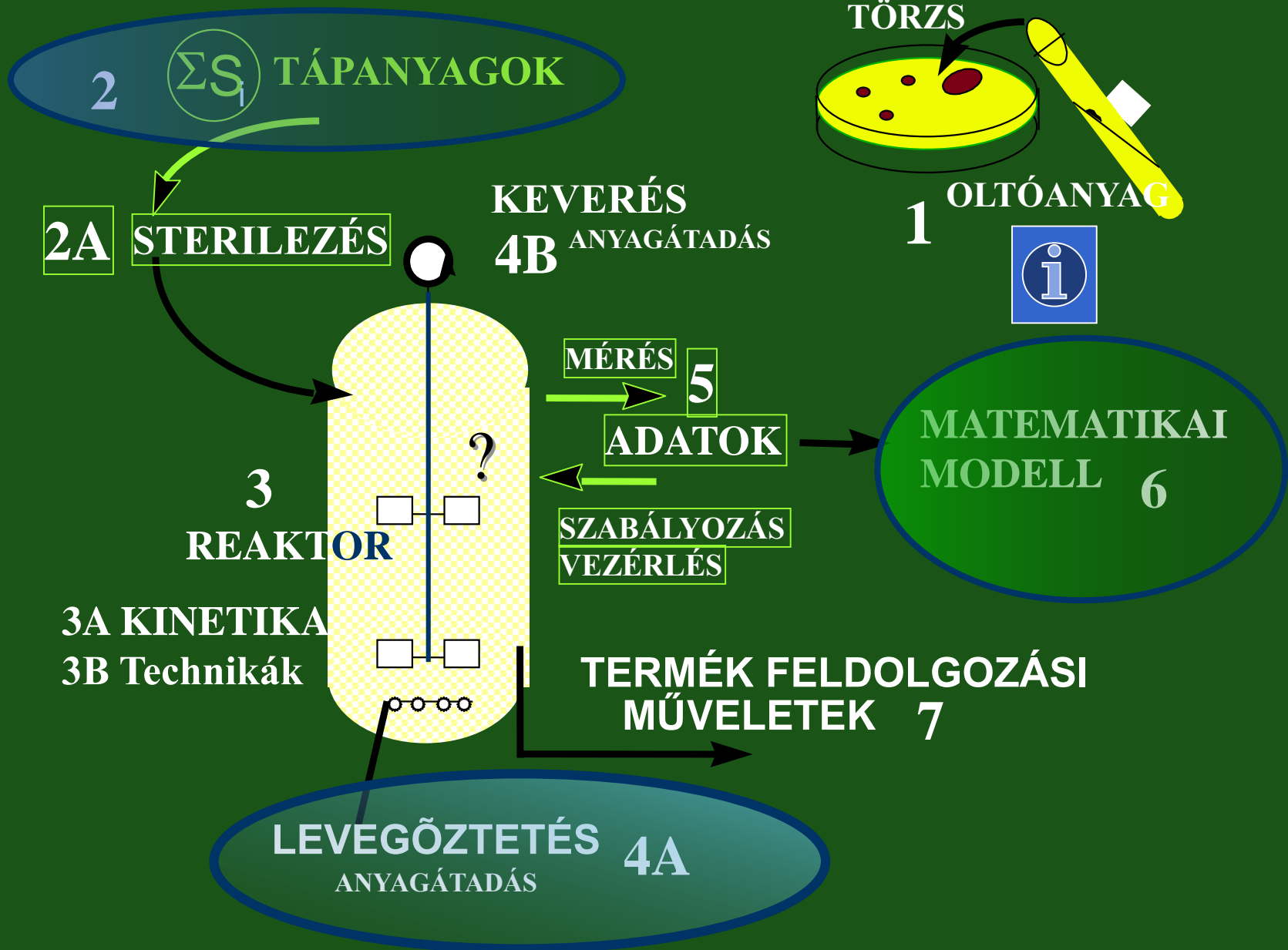


# FERMENTÁCIÓS FOLYAMATOK ÉS MŰVELETEK

# Mi kell egy termelő fermentációs folyamathoz?

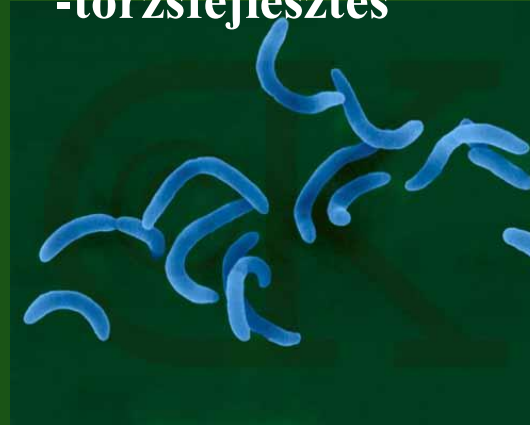


# 1) MIKROBA, TÖRZS

- izolálás
- azonosítás
- fenntartás
- screening
- törzsfejlesztés



*E.coli*

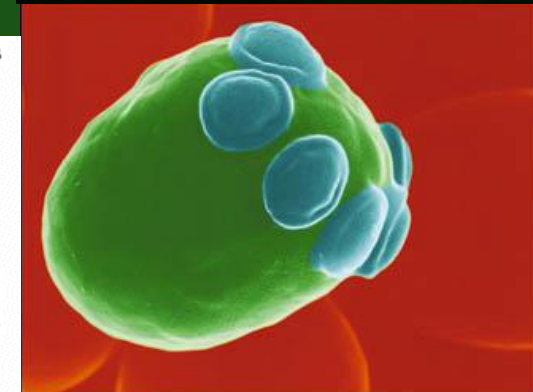
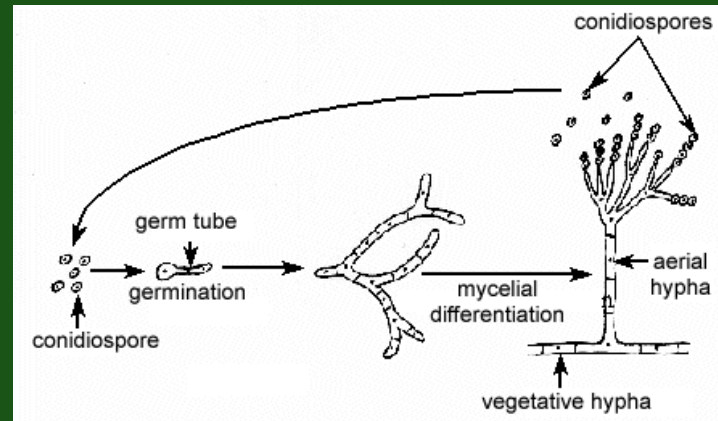


*Vibrio cholerae*

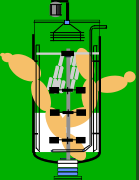


*Mucor circinelloides*

*Saccharomyces cerevisiae*



Aszexuális gombanövekedés



## MIKROORGANIZMUSOK TÁPANYAG IGÉNYE

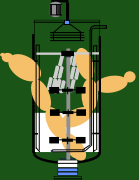
TERMELŐKÉPESSÉG ← KÖRNYEZET ← GENOM

## Néhány mikroba összetétel

összetétel a sejt szárazanyag százalékában

Mikroorganizmus

	C	H	O	N	S
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	45	6,8	30,6	9,0	
<i>Methylomonas methanolica</i>	45,9	7,2		14,0	2,6
<i>Penicillium chrysogenum</i>	43	6,9	35,0	8,0	



C-forrás + N-forrás + O<sub>2</sub> + ásványi sók +  
+speciális tápanyagok (pl. vitamin) →

→ új sejttömeg (ΔX) + termék(ek) + CO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O

Tápanyag igény

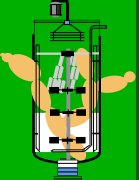
$$\frac{dx}{dS_i} = \frac{\Delta x}{\Delta S} = \frac{\frac{dx}{dt}}{\frac{dS}{dt}} = \frac{\mu_x}{\mu_s} = \frac{\mu_x}{Q_s} = Y_{x/s_i}$$

HOZAMKIFEJEZÉS ÁLTALÁNOSÍTÁSA

Tápoldatok

szintetikus  
félszintetikus  
természetes alapú





# Szerves anyag fogyasztók

BIM2

2002

KÉMIAI ENERGIAFORRÁS FÉNY

SZÉNFORRÁS

SZERVES  
HETEROTRÓFOK

KEMOORGANOTRÓF

Legtöbb baktérium, gomba...mi

SZERVES

...glükóz...

FOTOORGANOTRÓF

Bíbor (nem kén-)baktérium.  
Néhány eukarióta alga

SZERVES  
...glükóz...

← ELEKTRON  
DONOR

SZÉNDIOXID  
AUTOTRÓFOK

KEMOLITOTRÓF

H-, S-, Fe-  
Denitrifikáló-  
baktériumok

SZERVETLEN en.forrás

H<sub>2</sub>S, S, S<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>2-</sup>, H<sub>2</sub>, Fe(II),  
NH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>,

FOTOLITOTRÓF

Zöld növények, eukarióta algák  
(fényben)  
Blue/green algák  
Cianobaktériumok  
Fotoszint.baktériumok

SZERVETLEN

H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>S, S...

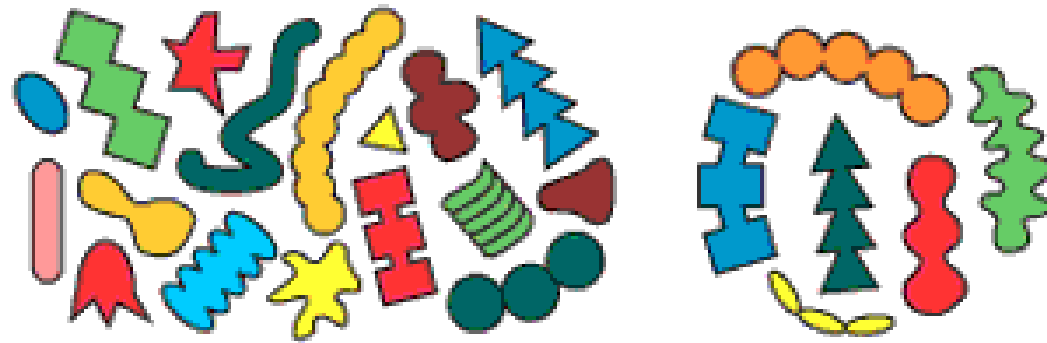
← ELEKTRON  
DONOR

(És mi az elektron akceptor??)

Nettó szerves anyag termelők

food  
molecules

the many molecules  
that form the cell



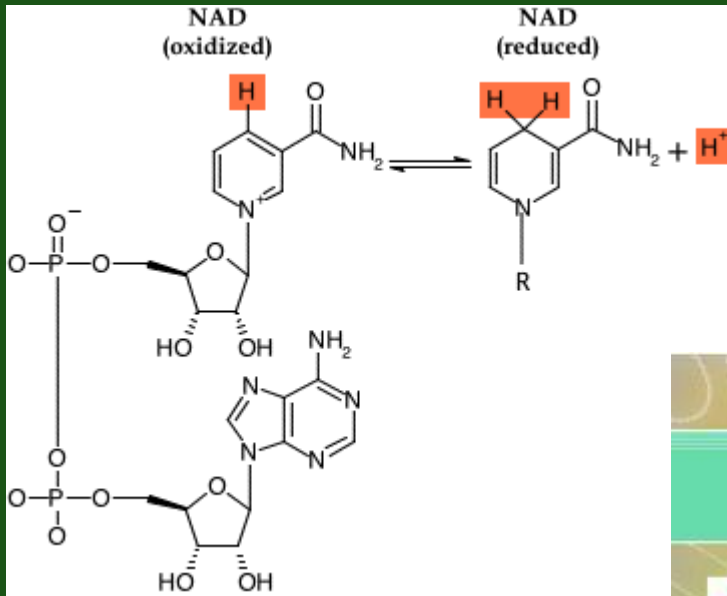
CATABOLIC  
PATHWAYS

useful  
forms of  
energy

ANABOLIC  
PATHWAYS

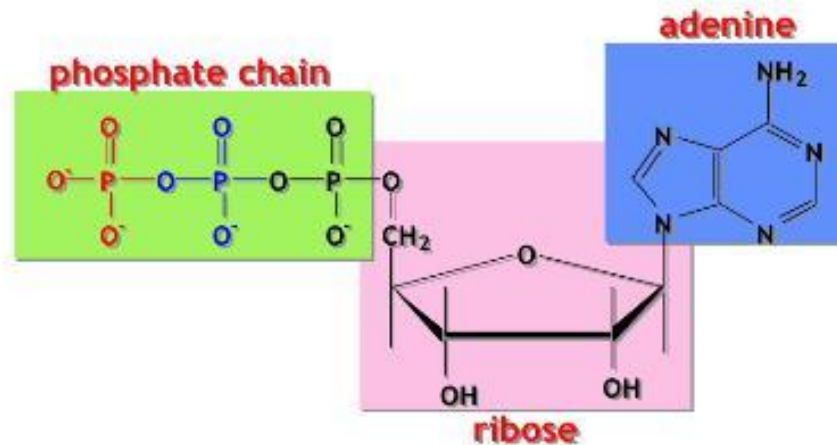
the many building blocks  
for biosynthesis

# NAD



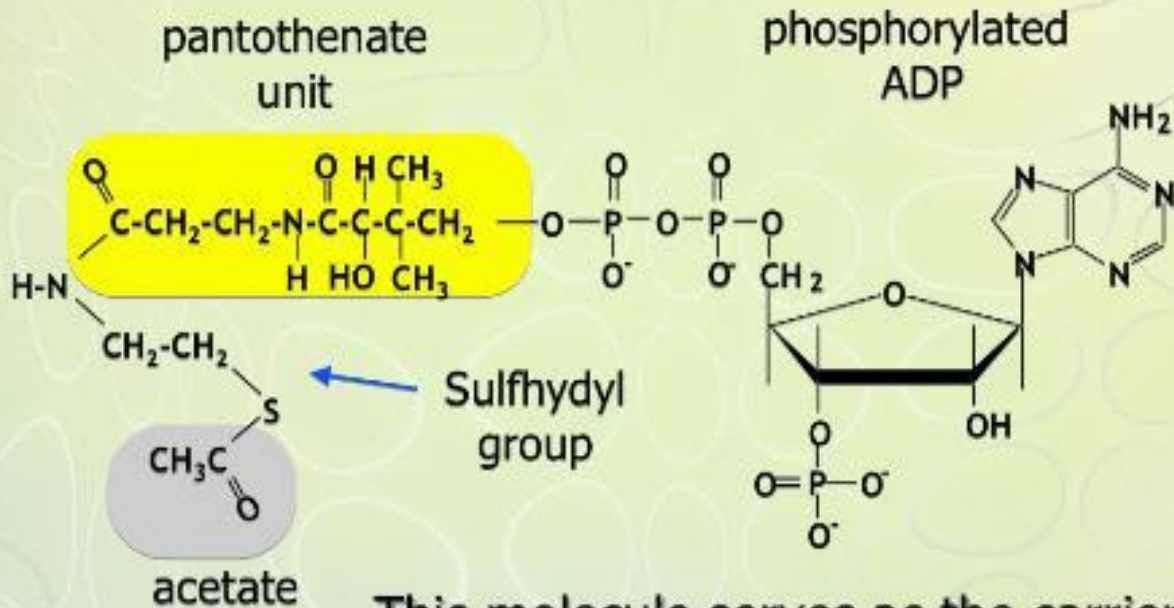
# ATP

**ATP** adenosine triphosphate  
a nucleotide composed of three basic units.





# Acetyl - coenzyme A



This molecule serves as the carrier for the small molecules from digestion.

# CUKOR KATABOLIZMUS

## Glikolízis (Embden, Meyerhof Parnas )

- legtöbb baktérium
- Állati és növényi **sejtek**

glükóz (6 C-atom)

ATP  
ADP

G-6-P

F-6-P

ATP  
ADP

F-1,6-diP

Gliceraldehid-P (3C-atom)

