Theory

Fig. 2는 비 생산속도가 비 성장속도에 의해 두 점으로 다음과 같은 식으로 표시된다.

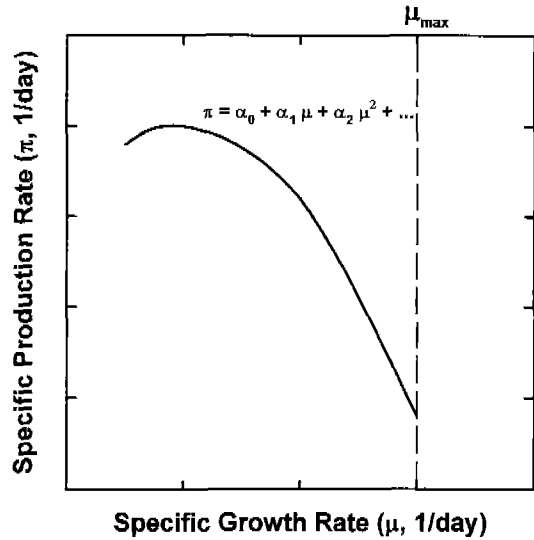


Fig. 1. General form of specific production rate as a function of specific growth rate.

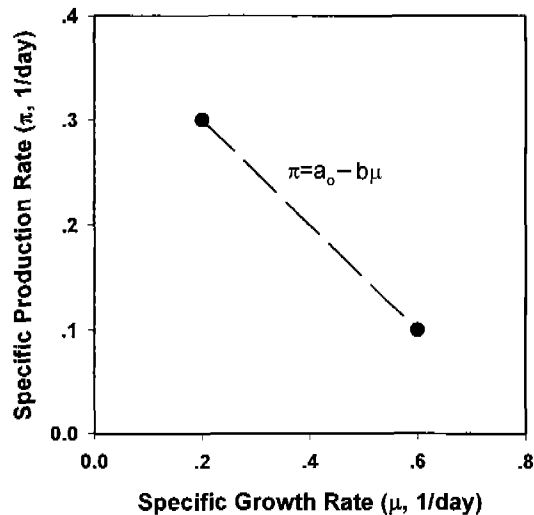


Fig. 2. Linear approximation of correlation between specific growth rate and specific production rate.

$$\pi = a_0 - b\mu \tag{5}$$

식 (1-2)를  $X_1 = XV$ ,  $X_2 = PV$ 로 치환하면 다음과 같은 두 식으로 표현된다.

$$\frac{dX_1}{dt} = \mu X_1 \tag{6}$$

$$\frac{dX_2}{dt} = (a_0 - b\mu)X_1 \tag{7}$$

최적화 이론의 일종인 Minimum Principle을 적용하여 Hamiltonian을 구하면 다음과 같은 식으로 표현된다.

$$H = \lambda_1 \mu X_1 + \lambda_2 (a_0 - b\mu)X_1 = (\lambda_1 - b\lambda_2)\mu X_1 + a_0 \lambda_2 X_1 \tag{8}$$

식 (8)에서 adjoint variable은 Hamiltonian을 상태 변수

인 세포량( $X_1$ )과 생산물( $X_2$ )로 미분한 값이다. 또한 adjoint variable의 최종조건은 transversality 조건에 의해서 다음과 같이 나타나게 된다.

$$-\dot{\lambda}_1 = \lambda_1 \mu + \lambda_2 (a_0 - b\mu) \quad \lambda_1(t_f) = 0 \quad (9)$$

$$-\dot{\lambda}_2 = 0 \quad \lambda_2(t_f) = -1 \quad (10)$$

생산물을 최대화 하는 비 성장속도의 profile을 구하기 위해서는 Hamiltonian을 제어변수인 비 성장속도로 미분한 값을 0으로 하는 것이다. 그러나, 비 생산속도가 비 성장속도에 선형인 관계로 있는 경우에는 Hamiltonian과 제어 변수인 비 성장속도가 선형인 관계로 제어변수의 계수의 값에 따라 비 성장속도의 최적제어 profile이 결정된다.