1,3-diP-glicerát

ADP

ATP  
3-P-glicerát

2-P-glicerát

PEP

ADP

ATP

Pyr

Ac-CoA

CO<sub>2</sub>

2H

Oxálacetát

2H

citrát

Malát

Fumarát

Szukcinát

2H

koenzimQ

CO<sub>2</sub>

CO<sub>2</sub>

i-citrát

2H

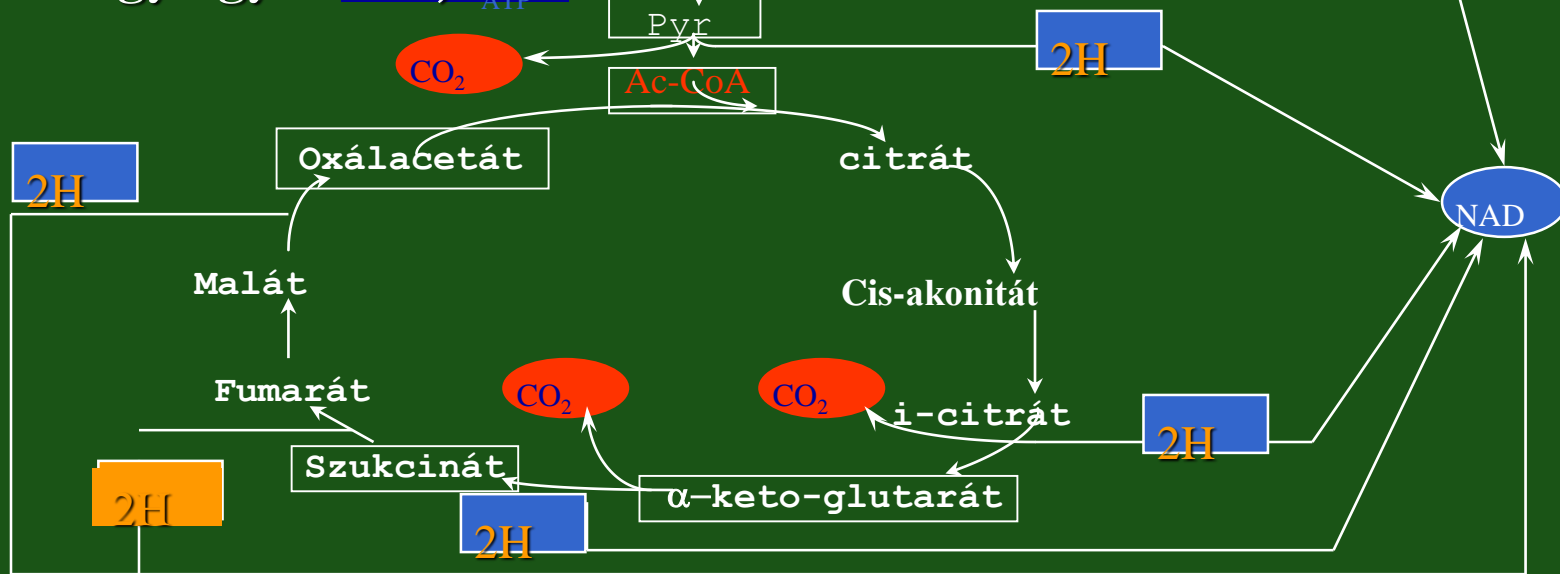
α-keto-glutarát

2H

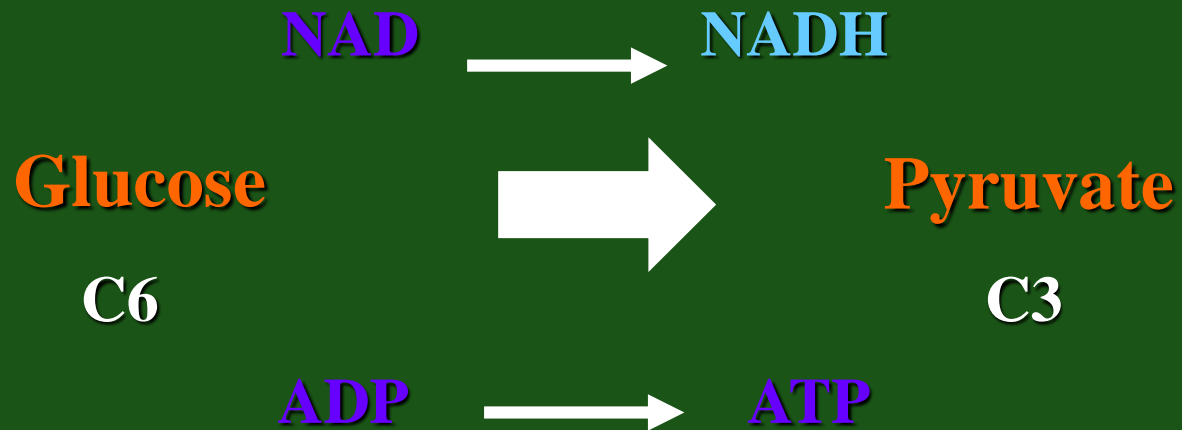
NAD



## Citrátkör (Szentgyörgyi-Krebs)



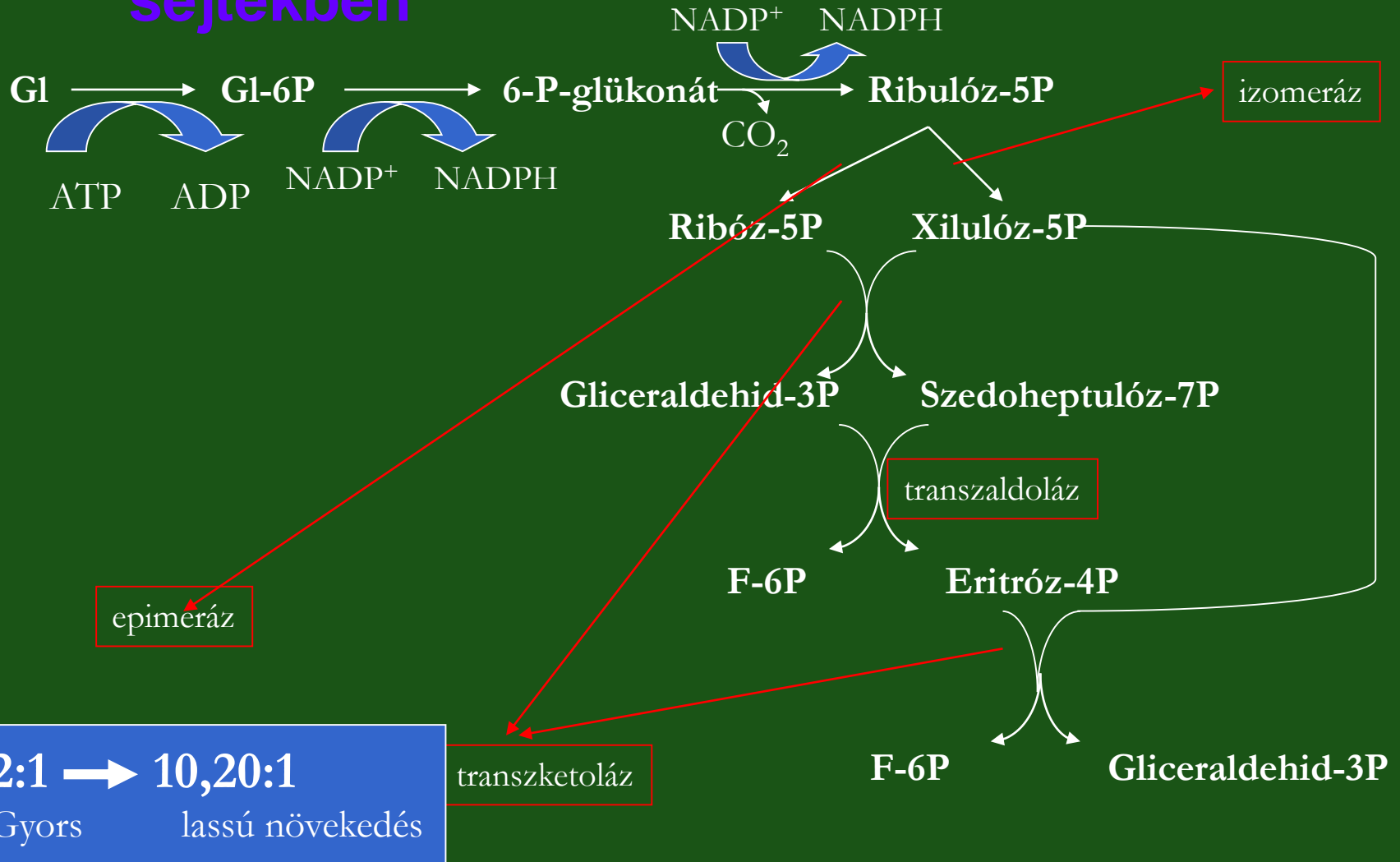
# Glikolízis



# Egyéb cukor katabolizmus utak

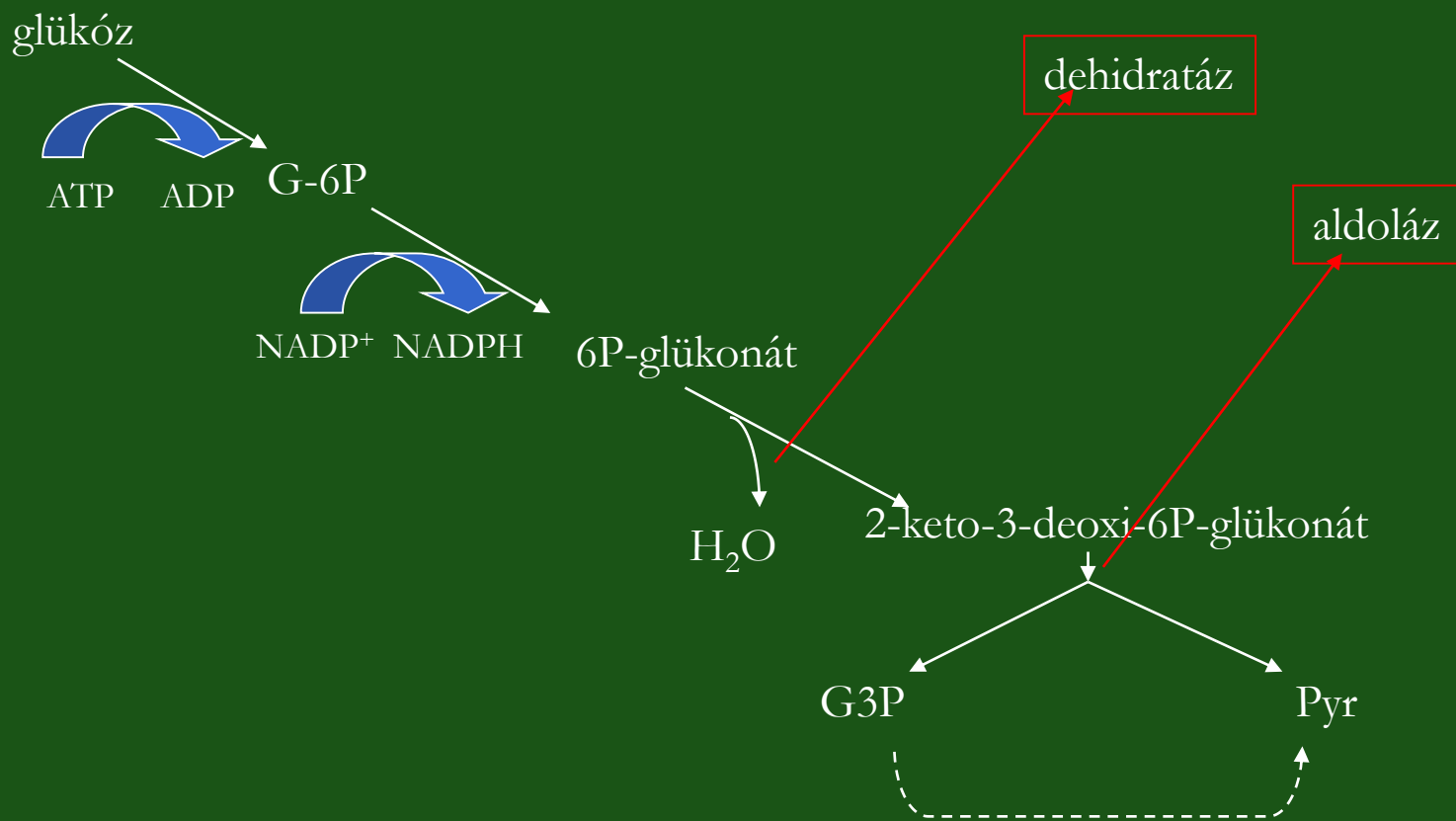
## Pentóz foszfát út (hexose monophosphate sönt)

### NADPH termelés, általános növ. és állati sejtekben



# Entner Doudoroff út

Néhány baktériumban -EMP helyett

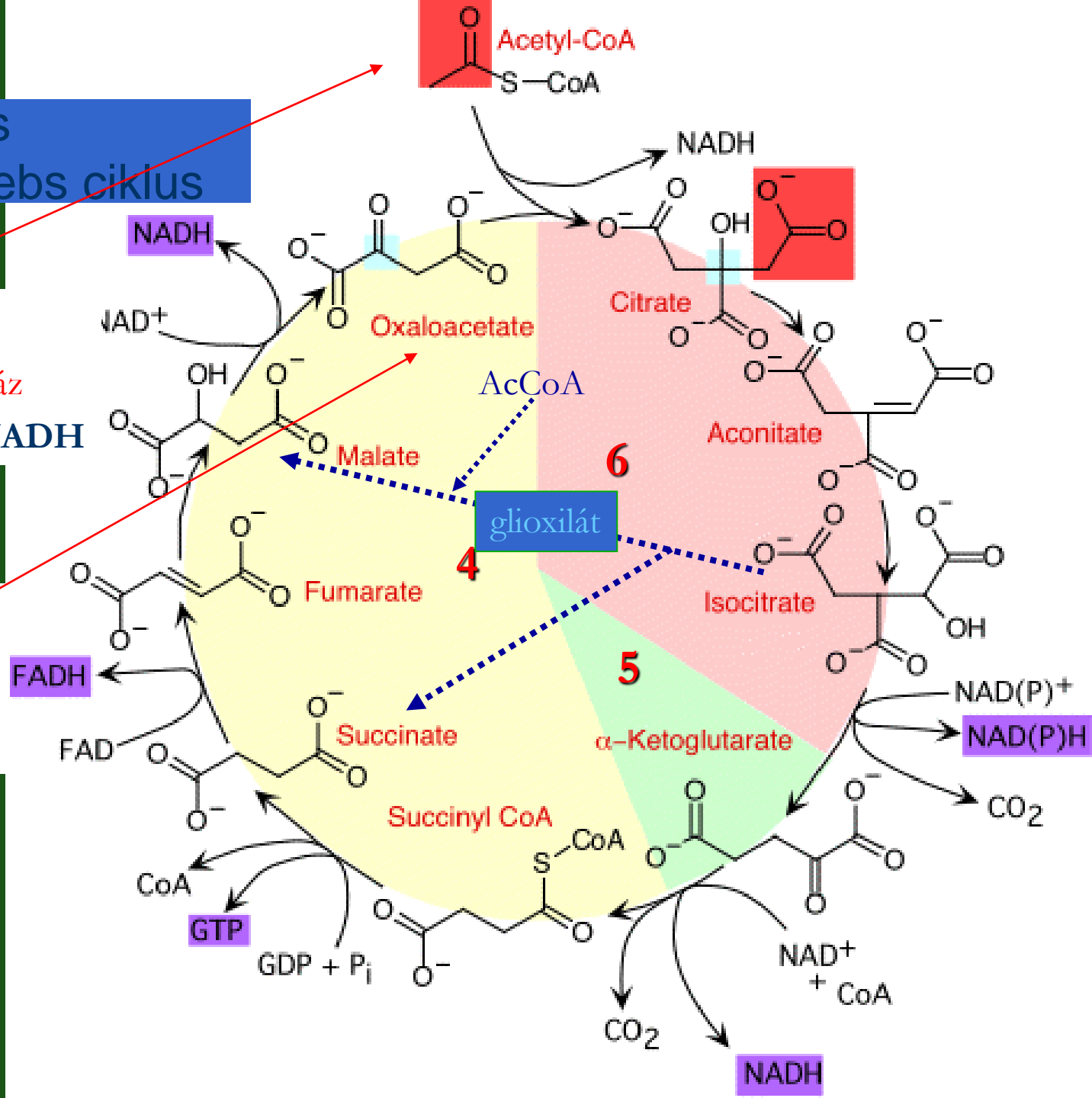


# Citromsav ciklus Szentgyörgyi-Krebs ciklus

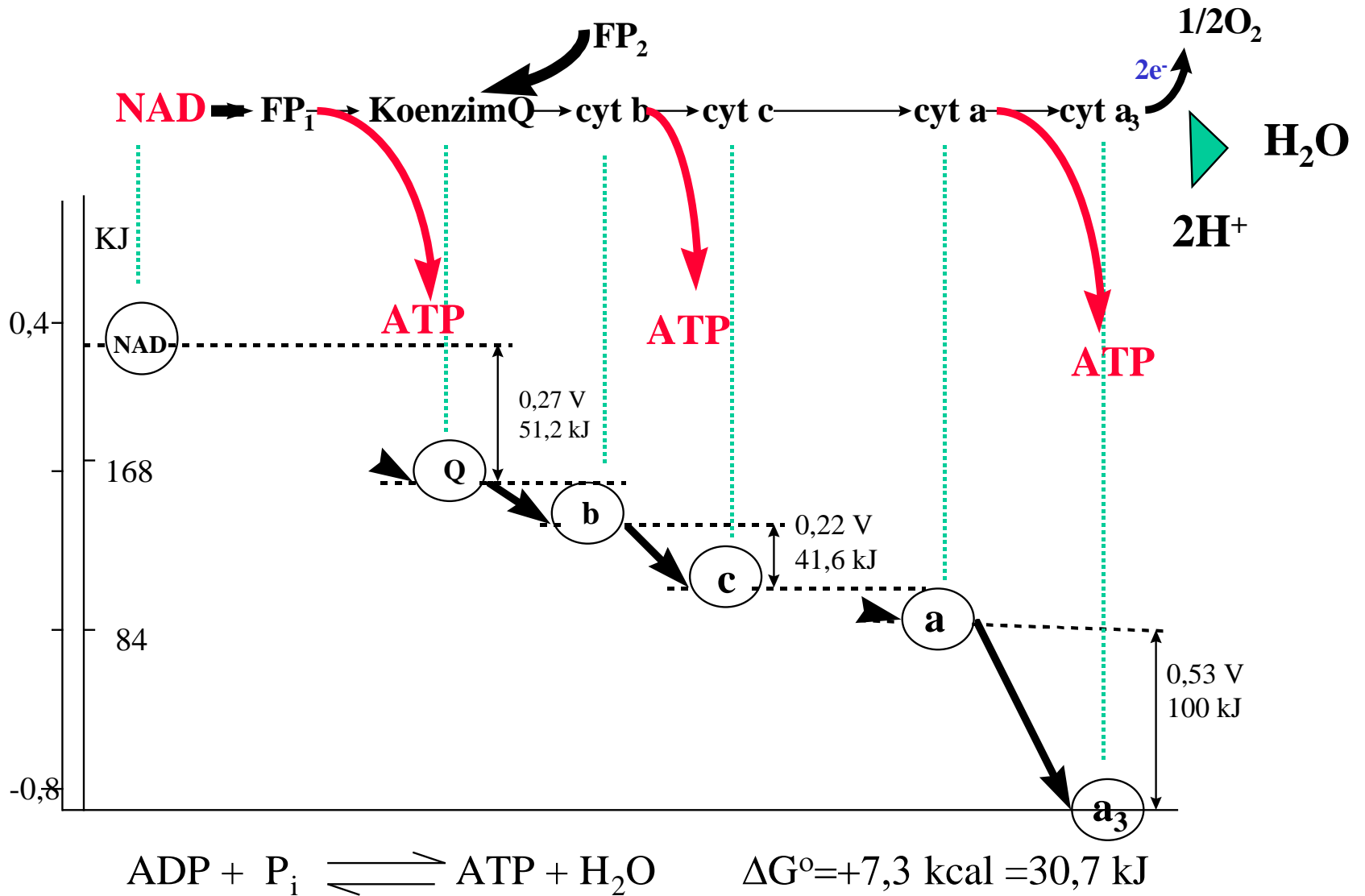
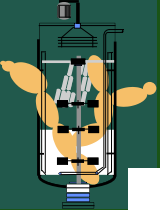
$\text{Pyr} + \text{CoA} + \text{NAD}^+$   
 Piruvát-↓dehidrogenáz  
 $\text{Acetil-CoA} + \text{CO}_2 + \text{NADH}$

$\text{Pyr} + \text{CO}_2 + \text{ATP}$   
 Piruvát-↓karboxiláz  
 $\text{Oxaloacetát} + \text{ADP} + \text{P}_i$

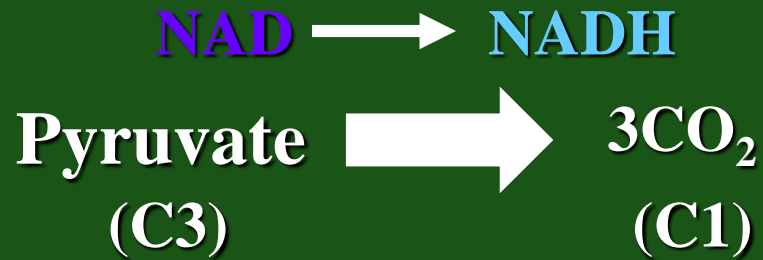
anaplerotikus



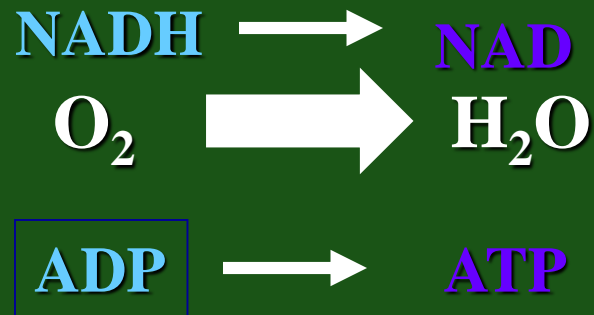
# Az oxigén szerepe , légzés



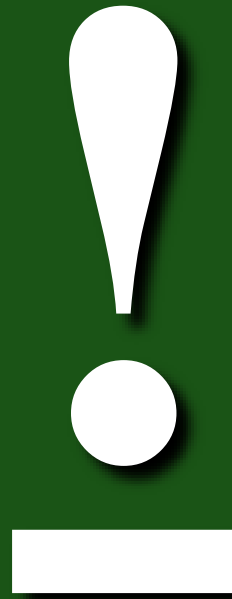
# Krebs Cycle (C4-C6 intermediate compounds)