$$\frac{\partial H}{\partial \mu} = \phi = \lambda_1 - b\lambda_2 \quad (11)$$

식 (11)에서  $\phi$ 는 switching function이라 하며 이 값에 따라서 비 성장속도의 최대 또는 최소 값이 다음과 같이 결정된다.

$$\phi \begin{cases} < 0 & \mu = \mu_{\max} \\ = 0 & \mu = \mu_{\text{singular}} \\ > 0 & \mu = \mu_{\min} \end{cases} \quad (12)$$

위 시스템에서 singular control 구간이 있는 경우 그때의 최적 profile을 구해야 한다. 이때의 profile은 switching function의 특성을 이용한다. Singular control 구간에 switching function이 0이므로 이를 시간에 대하여 미분한 값도 0이 되어 다음과 같은 관계를 구할 수 있다.

$$\frac{d\phi}{dt} = \dot{\lambda}_1 - b\dot{\lambda}_2 = \dot{\lambda}_1 = \lambda_1 \mu - (a_0 - b\mu) = 0 \quad (13)$$

$$\frac{d^2\phi}{dt^2} = \dot{\lambda}_1 \mu + \lambda_1 \frac{d\mu}{dt} + b \frac{d\mu}{dt} = (\lambda_1 + b) \frac{d\mu}{dt} = 0 \quad (14)$$

식 (13)에서 singular control 구간은 오직  $\mu = \frac{a_0}{\lambda_1 + b}$  인 경우에만 존재하는 것임을 알 수 있다. 그러나, 식 (14)에서  $\dot{\mu} = 0$ 인 경우에 singular control 구간이 존재하게 되는 관계를 갖게 되는데 식 (13)과 (14)의 두 조건을 만족시키는 비 성장속도는 존재하지 않기 때문에 이 시스템에서 singular control 구간은 존재하지 않고 오직 bang-bang control 만이 존재하여 일정 시간동안 비 성장속도를 최대로 하다가 비 성장속도를 낮추어 비 생산속도를 최대로 하는 방법이 최적인 형태가 된다.

그러므로 이 시스템의 경우에는 비 성장속도를 최대에서 최소로 전환하는 지점을 찾는 것이 중요하다. 이 지점은 switching function이 0이 되는 지점으로  $\phi = (\lambda_1 - b\lambda_2)X_2 = 0$ 의 조건을 만족하는  $t$ 를 구한다. 식 (10)으로부터  $\lambda_2(t_f) = -1$ 이므로 이 값을 식 (9)에 대입하면 final condition이 주어진 상 미분 방정식으로 다음과 같이 된다.

$$-\dot{\lambda}_1 = \lambda_1 \mu - (a_0 - b\mu) \quad \lambda_1(t_f) = 0 \quad (15)$$

식 (13)을 풀면 adjoint variable의 함수 형태를 구할 수 있다.

$$\lambda_1(t) = \frac{a_0 - b\mu_{\min}}{\mu_{\min}} \left[ 1 - e^{\mu_{\min}(t-t_f)} \right] \quad (16)$$

위 식을 이용하여 switching function이 0인 지점( $\lambda_1 = -b$ )인 switching point를 구하면 이때의 시간을 다음과 같이 구할 수 있다.

$$t_{\text{switching}} = t_f - \frac{1}{\mu_{\min}} \ln \left[ \frac{a_0}{a_0 - b\mu_{\min}} \right] \quad (17)$$

식 (17)은 세포의 성장과 생산조건이 다른 경우 세포의 성장 조건에서 생산조건으로 바꾸는 운전 방법을 택할 경우 대부분 적용된다.

이 결과는 간단한 경우를 예를 들어 효용성을 알 수 있다. Fig. 3(a) 처럼 비생산 속도가 비 성장속도에 관계없이 일정할 경우  $b$ 는 0이 되어 식 (15)으로부터  $t_{\text{switching}} = t_f$ 가 되어 switching time이 발효 도중에 존재치 않으므로 이 경우에는 비 성장속도를 최대화 하는 것이 생산성을 최대화 하는 결과를 갖게 된다. 이는 위와 같은 복잡한 계산을 하지 않고도 알 수 있는 결과이다. Fig. 3(b)처럼 비 성장속도가 약간 변화하여도 비 생산속도는 크게 증가하는 경우로 성장조건에 관계없으므로 비 생산속도를 최대화 하는 비 성장속도를 택하는 것이 최적 운전 조건이다. 이는 식 (15)에서  $a_0 - b\mu_{\min} \approx 0$ 일 경우에  $t_{\text{switching}}$  값이 음수가 되어 항상  $\mu_{\min}$ 로 운전을 해야 생산을 최대화 할 수 있는 경우이다. Fig. 3(c)처럼 비 생산속도가 비 성장속도에 따라서 증가할 경우로 가능한 한 비 성장속도를 최대화 유지하는 것이 생산을 최대화 하는 최적제어 전략이다. 이는 식 (15)에서  $b$  값이 음수가 됨에 따라서 log 속의 값이 1 보다 작게 되어  $t_{\text{switching}}$  값이  $t_f$  보다 크게 되어 switching point가 존재하지 않기 때문인 결과이다.

위의 예에서 보듯이 식 (15)를 이용하여 비 생산속도와 비 성장속도가 선형인 관계로 표현될 수 있을 때 생산을 최대화 하기 위한 비 성장속도가 최대에서 최소로 하는 switching time을 구할 수 있다.

### Minimum Principle

세포의 성장 조건과 생산 조건이 다를 때 비 생산속도를 식 (4)처럼 비 성장속도로 나타낼 수 있을 때 이러한 시스템의 최적화는 Pontryagin의 Minimum Principle[8]에 의해 계산 할 수 있다. 비 성장속도를 제어 변수로 하여 생산을 최대화 하는 시스템은 다음과 같은 형태의 식으로 나타난다.

$$\frac{dX_1}{dt} = \mu X_1 \quad (18)$$

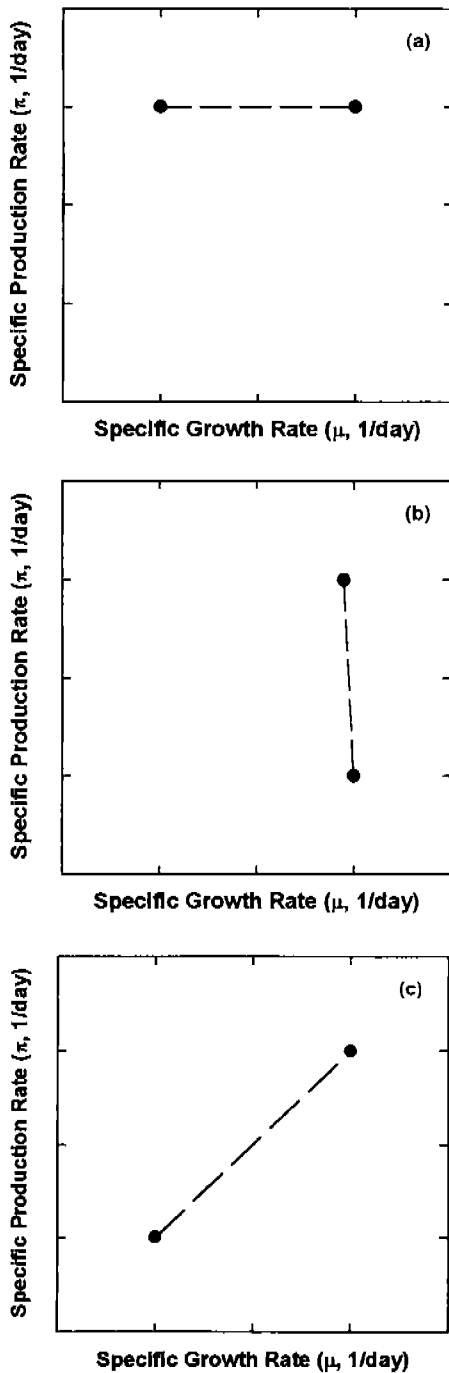


Fig. 3. Three typical types of correlation. (a) Specific production rate is independent of specific growth rate, (b) Specific production rate is very sensitive to specific growth rate, (c) Specific production rate increased with increasing specific growth rate.