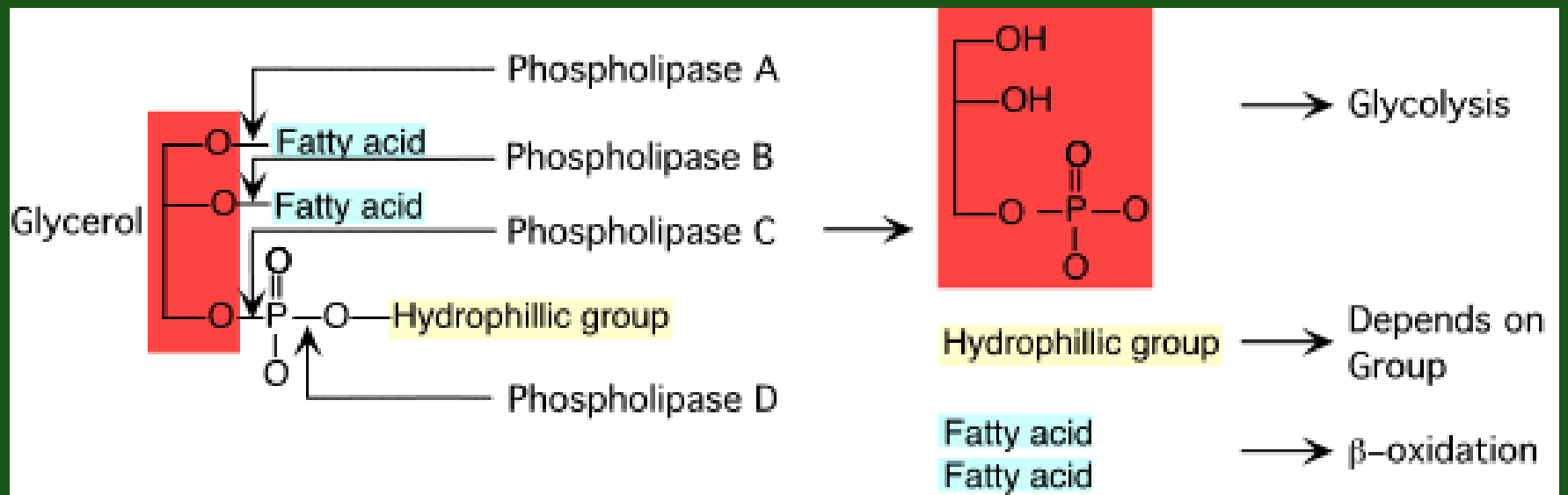


# Oxidative phosphorylation

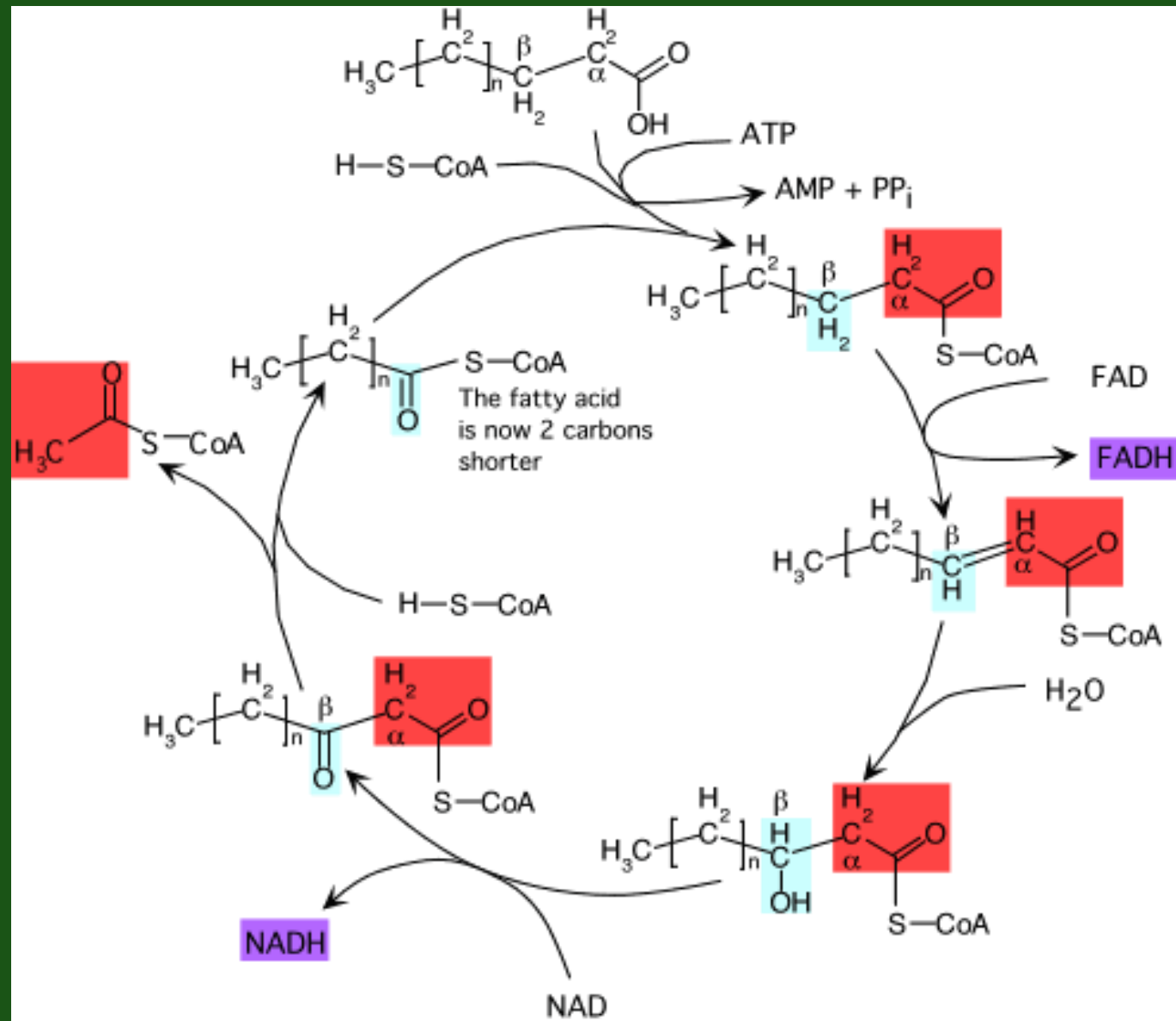




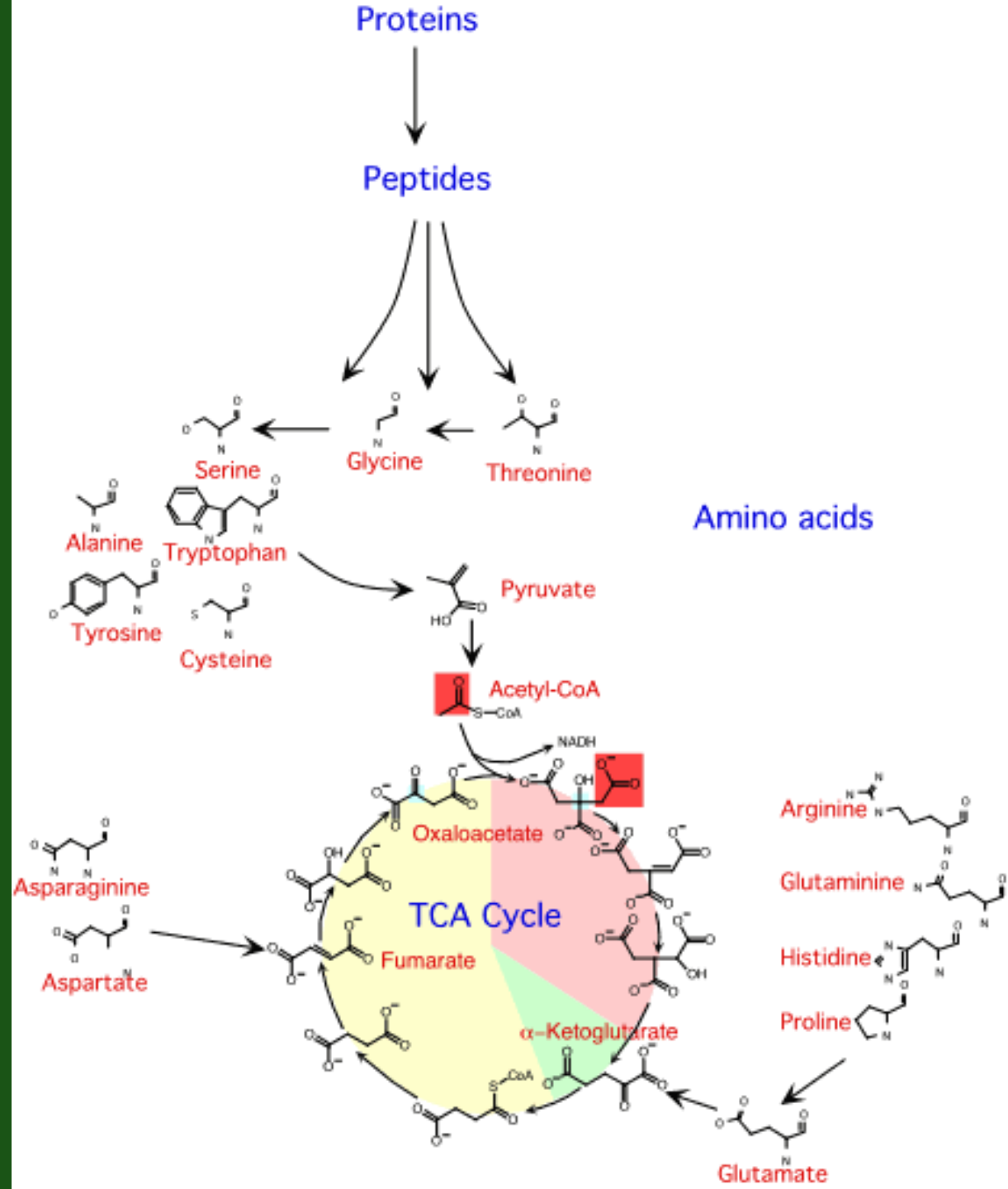




Zsírsvav lebontása  
-oxidáció



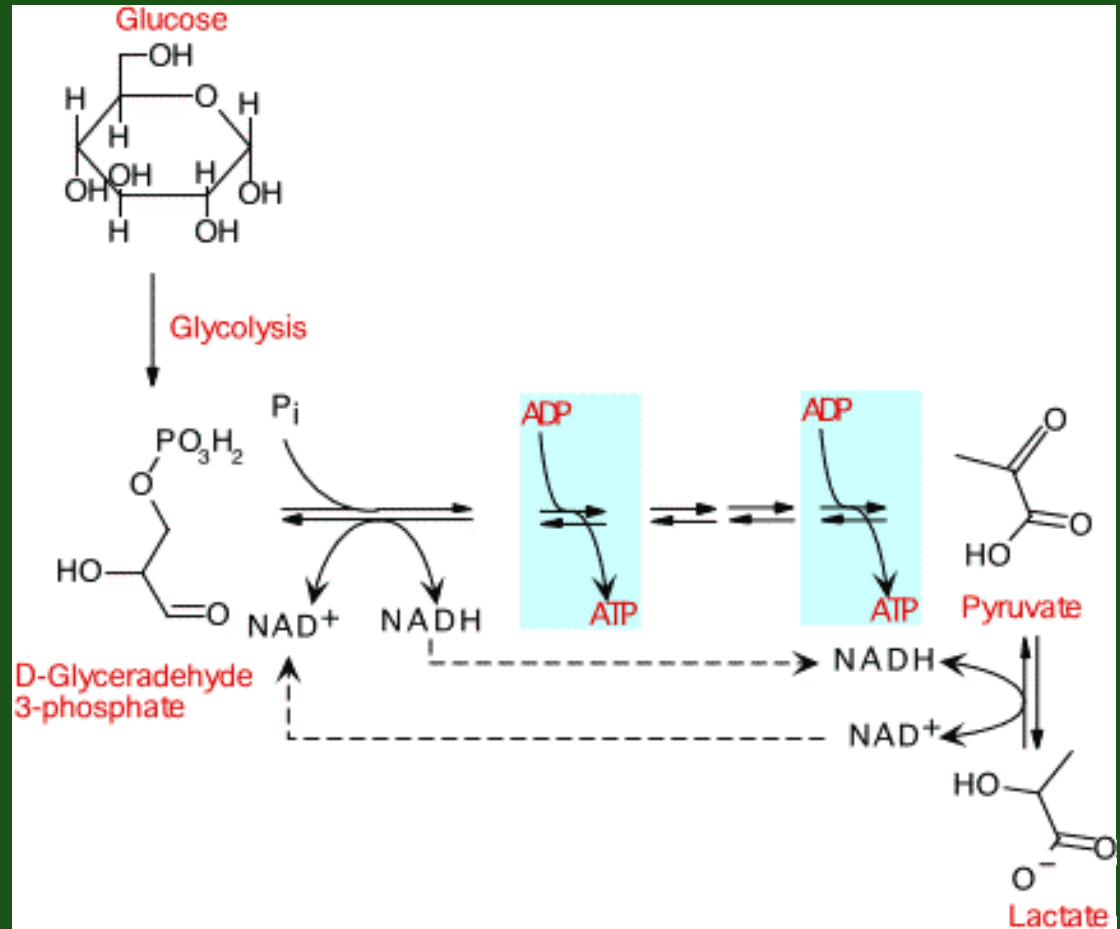
# Aminosavak mint C/energiaforrások



# ANAEROB ANYAGCSERE

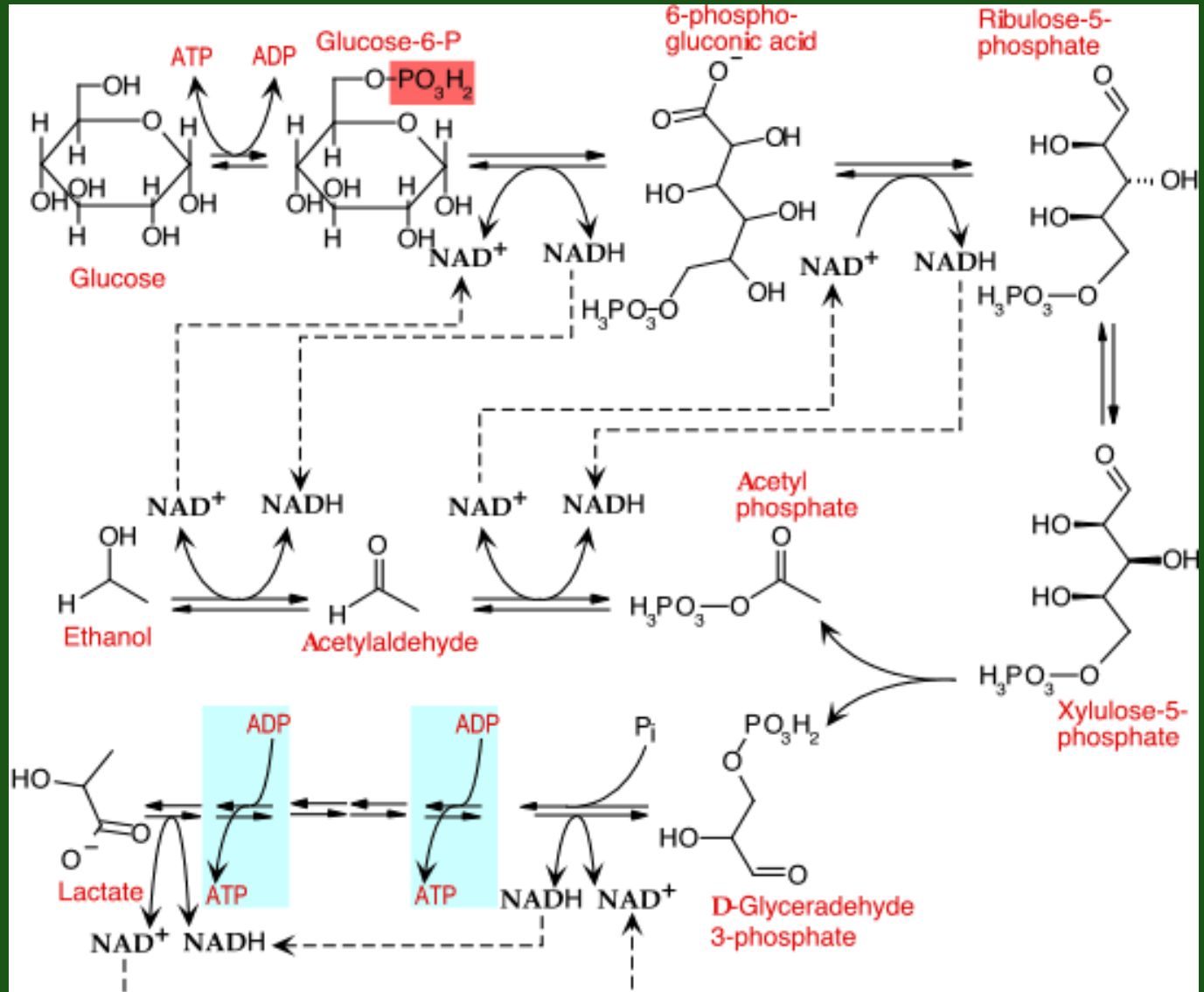
## SZUBSZTRÁT SZINTŰ FOSZFORILEZÉS (GIKOLÍZIS, TCA)

NEMCSAK MIKROBÁKBAN: TEJSAV (homolaktikus fermentáció)

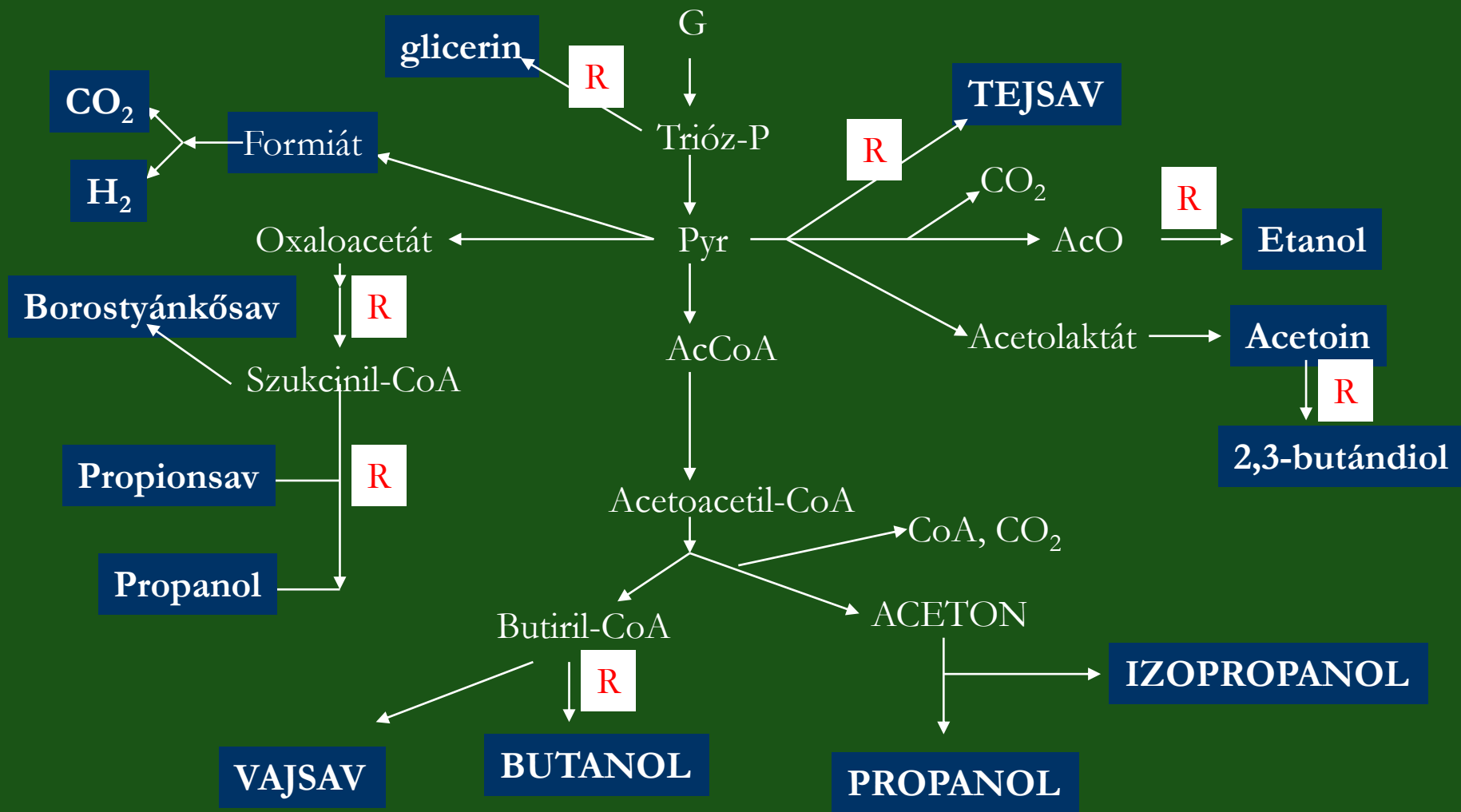


# NADH visszaoxidálása egy sor anyagcseretermék, más elektronakceptorok

## egy sor anyagcseretermék: heterolaktikus fermentáció



# 1 egy sor anyagcsere-termék: anaerob NADH regeneráló anyagcsereutak, végtermékek



## NADH visszaoxidálása: más elektronakceptorok

Energiaforrás (redukáló=oxidálódó vegyület)	Oxidáns (terminális elektron akceptor)	Respiráció termékei	Példa
*H <sub>2</sub>	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	H <sub>2</sub> O+S <sup>2-</sup>	<i>Desulfovibrio</i>
*Szerves vegyület	NO <sup>3-</sup>	N <sub>2</sub> +CO <sub>2</sub>	Denitrifikáló baktérium
S <sup>2-</sup> +	NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	N <sub>2</sub> +elemi S	Thiomargarita



# BIOSZINTÉZIS

Primer anyagcsere

TROPOFÁZIS

kiegyensúlyozott növekedés  
balanced growth

Szekunder anyagcsere

IDIOFÁZIS

kiegyensúlyozatlan növ,  
fenntartás: folyik a primer  
anyagcsere részben:  
m á s f e l é

Ac-CoA

Citrát, Itakonát

Zsírsavak (olajok, zsírok)

PHB

Poliketidek

x3

Mevalonsav(C6)

CO<sub>2</sub>

Izoprén egységek (C5)

Kinonok

x2

C<sub>10</sub>

terpének

C<sub>15</sub>

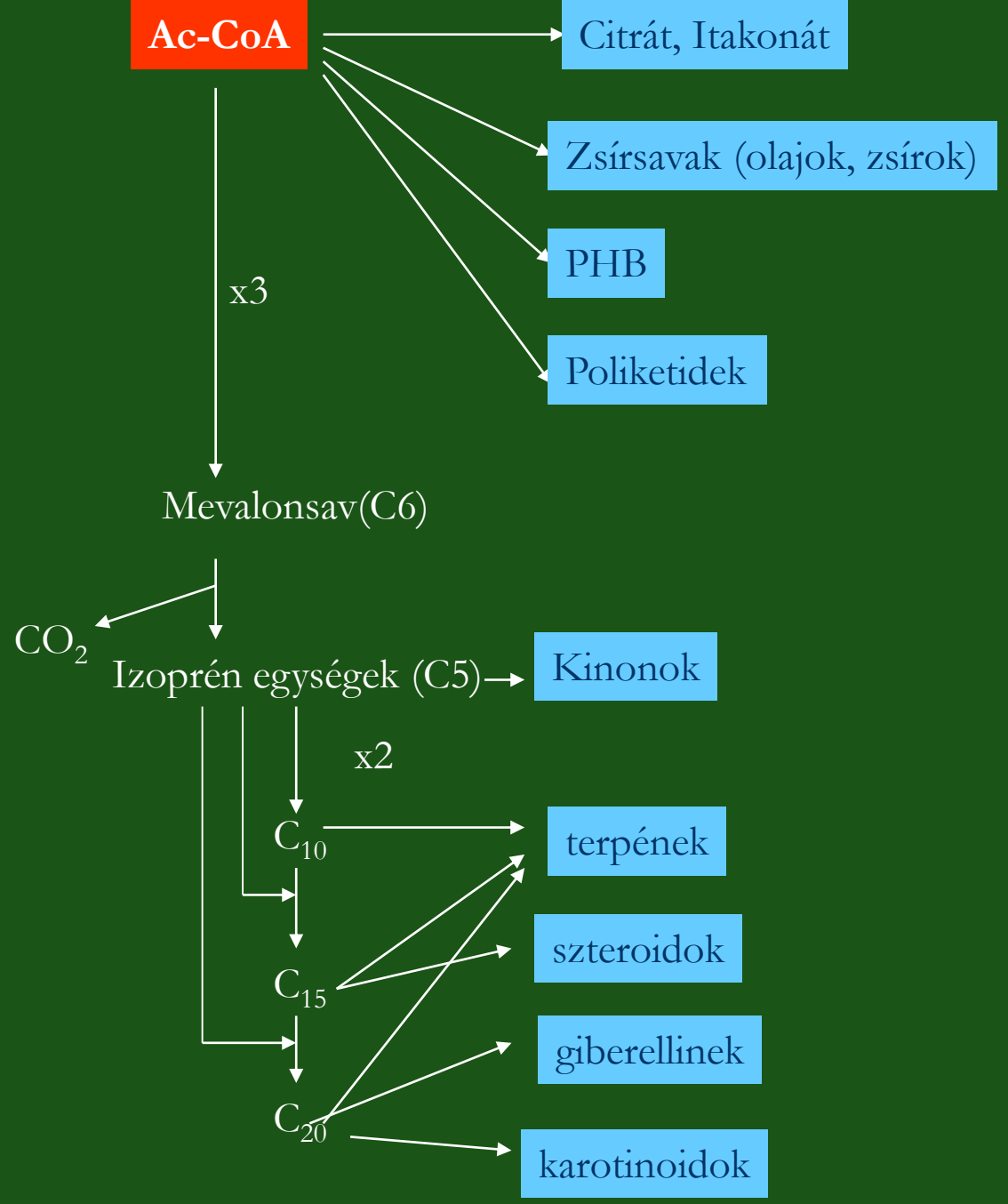
szteroidok

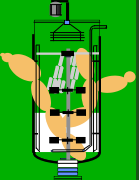
C<sub>20</sub>

giberellinek

karotinoidok

Szekunder a.c.sere termékek  
Acetil-koenzim-A-ból

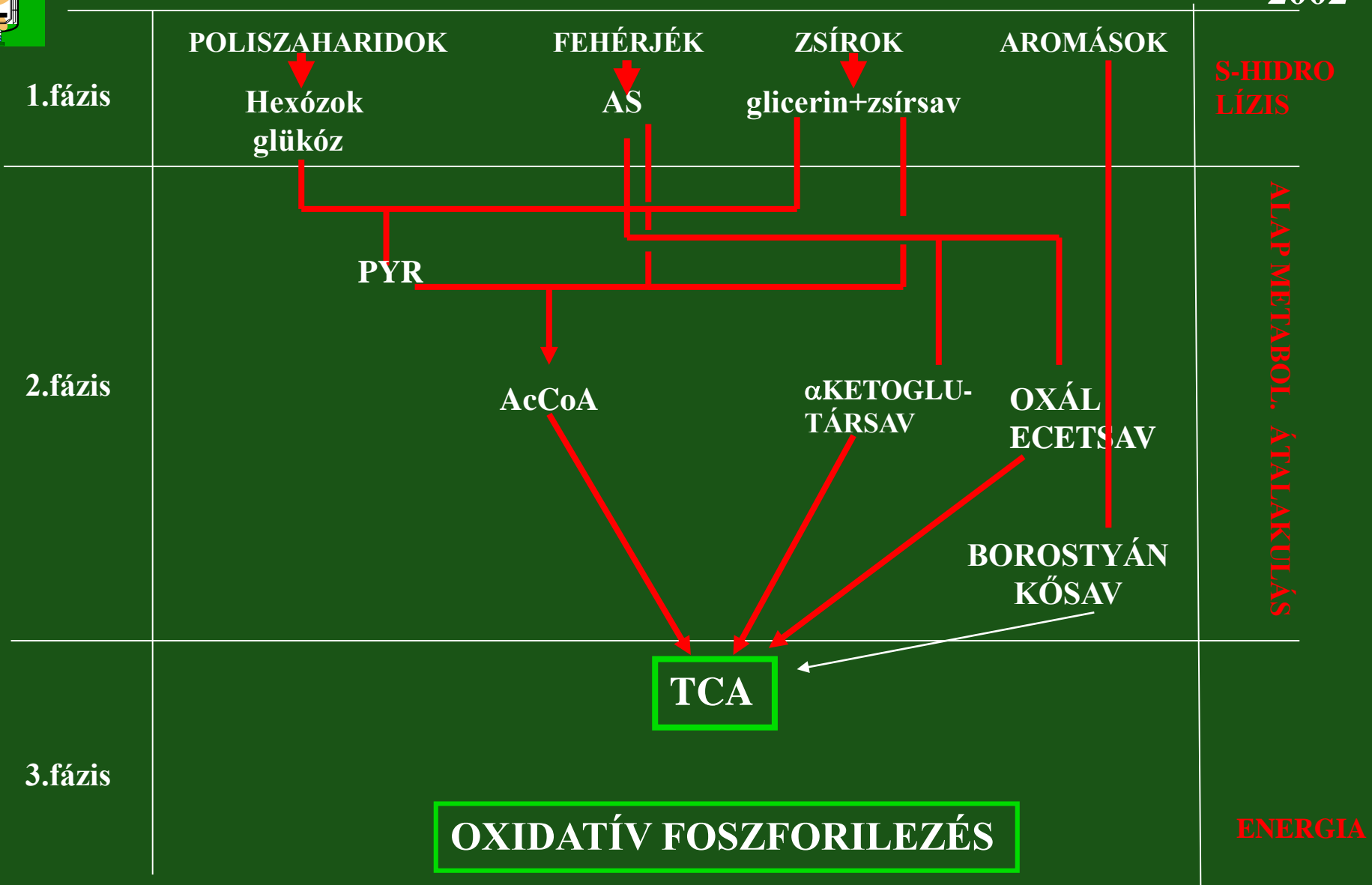


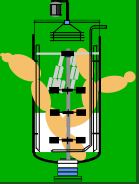


# Fermentációs tápoldatok

BIM2

2002





## Ipari táptalajok

C-forrás SZÉNHIDRÁTOK — glükóz ← HYDROL  
— szaharóz ← MELASZ %  
— malátakivonat  
— keményítő, dextrin  
— szulfitlúg (hexórok, pentórok)  
! (— cellulóz)

NÖVÉNYI OLAJOK : sója, palma, gyapok

ALKOHOLOK — MeOH  
— EtOH ← CH

PARAFFINOK  $C_{12}$ - $C_{18}$  alkánok (60-as évek!)

N-forrás SZERVETLEN —  $(NH_4)_2SO_4$ ,  $(NH_4)NO_3$ ,  $(NH_4)_2CO_3$   
— karbamid

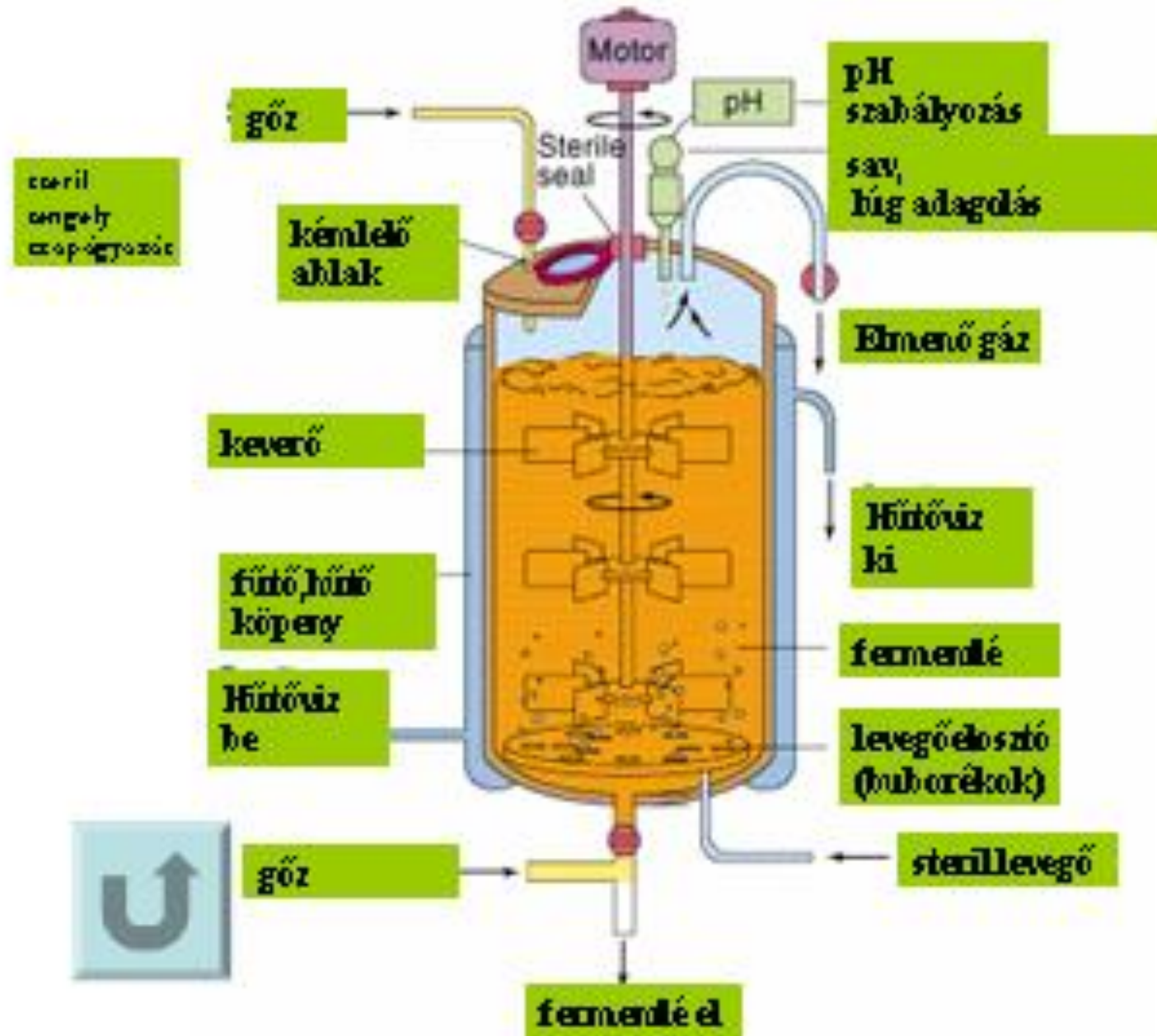
TERMÉSZETES — szejt  
— KUKORICALÉKVÁR %  
— MALÁTA  
— SZÁZSIKÉR  
— HALLISZT ....  
— ÉLESÍTŐEXTRAKT  
— PEPTONOK

OXIGÉN → igény → -átadás .....

NÖVEKEDÉSI FAKTOROK, VITAMINOK, BIO SZANYAGOK

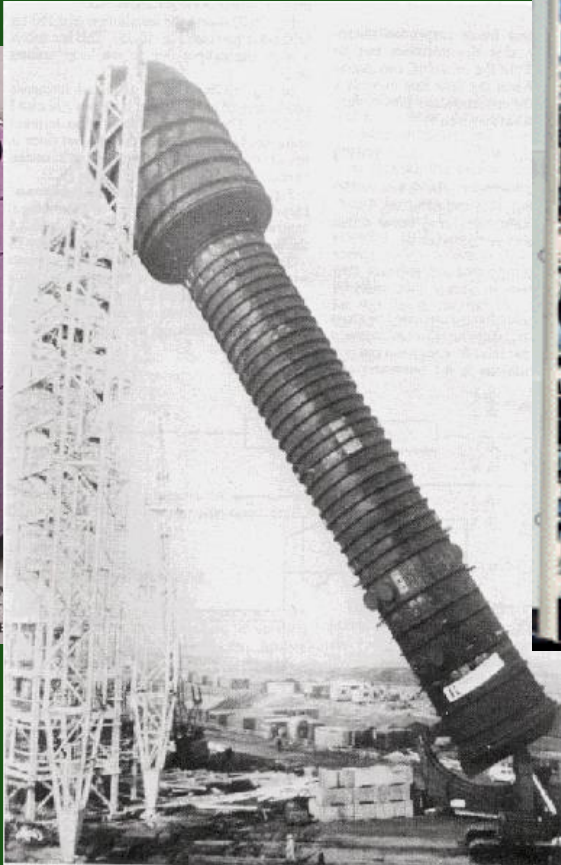
EGYEDI TÁPOLDATOK → TÁPOLDAT OPTIMÁLÁS

### 3) REAKTOROK

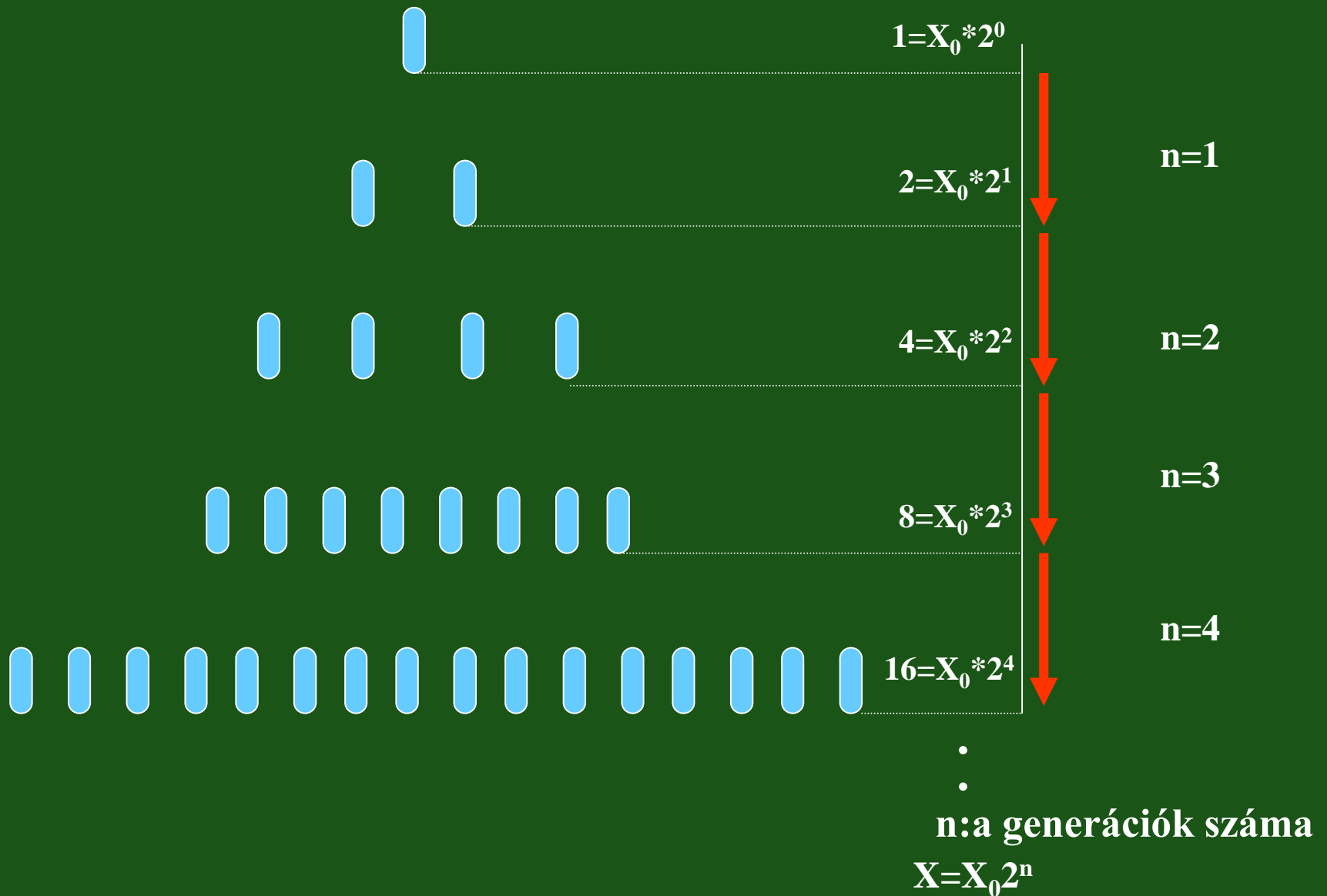
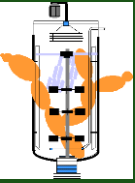




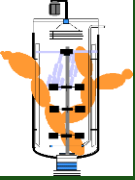
### 3) REAKTOROK



## A mikroba szaporodás alapösszefüggései



**BINÁRISAN OSZTÓDÓ MIKROORGANIZMUS**



$$x = x_0 2^{\frac{t}{t_g}} = x_0 2^n$$

Generációs idő - doubling time  
generation time

Sejtszám db/ml

N, x

Sejttömeg: sz.a.  
mg/ml, g/l, kg/m<sup>3</sup>

$$\frac{dx}{dt} = \mu \cdot x$$

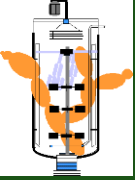
MONOD, 1942

$\mu$ : fajlagos növekedési sebesség

$$\mu \equiv \frac{1}{x} \frac{dx}{dt}$$

$$h^{-1}$$





Jacques Monod

$$\frac{dx}{dt} = \mu \cdot x$$

$$x = x_0 e^{\mu t}$$

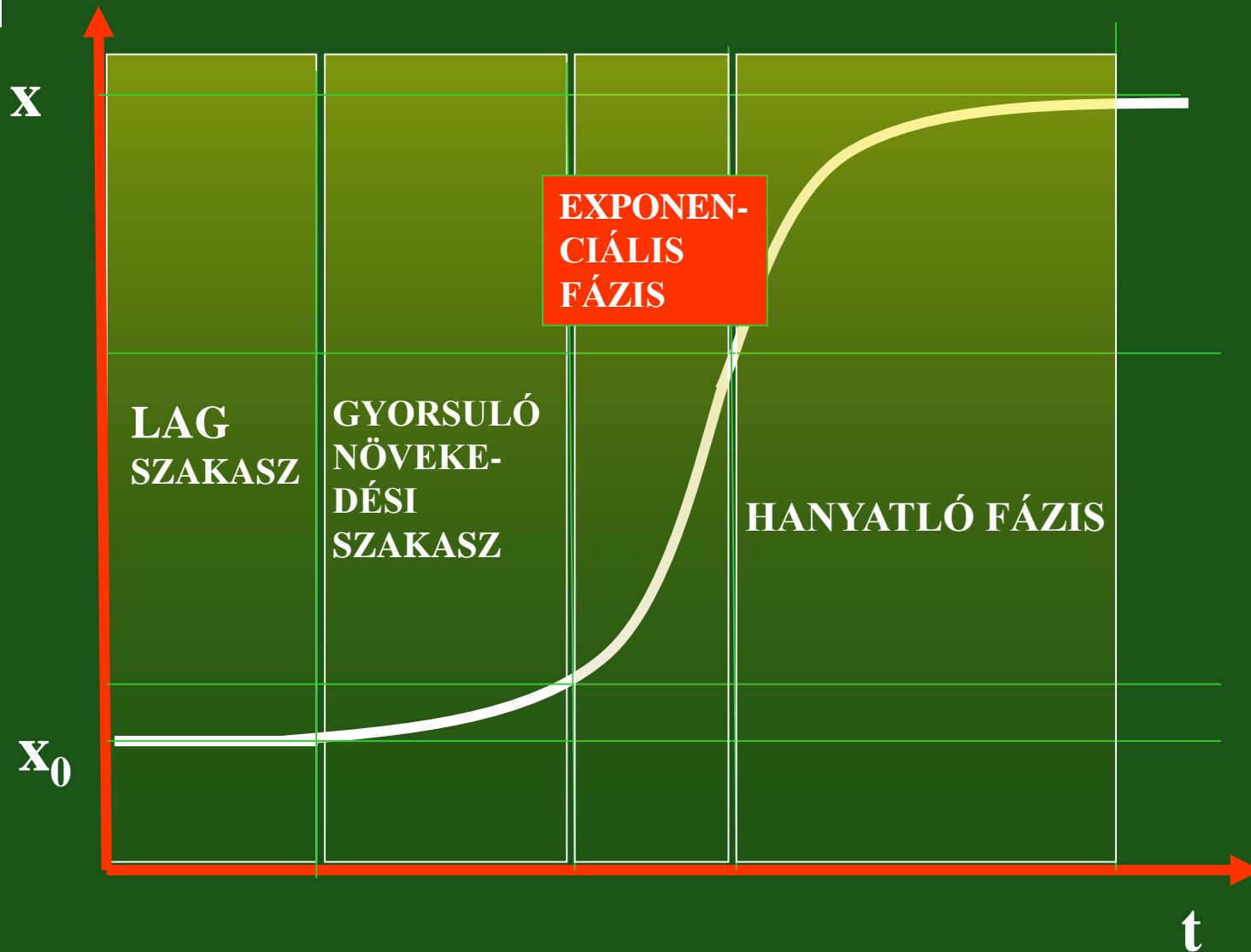
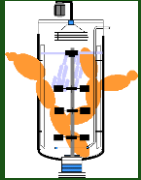
$$t_g = \frac{\ln 2}{\mu}$$

$\mu$  és a generációs idő kapcsolata:

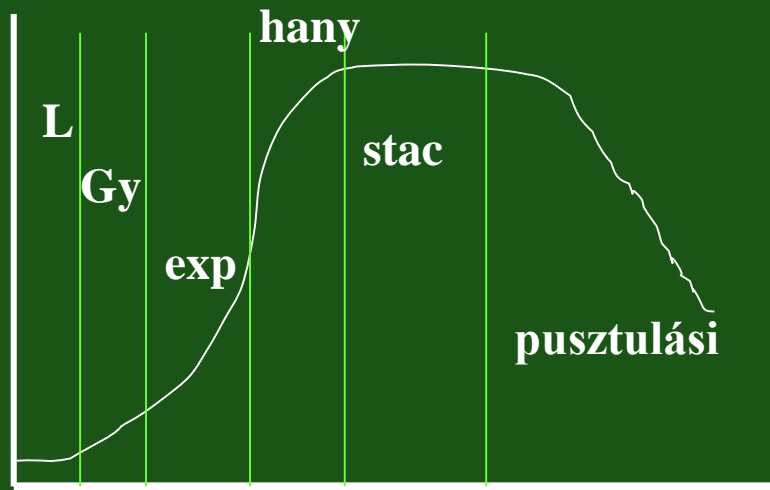
$$\frac{dN}{dt} = v \cdot N$$

$$N = N_0 e^{vt}$$

$N$  : fajlagos szaporodási sebesség

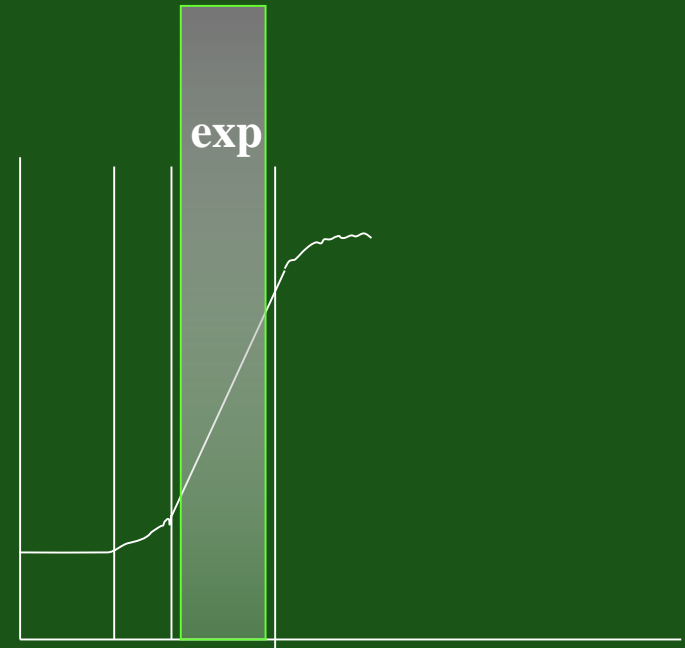


Élő sejtszám

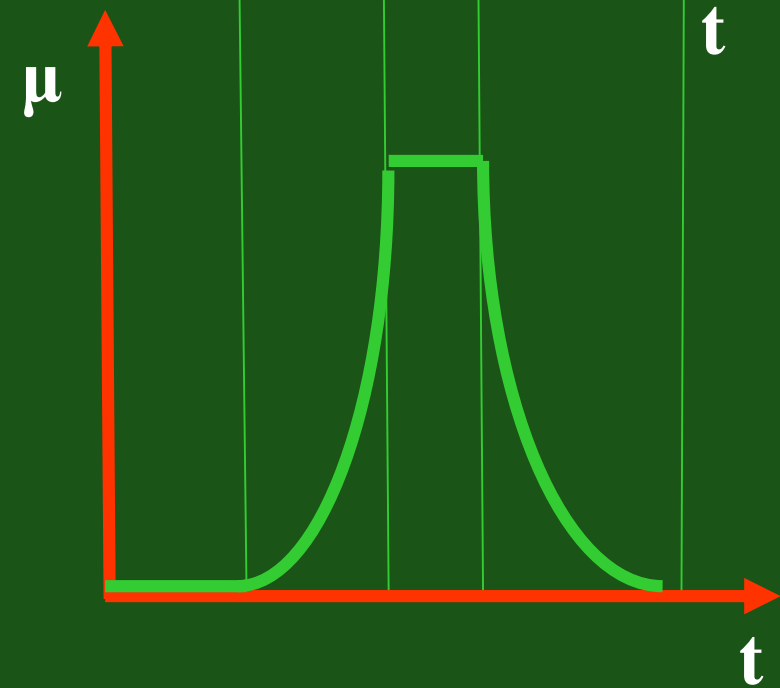
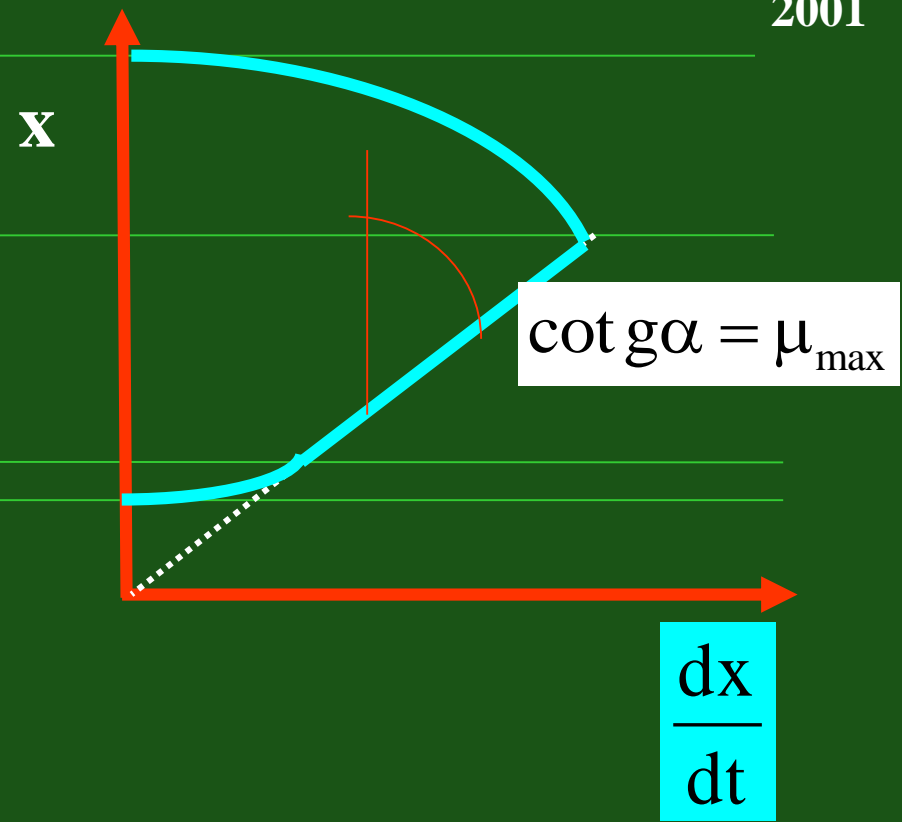
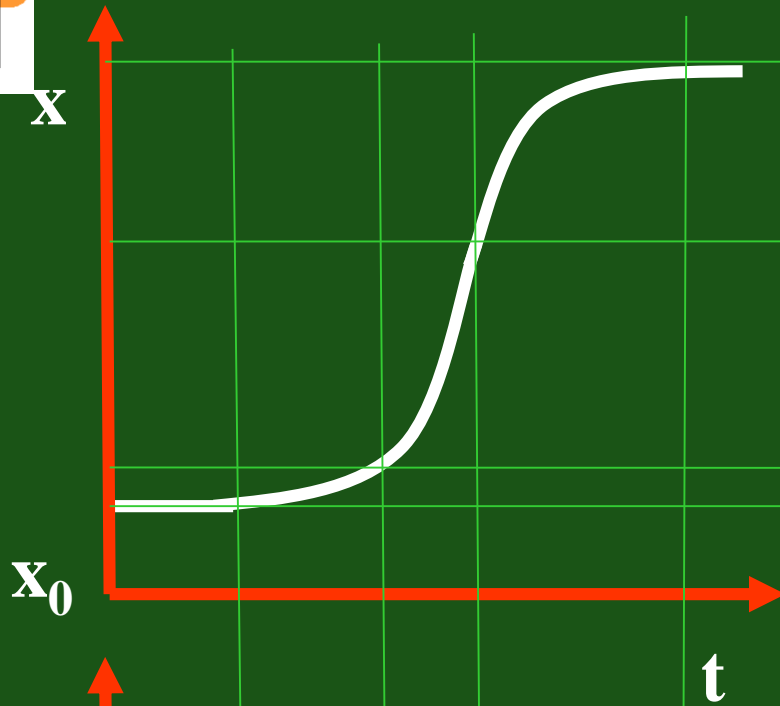
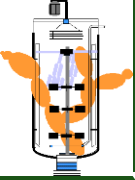