$$\frac{dX_2}{dt} = \pi(\mu)X_1 \tag{19}$$

실험 결과로부터 비 생산속도를 비 성장속도의 식으로

표현하여 최적 비 성장속도의 profile을 구할 수 있다. 이 시스템의 목적함수는 식 (3)과 같이 표현된다.

$$PI = \underset{\mu}{\text{Minimize}} [-X_2(t_f)] \tag{3}$$

이 시스템의 Hamiltonian은 다음과 같이 계산된다.

$$H = \lambda_1 \mu X_1 + \lambda_2 \pi(\mu) X_1 \tag{20}$$

Adjoint variable과 최종조건은 Hamiltonian을 상태 변수인 세포농도와 생산물의 농도로 미분하고 transversality조건에 의해서 다음과 같이 표시되어 진다.

$$-\dot{\lambda}_1 = \lambda_1 \mu + \lambda_2 \pi(\mu) \quad \lambda_1(t_f) = 0 \tag{21}$$

$$-\dot{\lambda}_2 = 0 \quad \lambda_2(t_f) = -1 \tag{22}$$

이 시스템의 최적 비 성장속도의 profile은 다음 식에 의해 계산 할 수 있다.

$$\frac{\partial H}{\partial \mu} = \lambda_1 - \lambda_2 \frac{\partial \pi}{\partial \mu} = 0 \tag{23}$$

간단한 시스템의 최적화는 수학적으로 계산하여 analytical solution을 구하는 것이 가능하나 그렇지 않은 경우에는 수치해석 방법의 하나인 Gradient Iteration Algorithm을 사용하여 최적제어 profile을 계산할 수 있다. 이 방법은 식 (23)의 조건을 만족시키는 비 성장속도의 값을 구하는 방법으로 수치해석 방법의 순서는 다음과 같다.

1. 임의의 최적 비 생산속도 profile을 추정한다.
2. 적분 routine을 사용하여 식 (18-19)를 적분한다.
3. 식(21-22)를 반대방향으로 적분한다.
4. 식 (23)의 값을 계산하여 오차범위에 들지 않을 경우 비 생산속도를 다시 계산한다.

$$\mu^{i+1} = \mu^i - \varepsilon \left[ \frac{\partial H}{\partial \mu} \right]^i \tag{24}$$

5. 오차 범위 내에 들 때까지 step 2-4를 반복한다.

### Simple Example

두 방법을 이용하여 최적화 할 때 생성물의 performance의 차이를 비교하기 위하여 간단한 실험을 예로 들어 비교하였다. 어떤 발효회사에서 비 성장속도에 따른 비 생산속도의 변화를 다음과 같은 Table 1과 같이 구했다. 이 발효회사는 5일 후에 생산량을 극대화하려고 할 때 위에서 유도한 두가지 방법을 적용했을 때 performance의 차이를 보고자 한다.

위 비 생산속도와 비 성장속도의 관계는 Fig. 4와 같이

Table 1. Experimental results

$\mu$	$\pi$
0.1	0.38
0.2	0.40
0.4	0.32
0.6	0.08

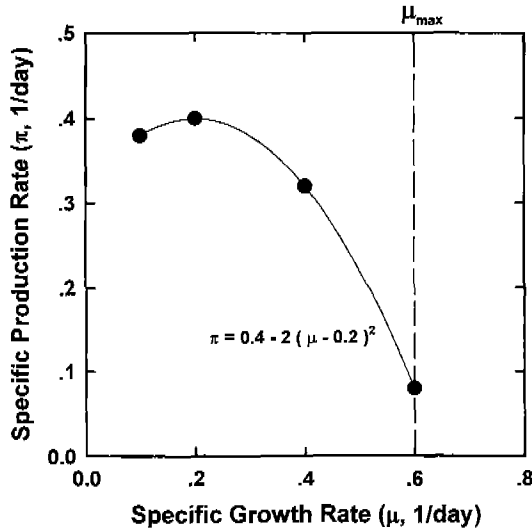


Fig. 4. The change of specific production rate with the change of specific growth rate obtained from experimental results.

Table 2. List of coefficients in Fig. 2

#	$\mu$	$\pi$	$a_i$	$b_i$
1	0.2	0.40	0.56	0.8
2	0.6	0.08		

나타낼 수 있다.