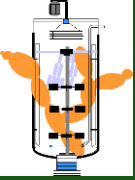
idő

lg x



idő





## MI AZ OKA A HANYATLÓ FÁZISNAK?

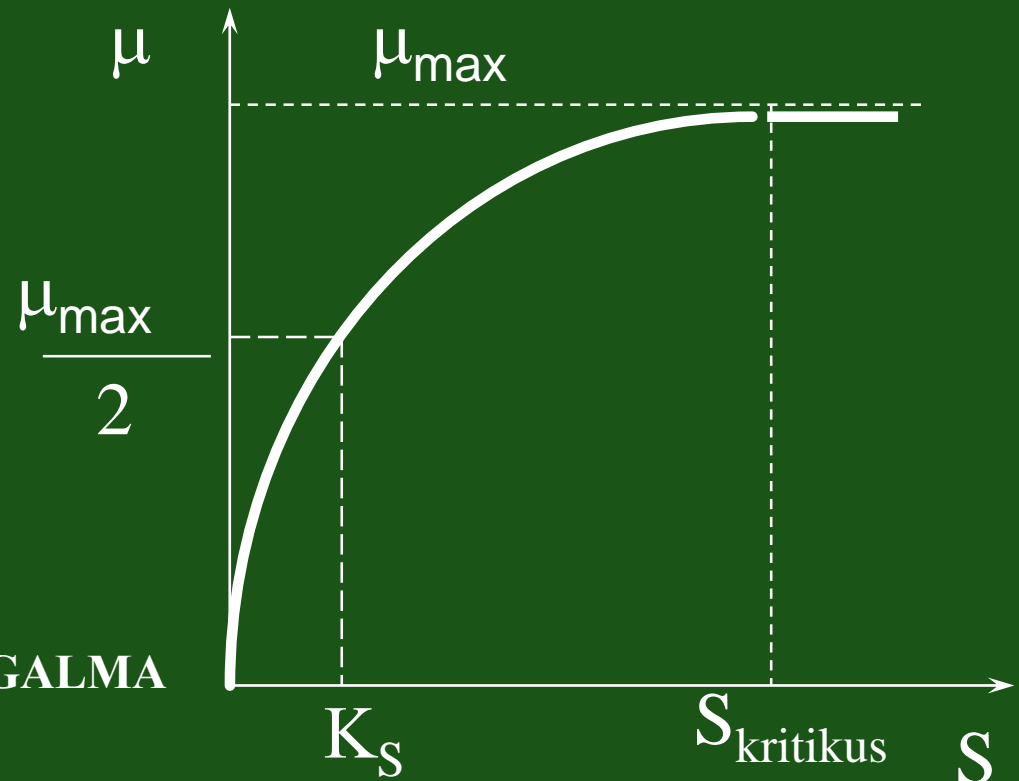
1. TÁPANYAG LIMITÁCIÓ
2. TOXIKUS METABOLIT TERMÉK(EK)
3. HELYHIÁNY

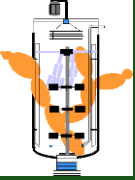
MONOD- modell

$$\mu = \mu_{\max} \frac{S}{K_S + S}$$

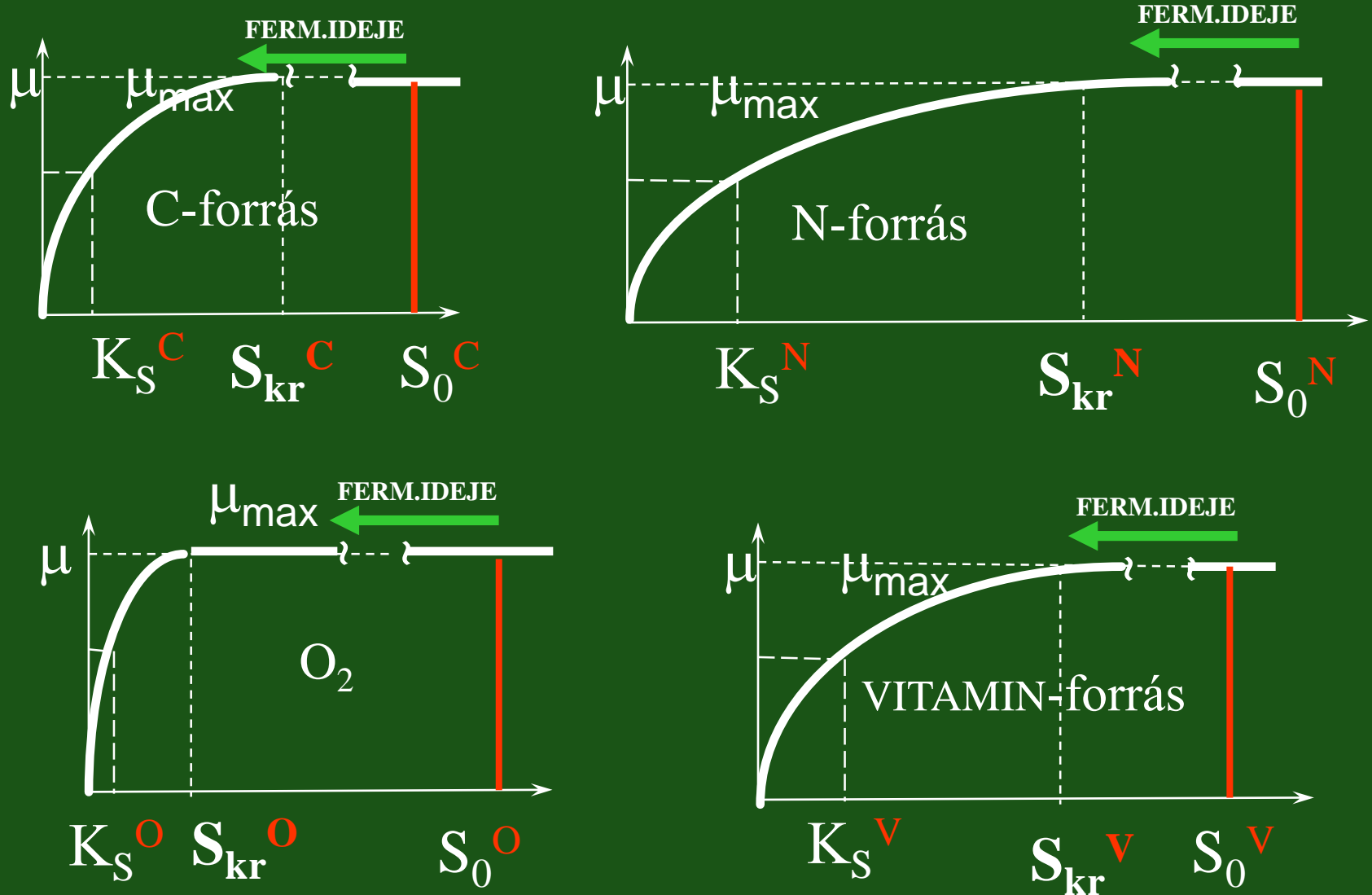
KRITIKUS KONCENTRÁCIÓ FOGALMA

LIMITÁLÓ SZUBSZTRÁT

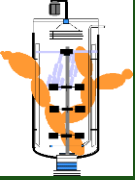




# MELYIK **S** LESZ **LIMITÁLÓ S** ???



LIMITÁLÓ SZUBSZTRÁT FOGALMA



## LIMITÁLÓ SZUBSZTRÁTRA

HOZAM:

$$\frac{dx}{dS} = -Y_{x/s} = \frac{\Delta x}{\Delta S} = \frac{\frac{1}{x} \frac{dx}{dt}}{\frac{1}{S} \frac{dS}{dt}}$$

## KITERJESZTÉS

$$\frac{dx}{dS_i} = -Y_{x/s_i} \quad \text{vagy} \quad = -Y_i$$

MINDÍG IGAZ:

$$r_x = \frac{dx}{dt} = \mu x$$

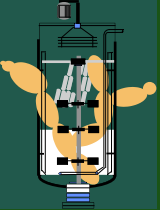
Exponenciális és  
Hanyatló fázisban:

$$r_x = \frac{dx}{dt} = \mu \frac{S}{K_s + S} x$$

$$r_s = \frac{dS}{dt} = -\frac{1}{Y_{x/s}} \mu \frac{S}{K_s + S} x$$

megoldható  
diffegy.rendszer

MONOD-modell egyenletei



## Több limitáló szubsztrát

interaktív vagy multiplikatív leírás:

$$\mu_x = \mu_{x\max} \frac{S_1}{K_{s1} + S_1} \frac{S_2}{K_{s2} + S_2} \dots \frac{S_n}{K_{sn} + S_n}$$

$$\mu_x = \mu_{x\max} \prod_{i=1}^n \frac{S_i}{K_{si} + S_i}$$

additív leírás

$$\mu_x = \mu_{x\max} \cdot \left( w_1 \frac{S_1}{K_{s1} + S_1} + w_2 \frac{S_2}{K_{s2} + S_2} \dots + w_n \frac{S}{K_{sn} + S_n} \right)$$

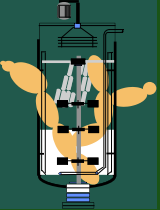
$$w_j = \frac{\frac{K_j}{S_j}}{\sum_{i=1}^n \frac{K_i}{S_i}}$$

súlyfüggvények

nem interaktív leírás

$$\mu = \mu(S_1) \text{ vagy } \mu = \mu(S_2) \text{ vagy } \dots \mu = \mu(S_n)$$





## Monod-modell „javításai”

Teissier egyenlet

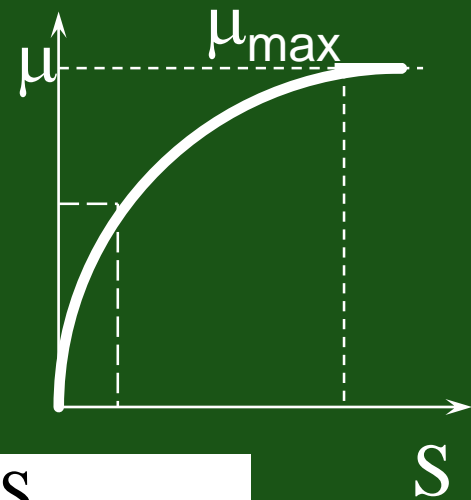
$$\mu = \mu_{x \max} \left( 1 - e^{-KS} \right)$$

Moser egyenlet

$$\mu = \mu_{x \max} \frac{S^n}{K_s + S^n} = \mu_{x \max} \left( 1 + K_s S^{-n} \right)^{-1}$$

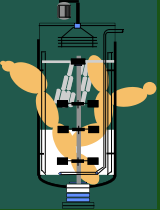
Contois egyenlet

$$\mu = \mu_{x \max} \frac{S}{K_{sx} X + S}$$



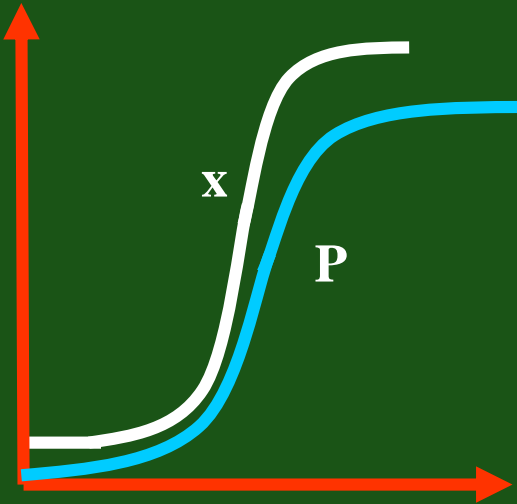
## SZUBSZTRÁT INHIBÍCIÓ

$$r_x = \frac{dx}{dt} = \mu_{x \max} \frac{S}{aS + \frac{S^2}{K_i} + K_S} x$$



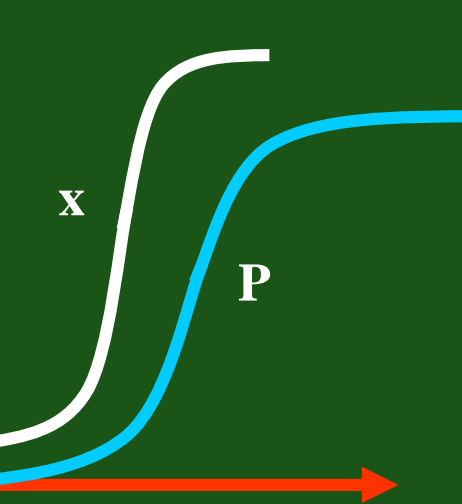
GAEDEN-féle termékképződési típusok

Primer acs. termék



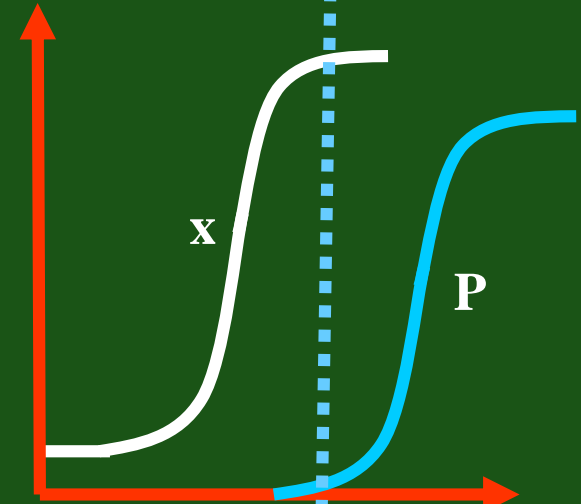
Növekedéshez kötött

.....

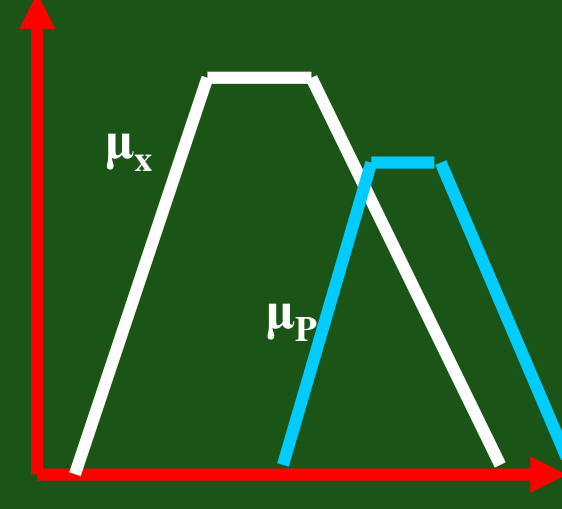
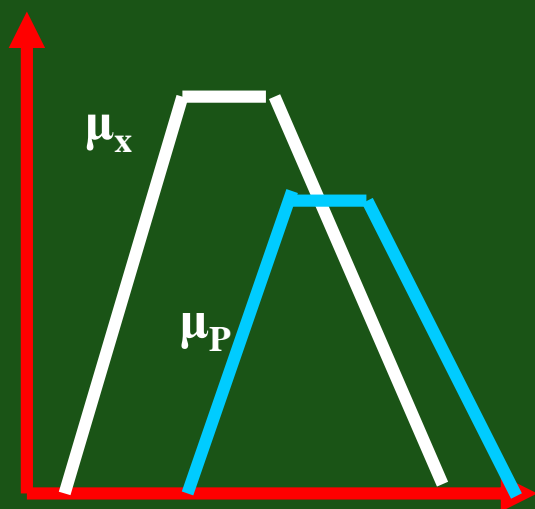
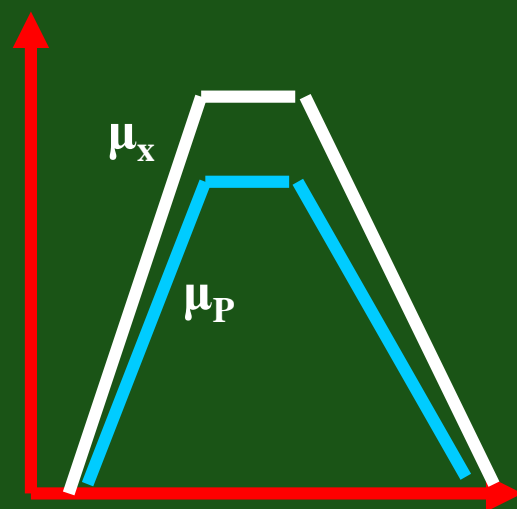


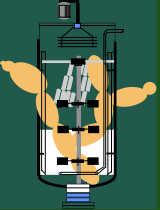
Vegyes típus

Szekunder acs. termék



Növekedéshez nem kötött



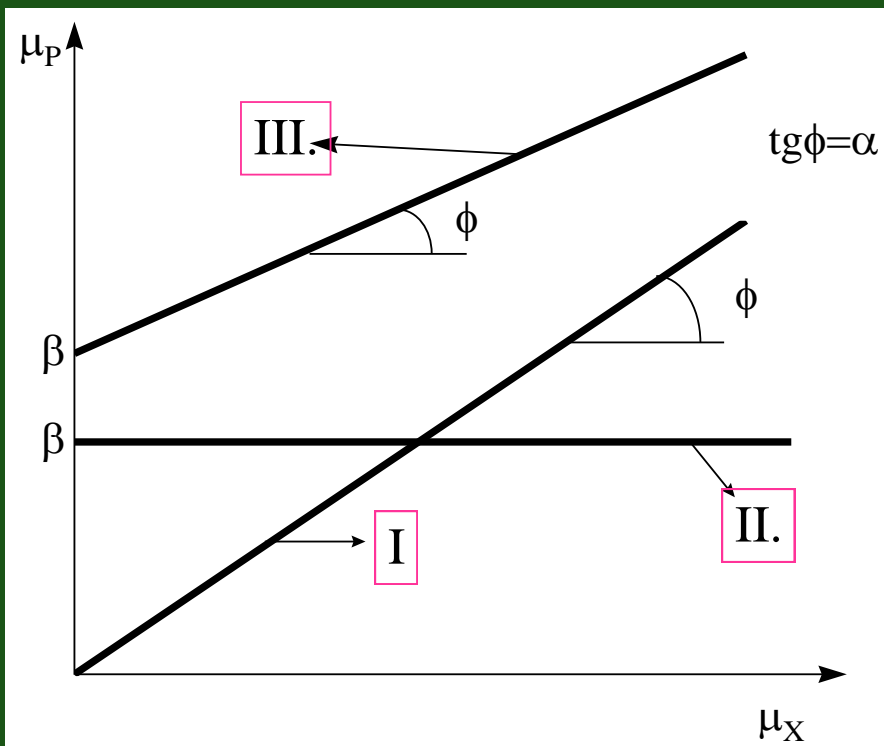


## TERMÉKKÉPZŐDÉS KINETIKAI LEÍRÁSA

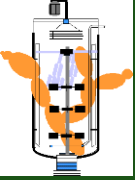
## LUEDEKING – PIRET MODELL

$$r_P = \frac{dP}{dt} = \alpha \frac{dx}{dt} + \beta x$$

$$\frac{1}{x} \frac{dP}{dt} = \mu_P = \alpha \mu_x + \beta$$



- I:**  $\alpha > 0$  és  $\beta = 0$  növekedéshez kötött termékképződés
- II:**  $\alpha = 0$  és  $\beta > 0$  növekedéshez nem kötött termékképződés
- III:**  $\alpha > 0$  és  $\beta > 0$  vegyes típusú fermentáció.



## C-forrás és hasznosulás

Mire fordítódik a C-forrás?

beépülés    energiatermelés

$$\Delta S = \Delta S_C + \Delta S_E$$

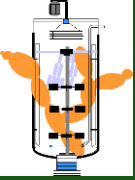
$$\frac{\Delta S}{\Delta X} = \frac{\Delta S_C}{\Delta X} + \frac{\Delta S_E}{\Delta X}$$

$$\frac{1}{Y_{x/s}} = \frac{1}{Y_C} + \frac{1}{Y_E}$$

Eredő hozam

szénhozam

energiahozam



Írjunk fel egy anyagmérleget a beépülő szénre

$$\alpha_2 \Delta X = \alpha_1 \Delta S_C$$

Sejttömeg C-tartalma

0,46-0,5 50%

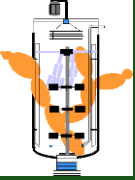
Szubsztrát C-tartalma

Glükóz:0,4

$$\frac{\Delta X}{\Delta S_c} = Y_C = \frac{\alpha_1}{\alpha_2}$$

$$Y_E = \frac{1}{\frac{1}{Y} - \frac{1}{Y_C}} = \frac{Y Y_C}{Y_C - Y}$$

$$Y_E = \frac{Y \cdot \frac{\alpha_1}{\alpha_2}}{\frac{\alpha_1}{\alpha_2} - Y} = \frac{Y \cdot \alpha_1}{\alpha_1 - Y \cdot \alpha_2}$$



$$\Delta S = \Delta S_c + \Delta S_E$$



?

**NÖVEKEDÉS**

**FENNTARTÁS -maintenance**

**SEJTMOZGÁS**

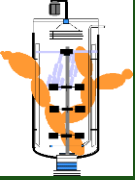
**OZMOTIKUS MUNKA**

**RENDEZETTSÉG FENNTARTÁSA**

**II.főtétel**

**reszintézis**

$$Y_E = \frac{\Delta x}{\Delta S_E} = \frac{\Delta x}{\Delta S_g + \Delta S_m}$$



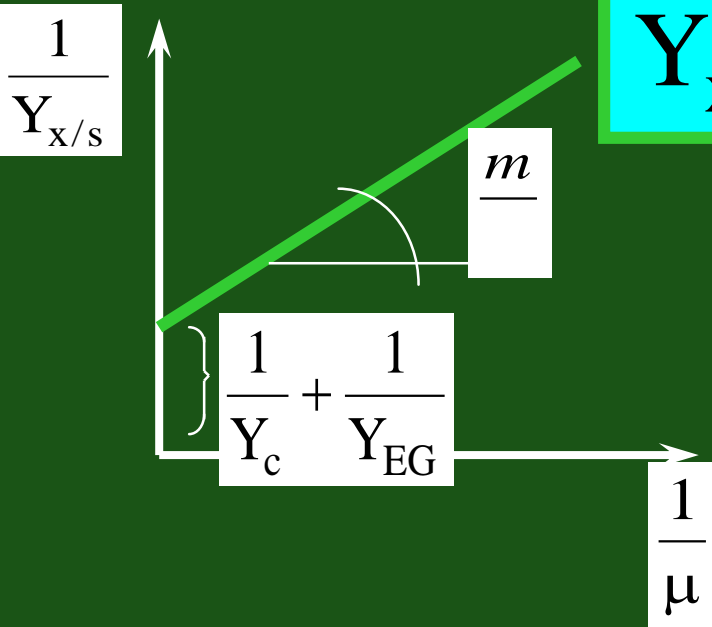
$$\frac{1}{Y_E} = \frac{1}{Y_{EG}} + \frac{m}{\mu}$$

Fajlagos maintenance  
Koefficiens

$$g/gh = h^{-1}$$

Eredő hozamra:

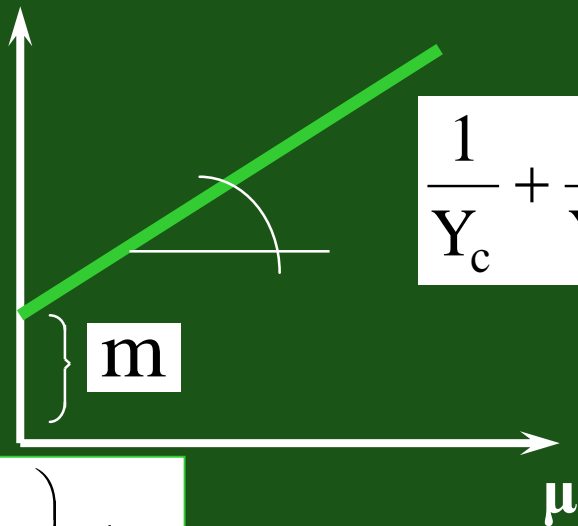
$$\frac{1}{Y_{X/S}} = \frac{1}{Y_C} + \frac{1}{Y_{EG}} + \frac{m}{\mu}$$

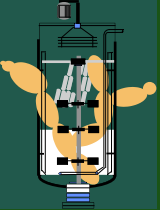


$$\frac{\mu}{Y_{X/S}} = \mu_s$$

$$\frac{1}{Y_C} + \frac{1}{Y_{EG}}$$

$$\mu_s = \left( \frac{1}{Y_C} + \frac{1}{Y_{EG}} \right) \mu + m$$





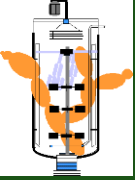
EREDETILEG ÁLLANDÓ  $Y$  „hozamkonstans”, de....

$$\frac{1}{Y_{x/s}} = \frac{1}{Y_C} + \frac{1}{Y_{EG}} + \frac{m}{\mu_x}$$

$$\frac{dS}{dt} = \frac{\partial S}{\partial x} \frac{dx}{dt} + \sum_i \frac{\partial S}{\partial P_i} \frac{dP_i}{dt}$$

$$\frac{1}{Y_{P/S_i}} = - \frac{\partial S}{\partial P_i}$$





ATP-hozam

$$Y_{\text{ATP}} = \frac{\Delta x}{\Delta \text{ATP}} = \frac{Y'_{x/s}}{Y_{\text{ATP}/s}}$$

g/mol

g/mol

mol/mol

$$Y'_{x/s} = M(s) \times Y_{x/s}$$

**10,5 g/mol**  
(8,3-32)

$$\frac{P}{O}$$

„P/O hányados”

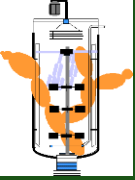
mol/gatom

**Oxidatív foszforilezés hatékonysága:**

**3/1=3**



$$Y_{\frac{p}{s}} = \frac{\Delta P}{\Delta S} \qquad Y_{\frac{p}{x}} = \frac{\Delta P}{\Delta x}$$



$$Y_H = Y_{\text{kcal}} = \frac{\Delta x}{-\Delta H_x \cdot \Delta x + \Delta H_s \cdot \Delta S} = \frac{\Delta x}{\Delta Q}$$

HŐ(TERMELÉSI)HOZAM

SEJTTÖMEG ÉGÉSHŐ

SZUBSZTR.ÉGÉSHŐ

METABOLIKUS  
HŐTERMELÉS

Ha van termék....