#### Case 1 : Switching from $\mu_{\max}$ to $\mu_{\min}$

Fig. 4에서 최대 비 성장속도와 최대 비 생산속도로부터 Fig. 2와 같이 나타낼 수 있으며 Fig. 2로부터  $a_i$  값과  $b_i$  값을 구했다. 비 생산속도와 비 성장속도가 선형인 관계로 있을 때 변수 값들은 다음과 같은 Table 2로 나타낼 수 있다.

발효기간을 두 구간으로, 최대 비 성장속도와 최대 비 생산속도, 나누었을 경우의 switching time은 식 (16)에 의해서 다음과 같이 계산되어진다.

$$t_2 = t_1 - \frac{1}{\mu_1} \ln \left[ \frac{a_1}{a_1 - b_1 \mu_1} \right] = 5 - \frac{1}{0.2} \ln \left[ \frac{0.56}{0.56 - 0.4 \times 0.8} \right] = 3.23 \quad (25)$$

그러므로, 0에서 3.32 days까지는 세포의 성장을 최대로 하고 그 이후에 생산을 최대로 하는 방법이 최적 제어 전략이다. 최적 제어 profile은 Fig. 5에 나와 있으며 이 때의 세포 및 생성물의 양은 Fig. 6에 나와 있다.

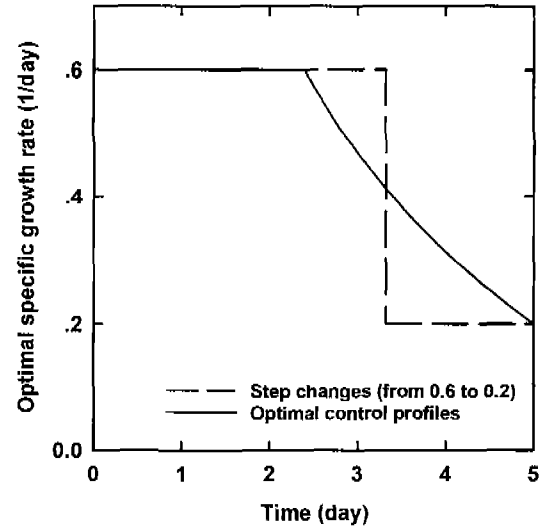


Fig. 5. Optimal control profile of specific growth rate.

#### Case 2 : With minimum principle

Table 1로부터 비 생산속도를 비 성장속도의 포물선의 함수로 표현하면 다음과 같다.

$$\pi = 0.4 - 2(\mu - 0.2)^2 \quad (26)$$

식 (18-19)에 식 (26)을 대입하여 minimum principle을 적용하면 다음과 같은 형태의 식들을 유도할 수 있다.

$$\frac{dX_1}{dt} = \mu X_1 \quad (17)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = [0.4 - 2(\mu - 0.2)^2] X_1 \quad (18)$$

Hamiltonian은 다음과 같이 구성된다.

$$H = \lambda_1 \mu X_1 + \lambda_2 [0.4 - 2(\mu - 0.2)^2] X_1 \quad (20)$$

Adjoint variable은 Hamiltonian을 상태 변수인 세포농도와 생성물의 농도로 미분한 값이다. 또한 adjoint variable의 최종조건은 transversality조건  $\left( \lambda(t_f) = \frac{\partial PI}{\partial X(t_f)} \right)$ 에 의해서 다음과 같이 나타나게 된다.

$$-\dot{\lambda}_1 = \lambda_1 \mu + \lambda_2 [0.4 - 2(\mu - 0.2)^2] \quad \lambda_1(t_f) = 0 \quad (27)$$

$$-\dot{\lambda}_2 = 0 \quad \lambda_2(t_f) = -1 \quad (28)$$

이 시스템의 최적 비 성장속도의 형태는 다음 식에 의해 계산할 수 있다.

$$\frac{\partial H}{\partial \mu} = \lambda_1 - 4\lambda_2(\mu - 0.2) = 0 \quad (29)$$

식 (28)을 이용  $\lambda_2(t) = -1$ 임을 알 수 있고 이를 식 (29)에 대입하면 adjoint variable과 비 성장속도의 관계를 다음과