RQ respirációs hányados

$$\frac{\Delta \text{CO}_2}{\Delta \text{O}_2} = \frac{\frac{d\text{CO}_2}{dt}}{\frac{d\text{O}_2}{dt}} = \frac{q_{\text{CO}_2}}{q_{\text{O}_2}}$$

RQ<sub>max</sub> <> beépülés

$$\Delta\text{ATP} = (\Delta\text{ATP})_g + (\Delta\text{ATP})_m$$

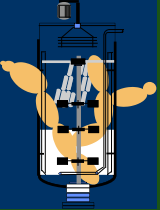
$$\frac{1}{Y_{\text{ATP}}} = \frac{1}{Y_{\text{ATP}}^{\text{max}}} + \frac{m_{\text{ATP}}}{\mu}$$

$$\frac{1}{Y_{\text{x/s}}} = \frac{1}{Y_c} + \frac{1}{Y_{\text{EG}}} + \frac{m}{\mu}$$

~~$$\frac{1}{Y_o} = \frac{1}{Y_o^{\text{beép}}} + \frac{1}{Y_{\text{OG}}^{\text{max}}} + \frac{m_o}{\mu}$$~~

$$\frac{1}{Y_p} = \frac{1}{Y_p^{\text{beép}}}$$

~~$$\frac{1}{Y_N} = \frac{1}{Y_N^{\text{beép}}} + \left(\frac{m_N}{\mu}\right)$$~~



**Harrison ipari pékélesztő fermentáió:**  
(nagy mennyiség->átlag, melasz)

Harrison,  
Minkevich  
Eroshin  
Herbert

**$0,585 C_{12}H_{22}O_{11} + 3,15 O_2 + 0,61 NH_3 +$   
**+ minor Tt. komponensek →****

**100 g élesztő szárazanyag**

**44,7 g C**

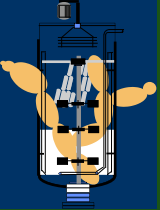
**6,16 g H**

**31,2 g O**

**8,54 g N**

**0,54 g S**

**1,09 g P**



Herbert:

mólnyi mikrobatömeg definíciója:  $C_a H_b O_c \dots$  (hamu)

$a=C\%/12$ ,  $b=H\%/1$ ,  $c=O\%/16$ ,  $d=N\%/14$ , stb.

Harrison élesztőjének képlete ennek alapján:



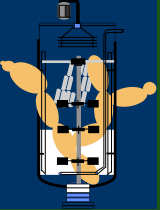
C-mol formula (Herbert)



$M_w=?$

1 C-molnyi az a mikrobatömeg, amely  
1 g-atomnyi (=12,01 g) C-t tartalmaz.

$\alpha_2 = \sim 50\%$

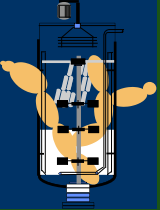
**ELŐNYÖK:**

- a mikrobák C-tartalma a legnagyobb ( $\cong 50\%$ ) és a leginkább független a tenyésztési körülményektől, emiatt
- b, c, d változásai csak kismértékben változtatják meg a C-mol képletet,
- C-mérleg a legfontosabb.

**VALÓDI MÓLTÖMEG:**

$$\frac{12 + p + 16n + 14q}{1 - R}$$

ahol: R a hamutartalom ( $\sim 5\%$ )

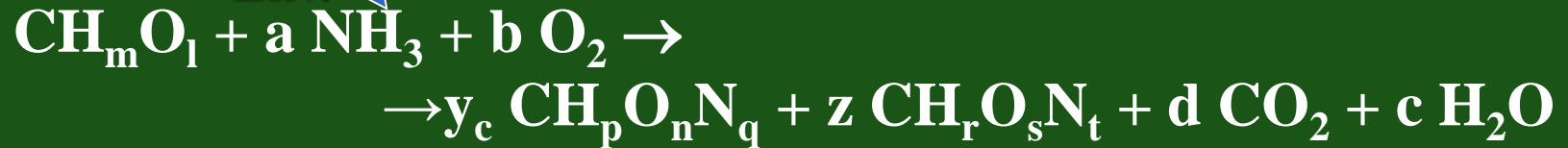


## Általános szöhiometriai leírás

AEROB + 1 TERMÉK + CO<sub>2</sub> ----- legegyszerűbb eset

v. ammónia

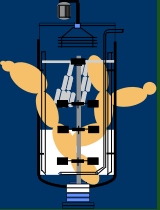
Ekv.



14 paraméter

8 Ismert

(m, l, p, n, q, r, s, t)



C-mérleg:  $1 = y_c + z + d \rightarrow$  % hatásfokok

H-mérleg:  $m + 3a = y_cp + zr + 2c$

O-mérleg:  $l + 2b = y_cn + zs + c + 2d$

N-mérleg:  $a = y_cq + zt$

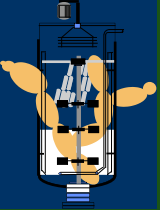
14 paraméter

8 ismert

4 egyenlet

2 szükséges mérés :  $S, x, \text{O}_2, \text{CO}_2, P, N, \dots$





+ még egy egyenlet!!!

elektron egyenérték

oxidációs fok

available electron equivalent

C: +4

O: -2

N: -3

H: +1

$\text{CO}_2 = 0$

$\text{NH}_3 = 0$

$\text{H}_2\text{O} = 0$

$\text{CH}_m\text{O}_l$

A C-energiaforrás elektron egyenértéke:  $\gamma_s = 4 + m - 2l$  (Jav.)

A sejtömeg elektron-egyenértéke

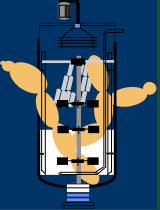
$\text{CH}_p\text{O}_n\text{N}_q$

$$\gamma_x = 4 + p - 2n - 3q$$

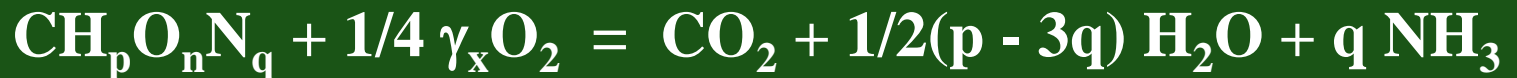
A termék elektron-egyenértéke

$\text{CH}_r\text{O}_s\text{N}_t$

$$\gamma_p = 4 + r - 2s - 3t$$

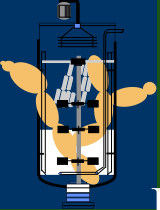


Szubsztrátra az égetési egyenlet:



Tehát az elektron egyenérték (pl.:  $\gamma_x$ ):

egy C-mólnyi (szénforrás...) elégetéséhez szükséges  
oxigén mólok négyszerese



Harrison élesztője:



$$\gamma_{\text{X}}=4+1,64-1,04-0,492=4,1$$

*Candida utilis*



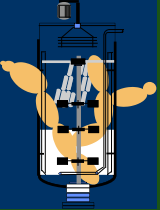
$$\gamma_{\text{X}}=4+1,82-0,94-0,51=4,37$$

„Átlag” baci



$$\gamma_{\text{X}}=4+1,58-0,566-0,585=4,42$$

$\gamma_{\text{X}}$  értéke jó közelítéssel *gyakorlatilag* állandó,  
mikrobától és tenyésztési körülményektől függetlenül  $4,2 \pm 2$   
%



# FERMENTÁCIÓK SZTÖCHIOMETRIAI LEÍRÁSA

## ELEKTRON MÉRLEG EGYENLET:

BIM2  
2002

$$\gamma_s + b(-4) = y_c \gamma_x + z\gamma_p \quad +4b; /\gamma_s$$

$$\frac{4b}{\gamma_s} + \frac{y_c \gamma_x}{\gamma_s} + \frac{z\gamma_p}{\gamma_s} = 1$$

$$\varepsilon + \eta + \xi = 1$$

A szubsztrátban levő hozzáférhető elektronok

$4b/\gamma_s = \varepsilon$  -od része az oxigénre,

$y_c \gamma_x / \gamma_s = \eta$ -ad része az új sejttömegre és

$\frac{z\gamma_p}{\gamma_s} = \xi$ -ed része a termék(ek)-re

tevődik át a fermentáció során.

14 paraméter

8 ismert

4+1 egyenlet

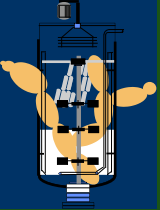
Energiát

képvisele

k, S-

>Term.ox

Az  $\varepsilon$ ,  $\eta$  és  $\xi$  hatásfok jellegű mennyiségek, az elektronok megoszlására utalnak.



## HŐMÉRLEG

Különböző szerves vegyületek moláris égéshője közel arányos azzal az oxigén mennyiséggel, amely az adott vegyület elégetéséhez szükséges.

Az átlagérték (becslés) bármely szerves anyagra:  $Q_0=112,6 \text{ KJ/g-ekvivalens,}$

(ld. Köv. tábl.)

1 g-ekvivalens elektronnak oxigén által történő felyétele (az égés folyamata) során ennyi hő szabadul fel.

Sejt égéshő

### HŐMÉRLEG ÉGYENLET

$$Q_{0,s} \gamma_s + Q_{0,ox} b(-4) = Q_{0,x} y_c \gamma_x + Q_{0,p} z \gamma_p$$

$$Q_{0,s} = Q_{0,x} = Q_{0,x} = Q_{0,p} = Q_0$$

$$\varepsilon + \eta + \xi = 1$$

termék égéshő

Szubsztrát égéshő

=entalpia mérleg

Aerob Metabolikus hőtermelés

Anaerob:

$$Y_H = Y_{\text{kcal}} = \frac{\Delta x}{-\Delta H_c \Delta x + \Delta H_c \Delta S} = \frac{\Delta x}{\Delta O}$$

# Kísérletes bizonyíték: légzés ~ hőterm.

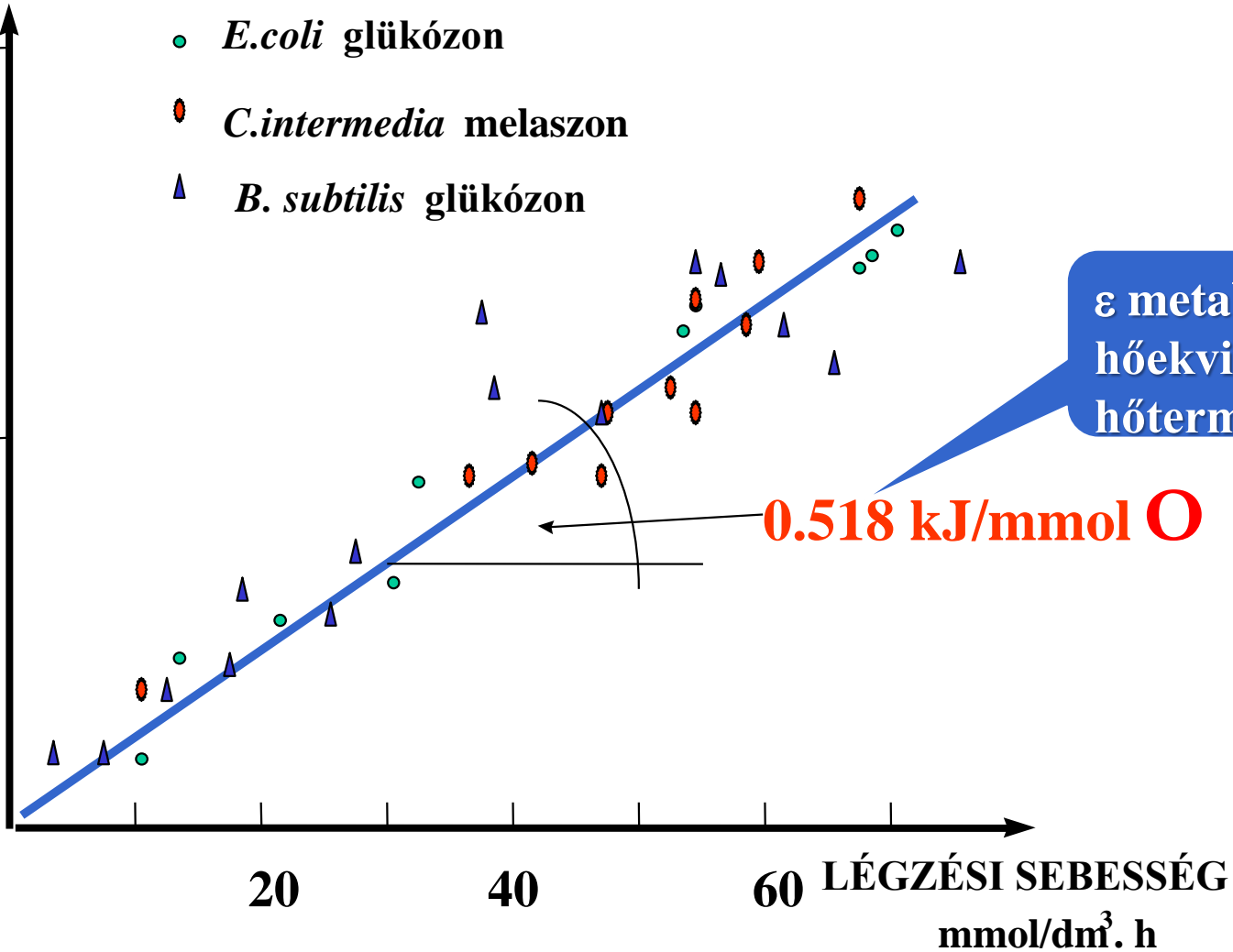
## HŐTERMELÉS

$\text{kJ/dm}^3 \cdot \text{h}$

50

- *E.coli* glükózon
- *C.intermedia* melaszon
- ▲ *B.subtilis* glükózon

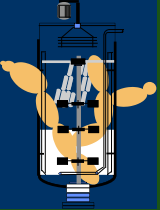
25



**ε metabolikus  
hőekvivalens=  
hőtermelés**

**0.518 kJ/mmol O**

LÉGZÉSI SEBESSÉG  
 $\text{mmol/dm}^3 \cdot \text{h}$



## HOZAMOK

## SEJTHOZAM

C-mol hozam

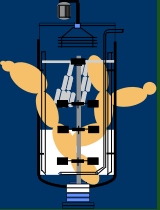
$$y_c = \frac{\text{g - atom képződött sejt szén}}{\text{g - atom fogyott szubsztrát szén}}$$

$$Y_{X/S} = \frac{\text{g sejt}}{\text{g szubsztrát}} = \frac{y_c (12 + p + 16n + 14q)}{(1 - R)} \frac{1}{(12 + m + 16l)}$$

Vagy egyszerűbben:

$$Y_{X/S} = y_c \frac{12}{\alpha_2} \frac{\alpha_1}{12} = y_c \frac{\alpha_1}{\alpha_2}$$

 $Mw_x$   
 $Mw_s$

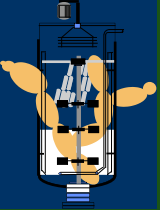


termék

$$Z = \frac{\text{g atom képződött termék szén}}{\text{g atom fogyott szubsztrát szén}}$$

$$Y_{P/S} = \frac{\text{g termék}}{\text{g szubsztrát}} = \frac{z(12 + r + 16s + 14t)}{(12 + m + 16l)}$$





## OXIGÉN

$$Y_O^c = \frac{y_c}{b}$$

$$Y_O = \frac{y_c(12 + p + 16n + 14q)}{(1 - R)} \frac{1}{32b}$$

v.

$$Y_O = \frac{y_c 12}{\alpha_2} \frac{1}{32b}$$

g/g O<sub>2</sub>

$$Y_O = \frac{y_c 12}{\alpha_2} \frac{4}{32(\gamma_s - y_c \gamma_x - z \gamma_p)}$$

$$b = \frac{1}{4}(\gamma_s - y_c \gamma_x - z \gamma_p)$$

Elektron egyenértékű

$$Y_O = \frac{3}{2\alpha_2 \gamma_x} \frac{y_c}{\frac{\gamma_s - z \gamma_p}{\gamma_x} - y_c}$$

Ha nincs termék képzés v. <5%: ~termék, elhanyagolható

$$Y_O = \frac{3}{2\alpha_2\gamma_x} \frac{y_c}{\frac{\gamma_s - Z\gamma_p}{\gamma_x} y_c}$$

$$Y_O \cong \frac{3}{2\alpha_2\gamma_x} \frac{y_c}{\frac{\gamma_s}{\gamma_x} - y_c}$$

Nem lehet  
0 v. negatív

Lehet zéró

$$\eta = y_c \frac{\gamma_x}{\gamma_s} \Rightarrow \frac{\gamma_s}{\gamma_x} = \frac{y_c}{\eta}$$

$\gamma_x \cong 4,2$  és

$\alpha_2 \cong 0,46-0,5$  állandók

$$Y_O = 0,777 \frac{\eta}{1-\eta}$$

Mikrobára  
vonatkozó  
entalpiahozam

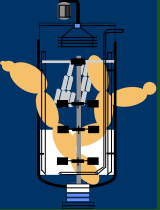
$\eta < 0,7$  általában



$$0,777 \cdot \frac{0,7}{0,3} = 1,8$$

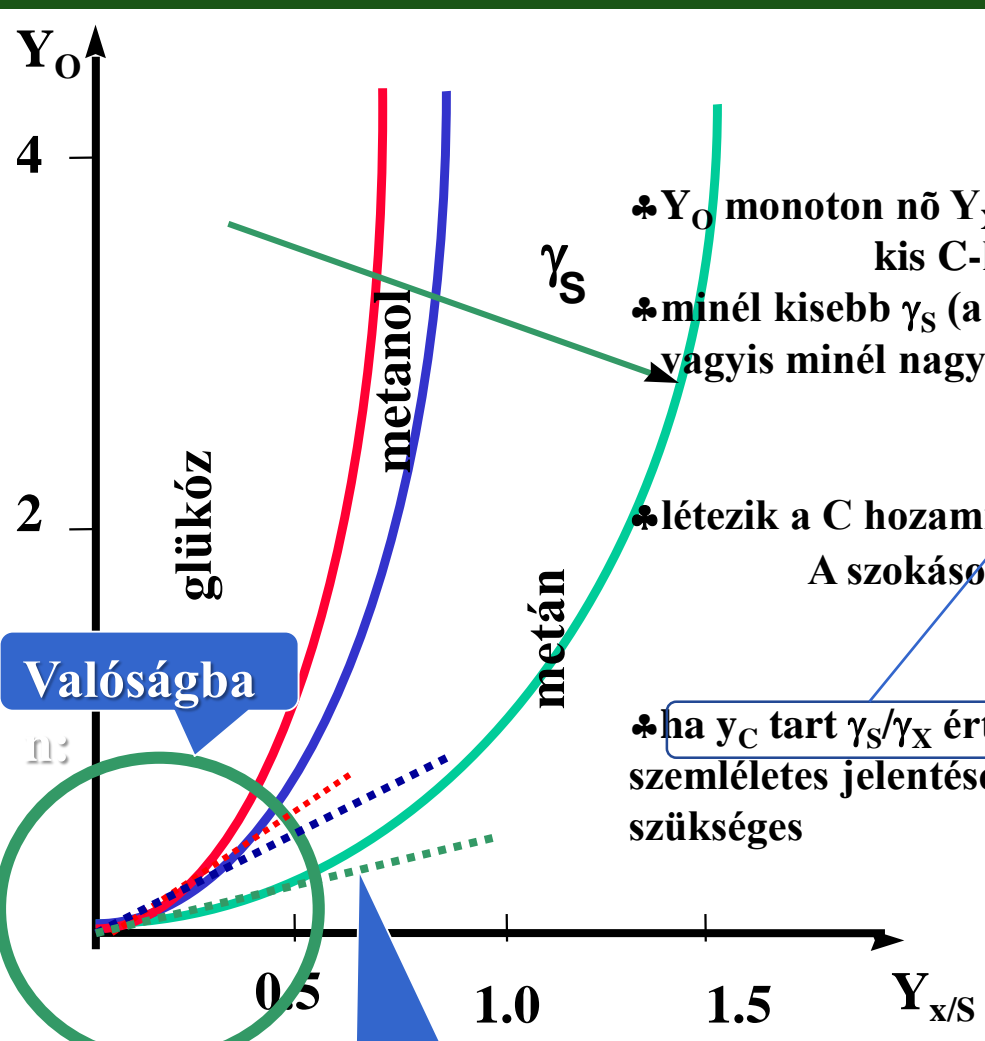
Ennél nem valószínű nagyobb  
oxigén hozam!!!

A S-hő legalább 30%-a metabolikus hő ( $\epsilon$ ) formájában „elvész”



# FERMENTÁCIÓK SZTÖCHIOMETRIAI LEÍRÁSA

$$Y_O \cong \frac{3}{2\alpha_2\gamma_x} \frac{y_c}{\frac{\gamma_s}{\gamma_x} - y_c}$$



Valóságba

Lineáris

- ♣  $Y_O$  monoton nő  $Y_{X/S}$  növekedésével  
kis C-hozamoknál közel lineáris a kapcsolat
- ♣ minél kisebb  $\gamma_s$  (a szubsztrát elektron-egyenértéke, redukciós foka),  
vagyis minél nagyobb az oxigéntartalma, annál meredekebben  
függ  $Y_O$  az  $Y_{X/S}$ -től


♣ létezik a C hozamnak elméleti el nem érhető maximuma.  
A szokásos  $Y_{X/S}$  hozamra ez a tartomány

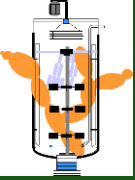
$$0 < Y_{X/S} < \frac{\gamma_s \alpha_1}{\gamma_x \alpha_2}, \text{ ha } \frac{\gamma_s}{\gamma_x} < 1 \text{ és } 0 < Y_{X/S} < \frac{\alpha_1}{\alpha_2} \text{ ha } \frac{\gamma_s}{\gamma_x} > 1$$

- ♣ ha  $y_c$  tart  $\gamma_s/\gamma_x$  értékhez, akkor  $Y_O$  tart a végtelenhez, aminek szemléletes jelentése az, hogy sejtermeléshez egyre kevesebb oxigén szükséges

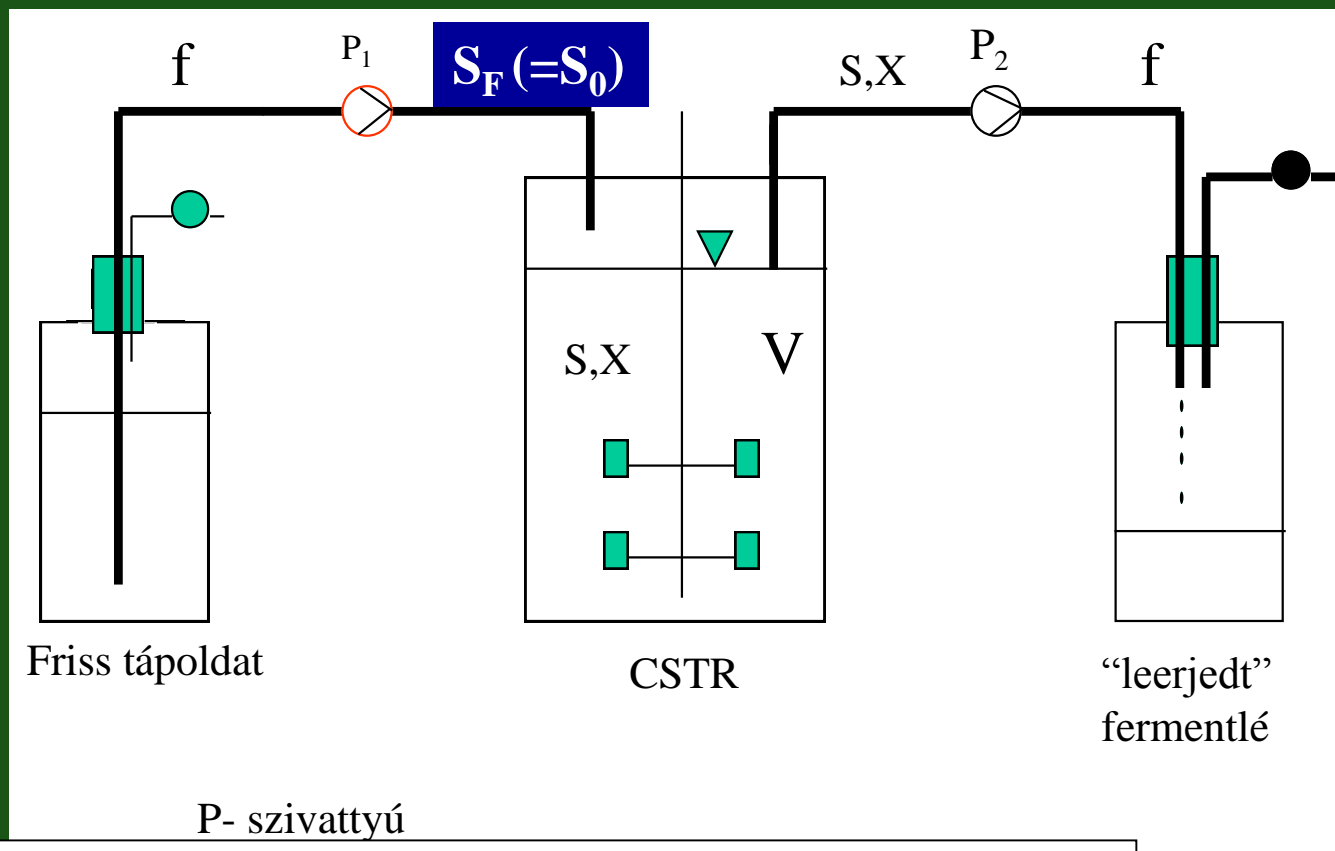
termodinamikailag lehetséges  
(gyakorlatilag el nem érhető)  
maximális C-hozam.

# 3B) Fermentációs technikák

1. Szakaszos (Batch)
  2. Folytonos (Chemostat)
  3. Félfolytonos (Semi conti v. repeated batch)
  4. Rátáplálásos (Fed batch)
  5. Sejtviisszatartásos (Cell recycle)
- 



# Ideális(=Tökéletes) 2. FOLYTONOS FERMENTÁCIÓ

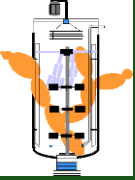


$$V \frac{dx}{dt} = V \left( \frac{dx}{dt} \right)_{\text{növekedés}} - f \cdot x$$

$$V \frac{dS_i}{dt} = fS_{i,F} - fS_i - \frac{V}{Y_{x/S_i}} \left( \frac{dx}{dt} \right)_{\text{növekedés}}$$

$$\frac{f}{V} = D$$

Hígítási sebesség



## 2. FOLYTONOS FERMENTÁCIÓ

BIM SB  
2002

$$\frac{f}{V} = D$$

$\text{m}^3/\text{h}$

$\text{h}^{-1}$

Hígítási sebesség  
Dilution rate

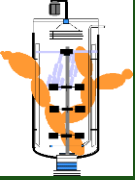
$\text{m}^3$

~~Ráta, arány~~

$$\frac{1}{D} = \bar{t}$$

**h**

Átlagos tartózkodási idő  
Mean residence time



Egy limitáló szubsztrát esetében ( ha a MONOD modell érvényes):

$$\frac{dx}{dt} = \mu x - Dx = (\mu - D)x = \left( \mu_{\max} \frac{S}{K_S + S} - D \right) x$$

$$\frac{dS}{dt} = D(S_F - S) - \frac{\mu x}{Y}$$

Az állandósult állapot  
Szükséges és elégséges  
feltétele

$$\frac{dx}{dt} = 0 \quad \frac{dS}{dt} = 0$$

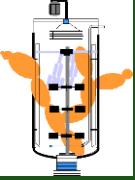
$$\mu = D$$

$$D = \mu_{\max} \frac{S}{K_S + S} \text{ illetve } \bar{S} = \frac{K_S D}{\mu_{\max} - D}$$

**KEMOSZTÁT**

$$D(S_F - \bar{S}) = \frac{\mu x}{Y}$$

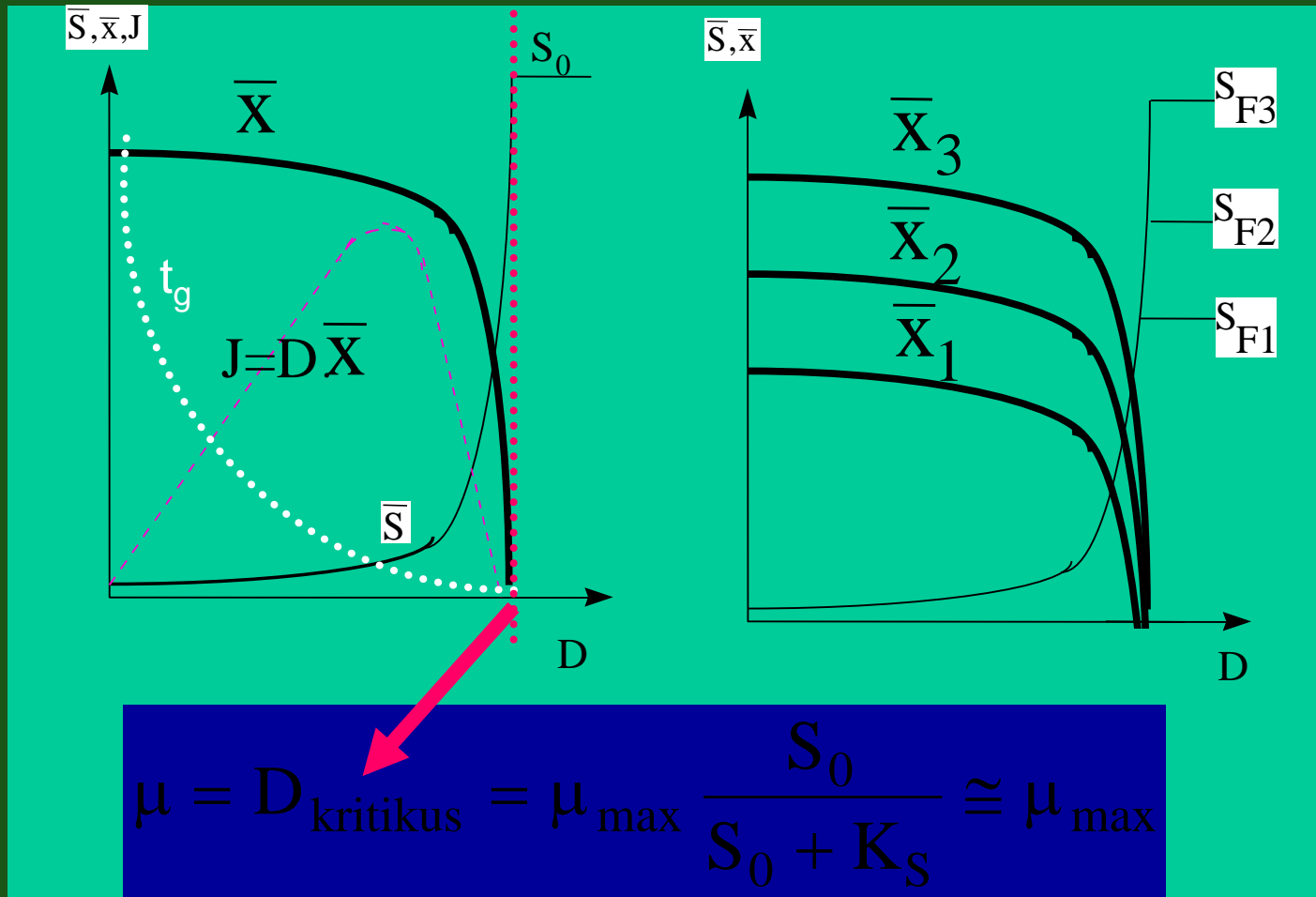
$$\bar{x} = Y(S_F - \bar{S}) = Y \left( S_F - \frac{K_S D}{\mu_{\max} - D} \right)$$



## 2. FOLYTONOS FERMENTÁCIÓ

BIM SB  
2002

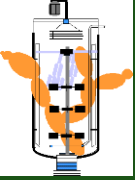
Herbert et al (1956):



***a kemosztát rendszer mindig szubsztrát limitben működik***

KORLÁTOZOTTAN KIEGYENSÚLYOZOTT NÖVEKEDÉS  
(a hanyatló fázisnak felel meg!!!)





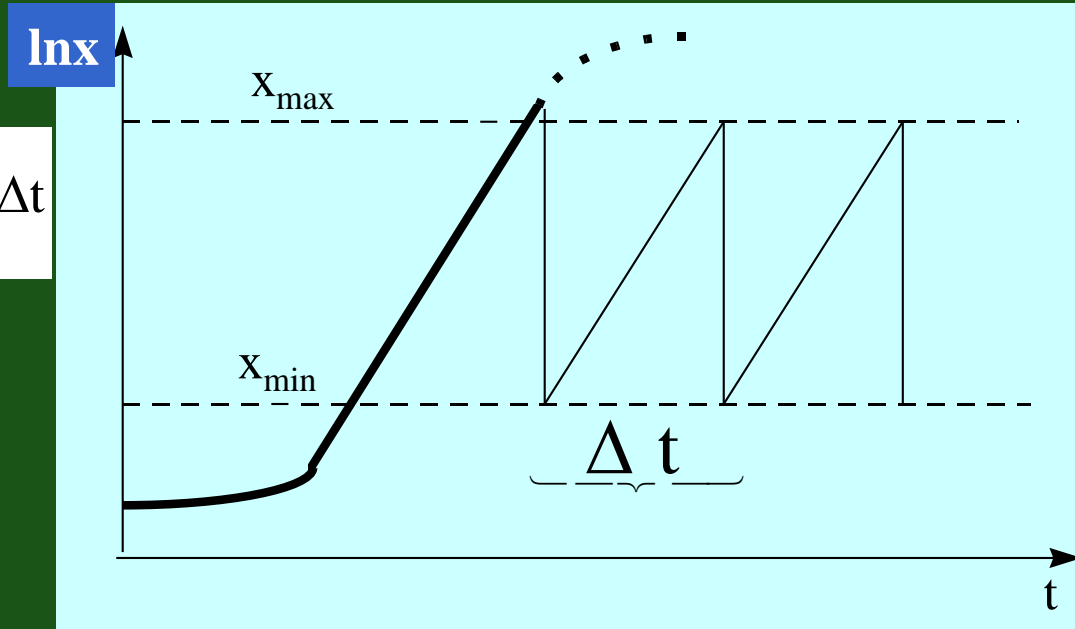
## 3. Félfolytonos fermentáció

$$X_{\max} = X_{\min} e^{\mu \Delta t} \quad \text{vagy} \quad \ln \frac{X_{\max}}{X_{\min}} = \mu \Delta t$$

$$D = \frac{\alpha V}{\Delta t} \frac{1}{V} = \frac{\alpha}{\Delta t} = \frac{\alpha \mu_{\max}}{\ln \frac{X_{\max}}{X_{\min}}}$$

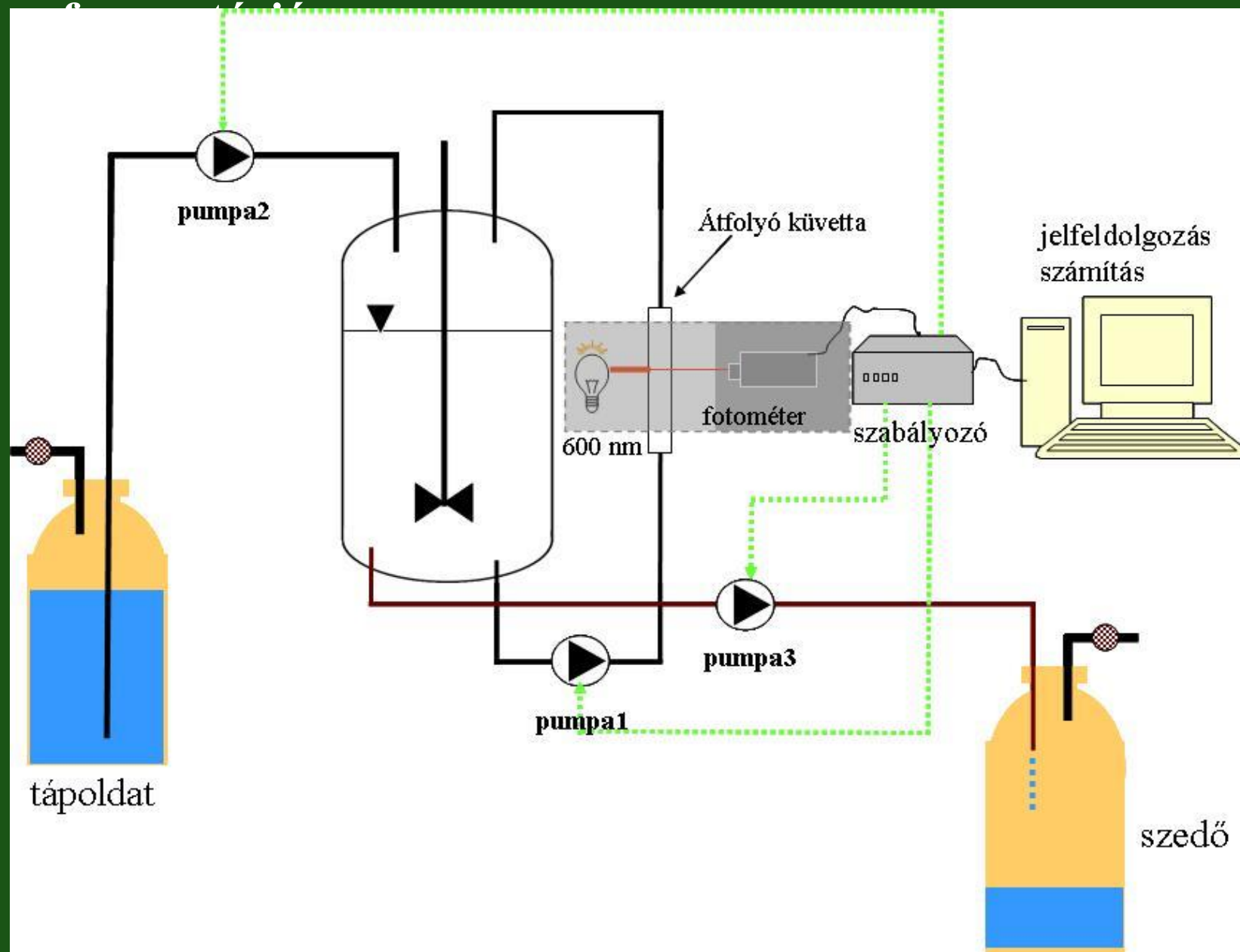
Félfolytonos r. produktivitása

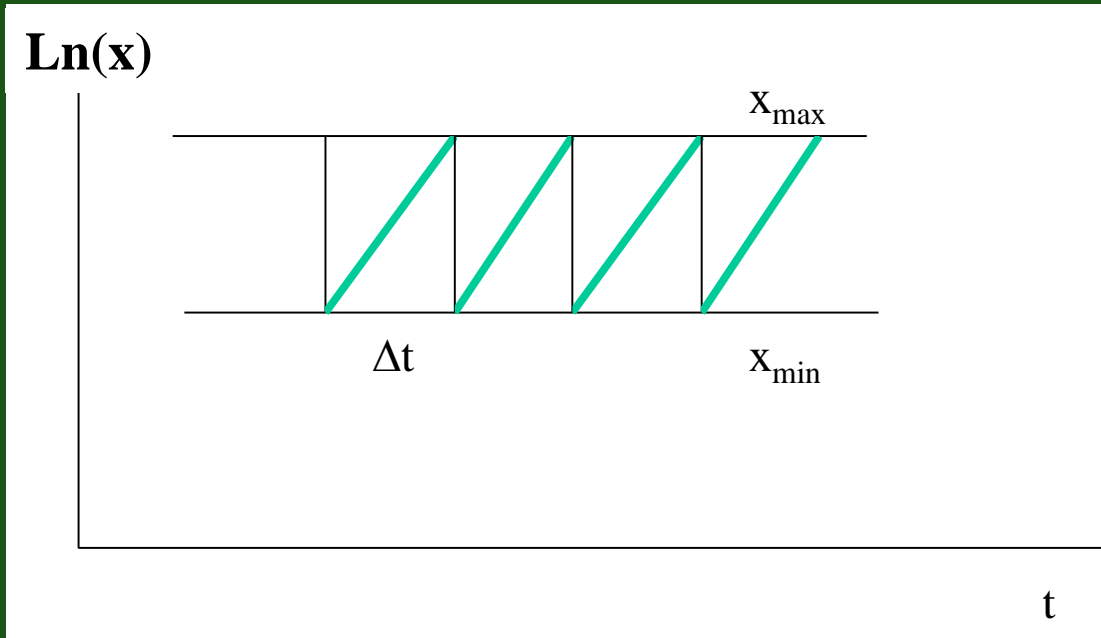
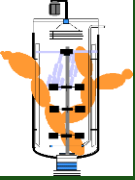
$$J = D \cdot X = \frac{\alpha \mu_{\max}}{\ln \frac{X_{\max}}{X_{\min}}} X_{\max}$$

 $\alpha \cdot V$  térfogatot fejtünk le

3-5 ciklus, l.glükonsavfermentáció

### 3b. Turbidosztát elvű folytonos



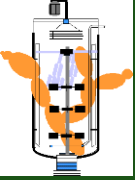


$$\frac{dx}{dt} \approx \frac{\Delta x}{\Delta t} = \frac{X_{\max} - X_{\min}}{\Delta t}$$

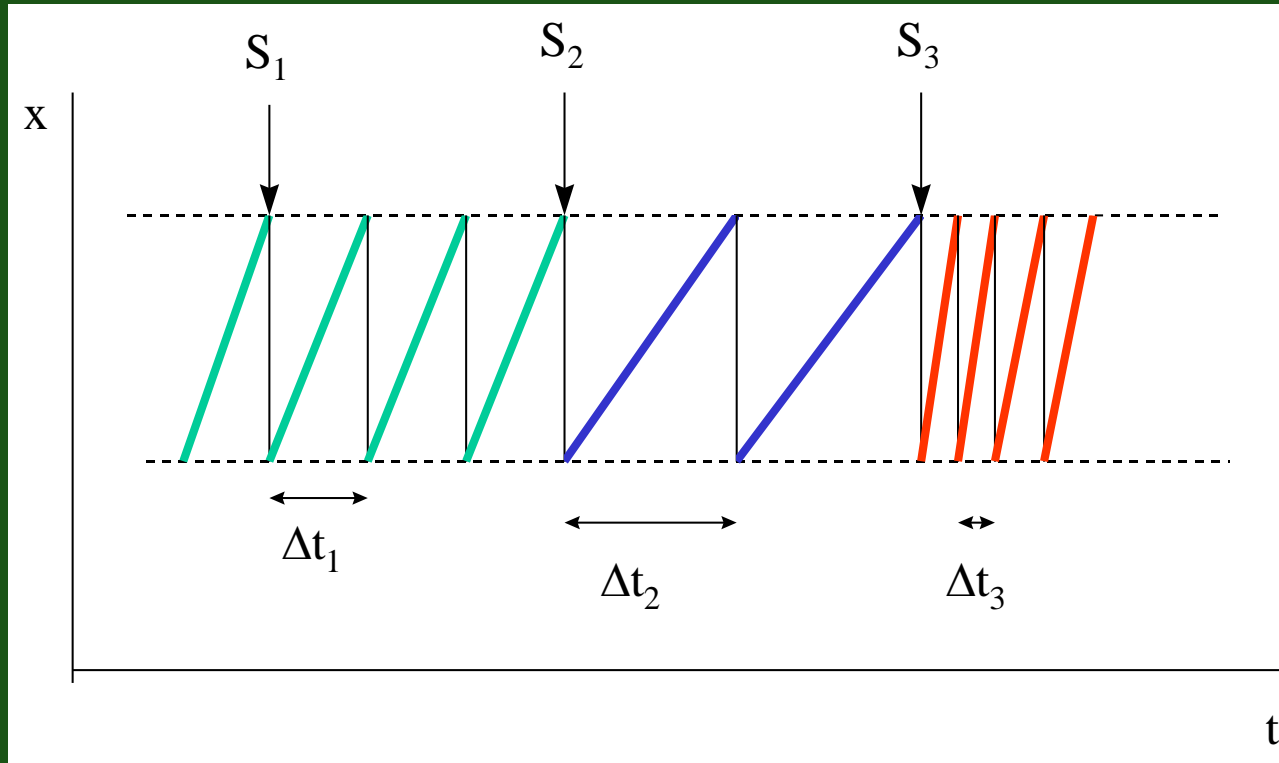
Átlag-  
gal oszt

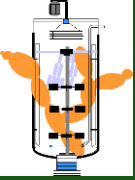
$\mu = \mu_{\max}$  IS LEHET !!!

$$\mu = \frac{1}{x} \frac{dx}{dt} \approx \frac{1}{x} \frac{\Delta x}{\Delta t} = \frac{2}{X_{\max} + X_{\min}} \frac{X_{\max} - X_{\min}}{\Delta t}$$



## FELHASZNÁLÁSA: KUTATÁS, OPTIMÁLÁS





# EGYÉB TENYÉSZTÉSI TECHNIKÁK

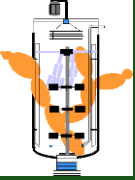
## 4. Rátáplálásos (fed batch) szakaszos fermentáció

A hanyatló fázis meghosszabbításaként értelmezhetjük a fed batch technikát, állandó, változó vagy periódikus módon friss tápanyago(ka)t adagolunk a rendszerbe, **elvétel nincs**.