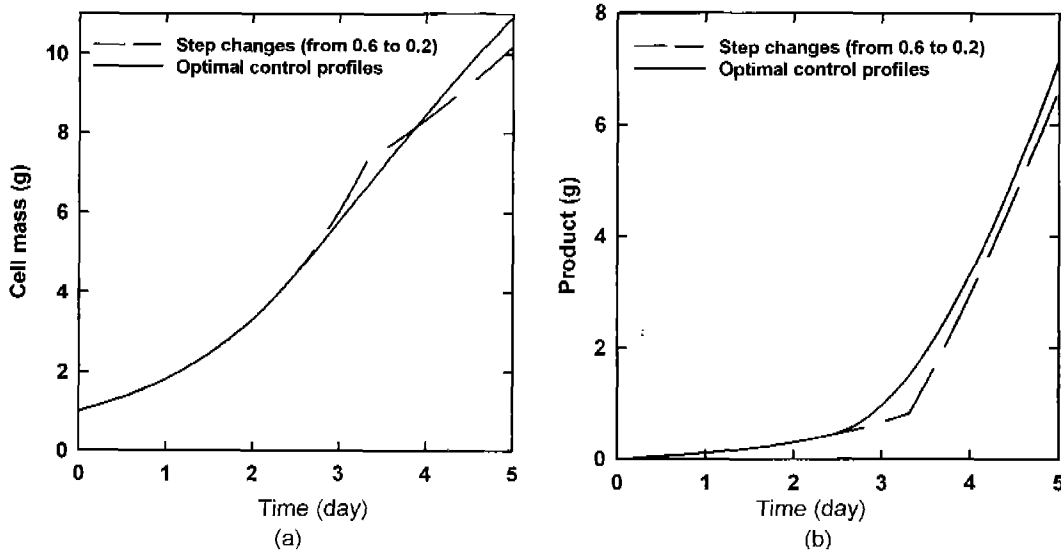


Fig. 6. Cell growth and product formation with applied optimal control profiles. (a) cell mass (b) product.

같이 유도할 수 있다.

$$\mu = 0.2 - \frac{\lambda_1}{4} \tag{30}$$

식 (30)을 식 (27)에 대입하면 다음과 같은 일차 미분방정식의 형태로 유도된다.

$$-\dot{\lambda}_1 = 0.2\lambda_1 - \frac{1}{8}\lambda_1^2 - 0.4 \quad \lambda_1(t_f) = 0 \tag{31}$$

식 (29)를 적분하면 다음과 같은 결과를 계산 할 수 있다.

$$t_f - t = 5(\arctan(-0.5) - \arctan(0.625\lambda_1 - 0.5)) \tag{32}$$

그러므로, adjoint variable의 explicit functional form은 식 (33)과 같이 유도된다.

$$\lambda_1 = 0.8 + 1.6 \cdot \tan(0.2 \cdot (t - t_f) + \arctan(-0.5)) \tag{33}$$

식 (30)과 (33)로부터 시간에 따른 최적 비 성장속도의 변화는 다음과 같이 나타난다.

$$\mu = 0.2 - \frac{1 - e^{0.8(t_f - t)}}{3e^{0.8(t_f - t)} + 5} \tag{34}$$

이 시스템의 최대 비 성장속도는 0.6이므로 식 (34)의 값은 0.6 이상이 될 수 없어 Fig. 5의 실선과 같은 결과를 갖게 된다. 이때 세포와 생성물의 양은 Fig. 6과 같이 나타나게 되어 두 가지 다른 방법으로 제어를 했을 때 performance의 변화를 볼 수 있다.

### Discussion and Conclusion

본 논문에서는 singular approximation과 minimum prin-

ciple을 이용하여 최적화 하는 방법과 간단한 예를 들어 각 방법의 최적 profile을 계산하였다. 대부분의 경우 이러한 이론적인 방법을 이용하여 구하는 대신에 실험적인 시행착오 법을 이용하여 switching time을 구하여 사용하고 있다. 그러나, 실험을 통하여 비 성장속도와 비 생산속도의 관계를 구하면 singular approximation을 통하여 간단하게 switching time을 구할 수 있다. Singular approximation method는 minimum principle을 사용하여 최적화 하는 것보다 performance가 감소하는데 이는 이 방법이 원래의 비선형 관계를 선형화 하여 approximation하였기 때문에 최적화가 간단한 대신에 performance는 최적 profile보다 감소하는 것을 볼 수 있다.

Fig. 5는 singular approximation과 minimum principle을 통하여 구한 최적제어 profile을 계산한 것이고 Fig. 6은 이 때의 세포 및 생산물의 profile을 나타낸 것이다. Fig. 5에서 볼 수 있듯이 singular approximation을 통하여 구한 최적 비 성장속도의 profile은 minimum principle을 사용해서 구한 profile을 계단 함수 형태로 놓은 것과 비슷함을 볼 수 있다. 이는 비 생산속도와 비 성장속도가 함수관계가 있을 때 이를 연속적인 선형함수로 조밀하게 나누면 minimum principle을 이용하여 구한 최적 profile과 같은 형태를 계산할 수 있다.

Minimum principle을 사용할 경우 컴퓨터를 이용한 수치해석 방법을 사용하여 최적 profile을 계산하기 때문에 어떠한 비 생산속도와 비 성장속도의 관계로 표시될 지라도 정확한 최적 profile을 구할 수 있어 어느 시스템에도 적용이 용이하여 많은 활용을 할 수 있을 것으로 기대된다.

### Nomenclature

H Hamiltonian

P	product concentration (g/L)
PI	performance index
t	time (day)
t <sub>f</sub>	final time (day)
V	fermentor volume (L)
X	cell concentration (g/L)
X <sub>1</sub>	mass (g)
X <sub>2</sub>	product (g)

**Greek Letters**

$\alpha$	coefficient
$\epsilon$	coefficient for gradient iteration
$\mu$	specific growth rate (1/day)
$\pi$	specific production rate (1/day)
$\lambda$	adjoint vector

**Subscript**

min	minimum
max	maximum
switching	switching point

**REFERENCES**

1. Chen, Q., W. E. Bentley, and W. A. Weigand. 1995. Optimization for a recombinant *E. coli* fed-batch fermentation. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **51**: 449–461.
2. Fiesco, J. C., K. M. Egan, T. Ritch, R. A. Koski, M. Johes, and G. A. Bitter. 1987. Controlled expression and purification of human immune interferon from high-cell-density fermentation of *S. cerevisiae*. *Biotechnol. Bioeng.* **29**: 1113–1121.
3. Hortacsu, A. and D. D. Y. Ryu. 1990. Optimal temperature control policy for a two-stage recombinant fermentation process. *Biotechnol. Progress* **6**: 403–407.
4. Kim, B. S., S. C. Lee, S. Y. Lee, H. N. Chang, Y. K. Chang, and S. I. Woo. 1994. Production of PHB by fedbatch culture of *Alcaligenes eutrophus* with glucose concentration control. *Biotechnol. Bioeng.* **43**: 892–898.
5. Kuriyama, H., H. Ishibashi, H. Miyagawa, H. Kobayashi, and E. Mikami. 1993. Optimization of two-stage continuous ethanol fermentation using flocculating yeast. *Biotechnol. Lett.* **15**: 415–420.
6. Kurtanek, Z. 1991. Optimal nonsingular control of fedbatch fermentation. *Biotechnol. Bioeng.* **37**: 814–823.
7. Lim, H. C., Y. J. Tayeb, J. M. Modak, and P. Bonte. 1986. Computational algorithms for optimal feed rates for a class of fed-batch fermentation: Numerical results for penicillin and cell mass production. *Biotechnol. Bioeng.* **28**: 1408–1420.
8. Pontryagin, L. S., V. G. Boltyanskii, R. V. Gamkrelidze, and E. F. Mishchenko. 1964. *The Mathematical Theory of Optimal Processes*, translated by D. E. Brown. A Pergamon Press Book, New York.
9. Slininger, P. J., R. J. Bothast, M. R. Ladisch, and M. R. Okos. 1990. Optimum pH and temperature conditions for xylose fermentation by *Pichia stipitis*. *Biotechnol. Bioeng.* **35**: 727–731.

(Received December 22, 1998)