- \*alacsony állandó szintű S koncentráció (élesztőfermentáció, glükóz represszió, Crabtree effektus),
- \*magas állandó S koncentráció (citromsav fermentáció)
- \*prekurzor folyamatos adagolása (penicillin: fenilecetsav, triptofán:indol)

**pH szabályozás!!**

Változó térfogat,  $f(t)$ : állandó, időfüggő, folytonos, periódikus



$$\frac{dV}{dt} = f(t)$$

VÁLTOZÓK

$$D(t) = \frac{f(t)}{V(t)}$$

$$x = \frac{X}{V}$$

Tört fg. Deriv.

$$\frac{dx}{dt} = \frac{V \frac{dX}{dt} - X \frac{dV}{dt}}{V^2}$$

$$\frac{dx}{dt} = \frac{1}{V} \mu(V \cdot x) - \frac{1}{V} D(V \cdot x) = (\mu - D)x$$

Kvázi állandósult állapot  $\mu = D$

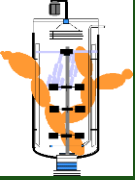
$$\frac{dS}{dt} = (S_{be} - S)D - \frac{1}{Y} \mu_{max} \frac{S}{K_S + S} x$$

$$\frac{dx}{dt} = \frac{1}{V} \frac{dX}{dt} - \frac{1}{V} D \cdot X$$

$$\frac{d(Vx)}{dt} = \mu(Vx)$$

$$\bar{S} = \frac{DK_S}{\mu_{max} - D}$$

$$\bar{x} = Y(S_{be} - \bar{S})$$



Állandó betáppal:

$$\frac{dV}{dt} = f \rightarrow \int_{V_0}^V dV = f \int_0^t dt \rightarrow V = V_0 + ft$$

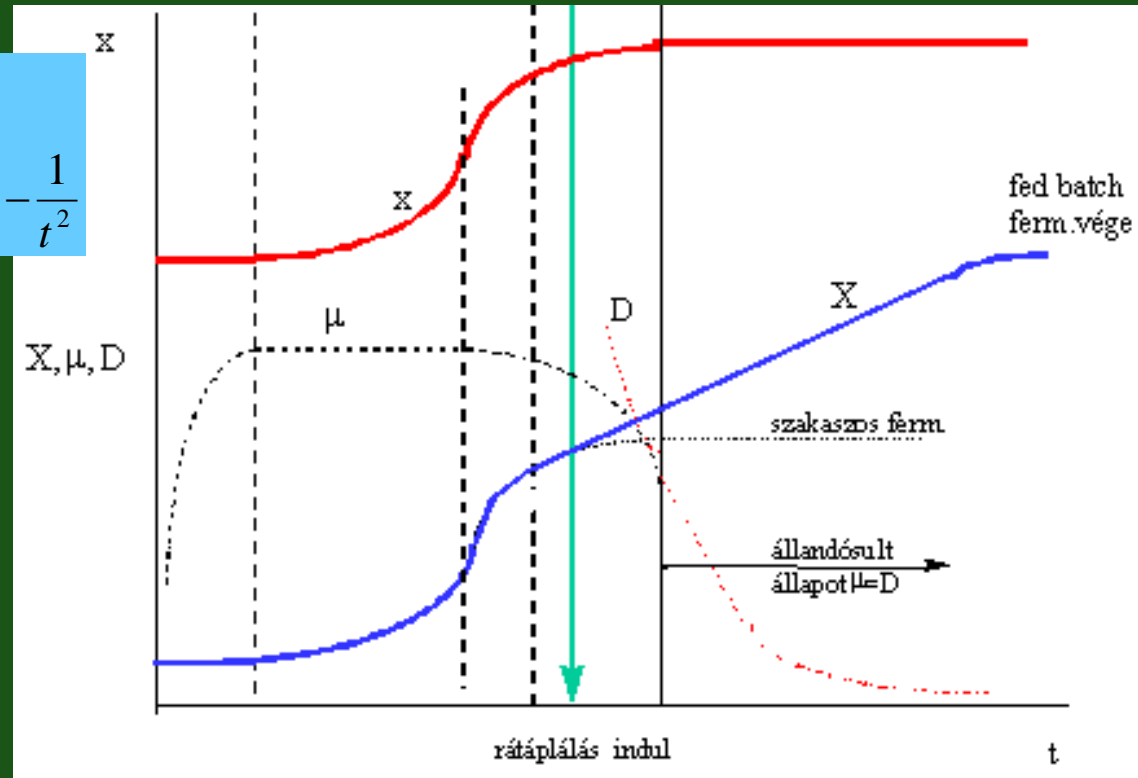
A teljes sejttömeg lineárisan nő

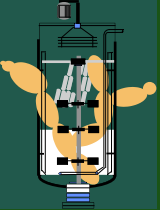
$$X = V\bar{X} = V_0\bar{X} + f\bar{X}t \cong x_0 + fYS_{be}t$$

$$\frac{d\mu}{dt} = \frac{dD}{dt} = \frac{d\left(\frac{f}{V_{fb} + f(t-t_{fb})}\right)}{dt} = -\frac{1}{t^2}$$

$$V_{fb} \cong 0,5-0,6 V_{total}$$

$$V_{vége} \cong 0,7-0,85 V_{total}$$



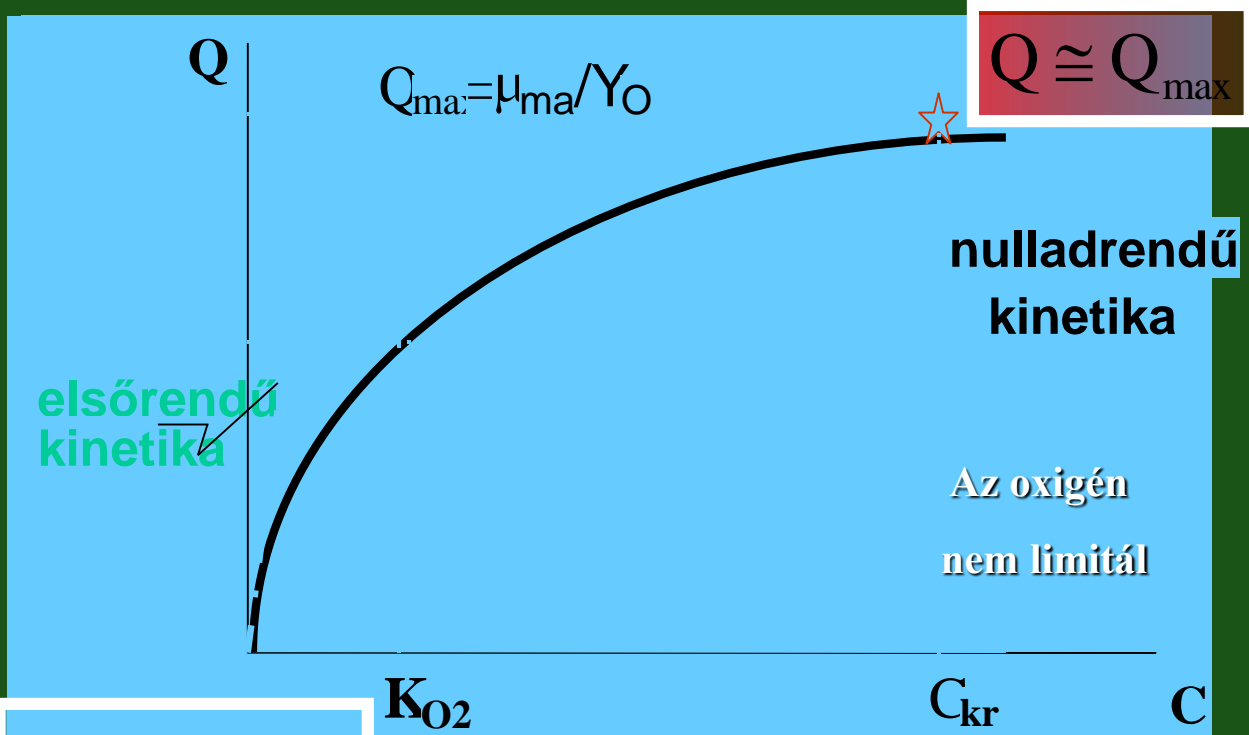


# 4A) Az oxigén szerepe , légzés, levegőztetés

Az oxigén is lehet limitáló szubsztrát

A mikrobák oxigénigényét két módon lehet megadni:

1. légzési sebesség =  $\frac{dc}{dt}$  [ mmol O<sub>2</sub>/ dm<sup>3</sup>.h ],  
[ kg O<sub>2</sub>/ m<sup>3</sup> .h ]



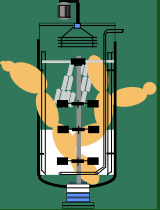
2. fajlagos légzési sebesség

$Q = \frac{1}{x} \frac{dc}{dt}$  [ h<sup>-1</sup> ]

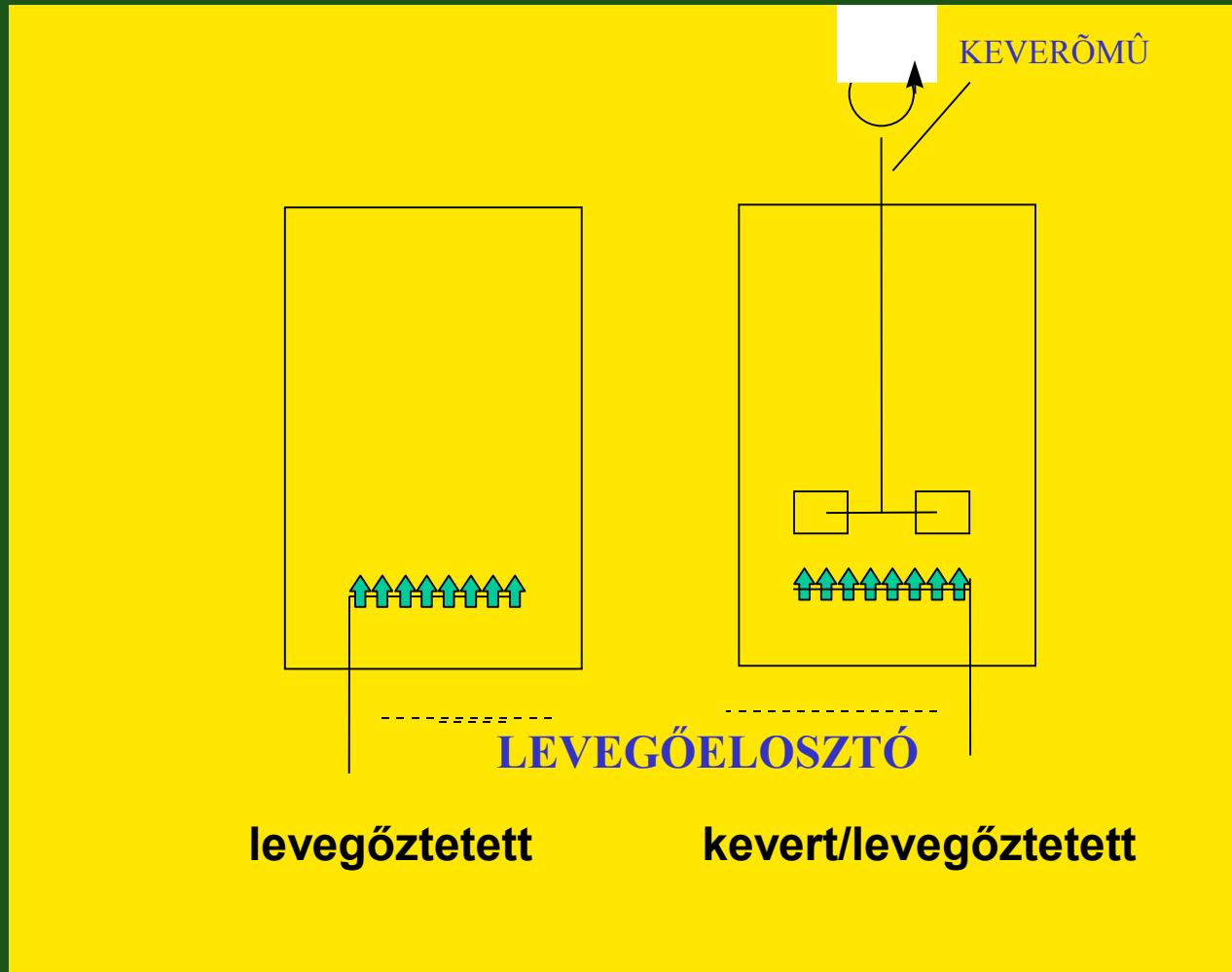
$Q \cong Q_{max} \frac{c}{K_{O_2}}$

KRITIKUS OXIGÉN KONCENTRÁCIÓ  
0,1-1 mg/dm<sup>3</sup>





## A levegőztetés technikai megvalósítása



## Oxigén átadás buborékból

1. A gázbuborék főtömegéből diffúzió a gáz/folyadék határfelületre.  $1/k_g$  ellenállás  $k_g$  "vezetőképesség,"

(anyagátadási tényező)

2. diffúzió a  $\delta_l$  vastagságú – a gázbuborékot burkoló – stagnáló folyadékfilmen át. Ellenállása  $1/k_l$ , vezetőképessége  $k_l$  anyagátadási együttható.

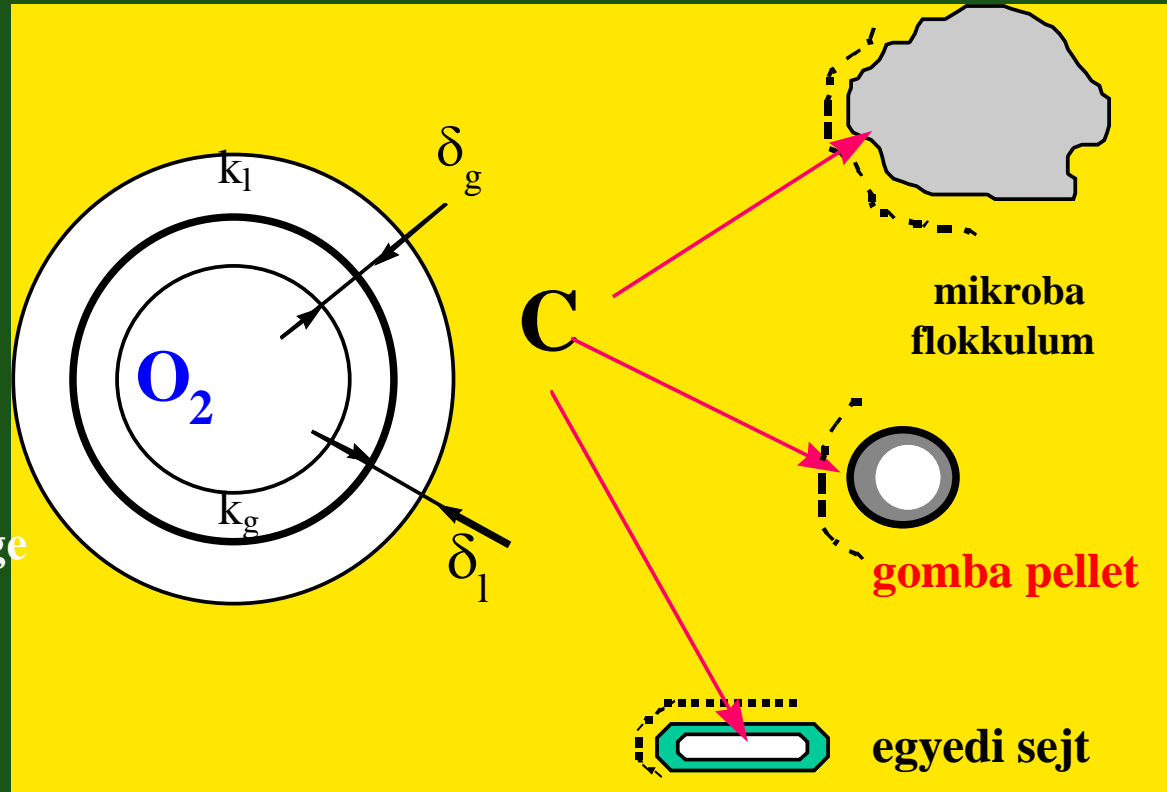
3. Folyadék főtömege szintén ellenállást képvisel. Konvekció, de...

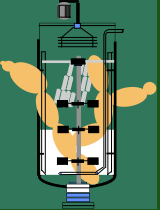
4. Mikrobákat körülvevő folyadékfilm.

*Oxigén felvétel* mechanizmusa, egy folyadék filmen keresztül történő diffúzióval kezdődik, majd

5. folytatódik a mikroba vagy mikrobatömeg (flokulum) vagy mikroba telep (pellet) belsejébe történő diffúzióval oxigén transzporttal.

6. Ellenállásként tekinthetjük az oxigén hasznosulás "reakció ellenállását" is: a mikroba légzése is időben bizonyos sebességgel jellemezhető folyamat.





$$\frac{dC}{dt} = K_L a (C^* - C)$$

$K_L$  - az eredő folyadékoldali tömegátadási tényező [ $\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$ ]

$a$  - térfogategységre jutó anyagátadási felület [ $\text{cm}^2 \cdot \text{cm}^{-3} = \text{cm}^{-1}$ ]

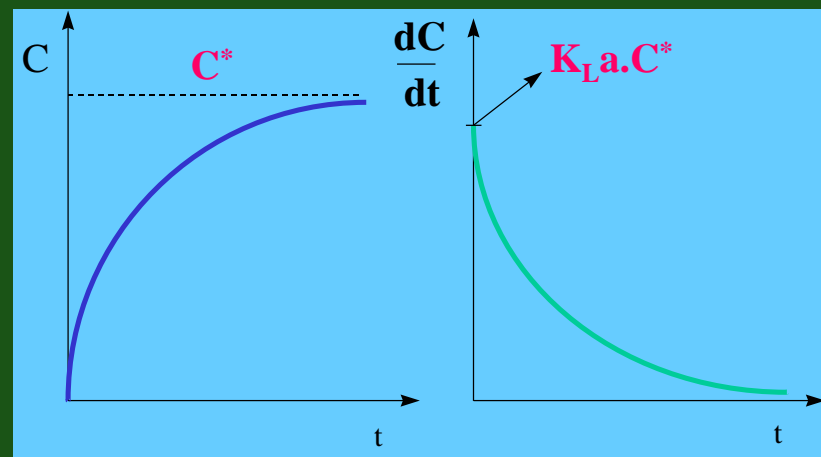
$K_L a$  - eredő folyadékoldali (térfogati)oxigénabszorpciós együttható [ $\text{s}^{-1}$ ]  
( $\text{h}^{-1}$ ).

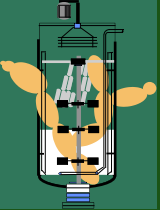
$C^*$  - telítési oxigén koncentráció ( $\text{mg}/\text{dm}^3$ )

$C$  - az aktuális oldott oxigén koncentráció ( $\text{mg}/\text{dm}^3$ )

$$\int_0^C \frac{dC}{C^* - C} = \int_0^C -d \ln(C^* - C) = \int_0^t K_L a \cdot dt$$

$$C = C^* \left( 1 - e^{-K_L a \cdot t} \right)$$





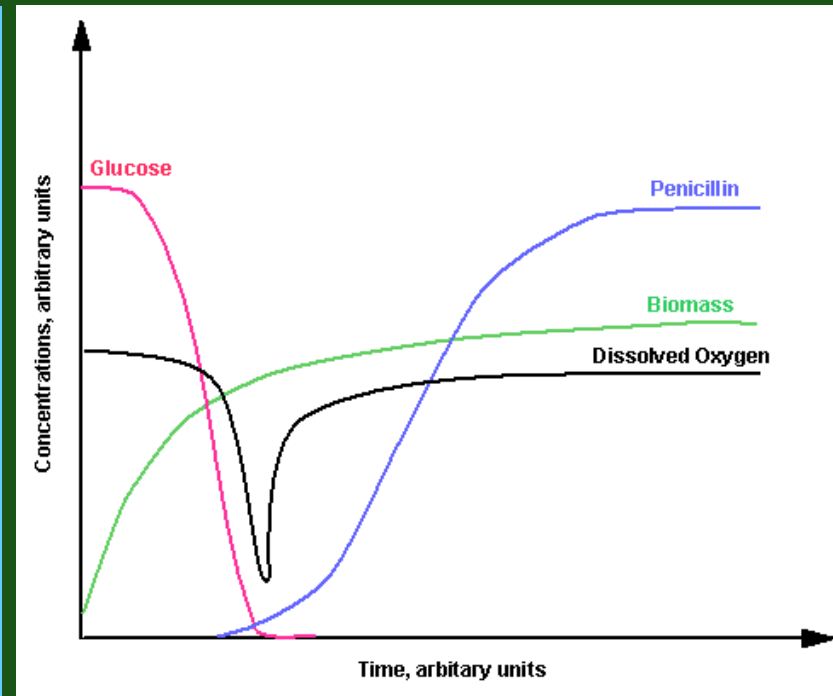
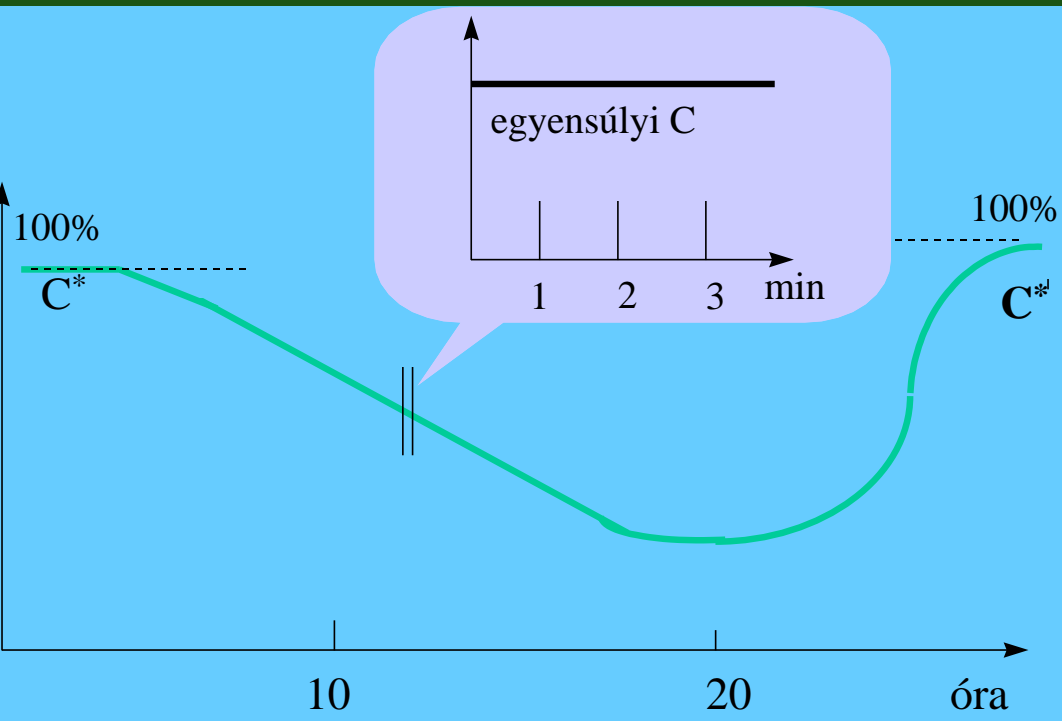
OLDÓDÁSI SEBESSÉG

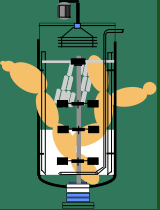
FOGYASZTÁSI SEBESSÉG

BIM2  
2002

$$\frac{dC}{dt} = K_L a (C^* - C) - xQ$$

mindíg  $\frac{dC}{dt} = 0$  és  $K_L a (C^* - C) = xQ$





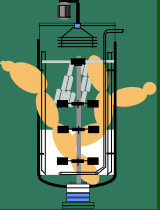
$$\frac{dC}{dt} = K_L a (C^* - C) - xQ$$

Mitől függ és hogyan a telítési oxigén koncentráció,  $C^*$  ?

Mitől függ és hogyan a  $K_L$  ?

Mitől függ és hogyan az  $a$  ?

Mitől függ és hogyan a  $K_L a$  ?



A telítési oxigén koncentráció függése a tenyésztési körülményektől  
1. PARCIÁLIS NYOMÁS - Henry törvény :

$$C^* = \frac{1}{H} p_{O_2}$$

2. HŐMÉRSÉKLET : Cl-CI

$$\frac{d \ln H}{d\left(\frac{1}{T}\right)} = \frac{\Delta G}{R}$$

Cl-CI egyenlet közelítő megoldása

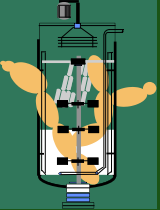
$$C^* \cong \frac{A}{B + t}$$

3. TÁPOLDAT ÖSSZETÉTELÉTŐL VALÓ FÜGGÉS

$$\lg \frac{C_0^*}{C^*} = \sum_i H_i I_i$$

$$I_i = 0,5 c_i z_i^2$$

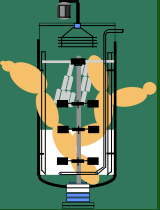
$$\lg \frac{C_o^*}{C_{szerv}^*} = k C_{szerv}$$



# MIVEL NÖVELHETŐ $C^*$ ÉRTÉKE?

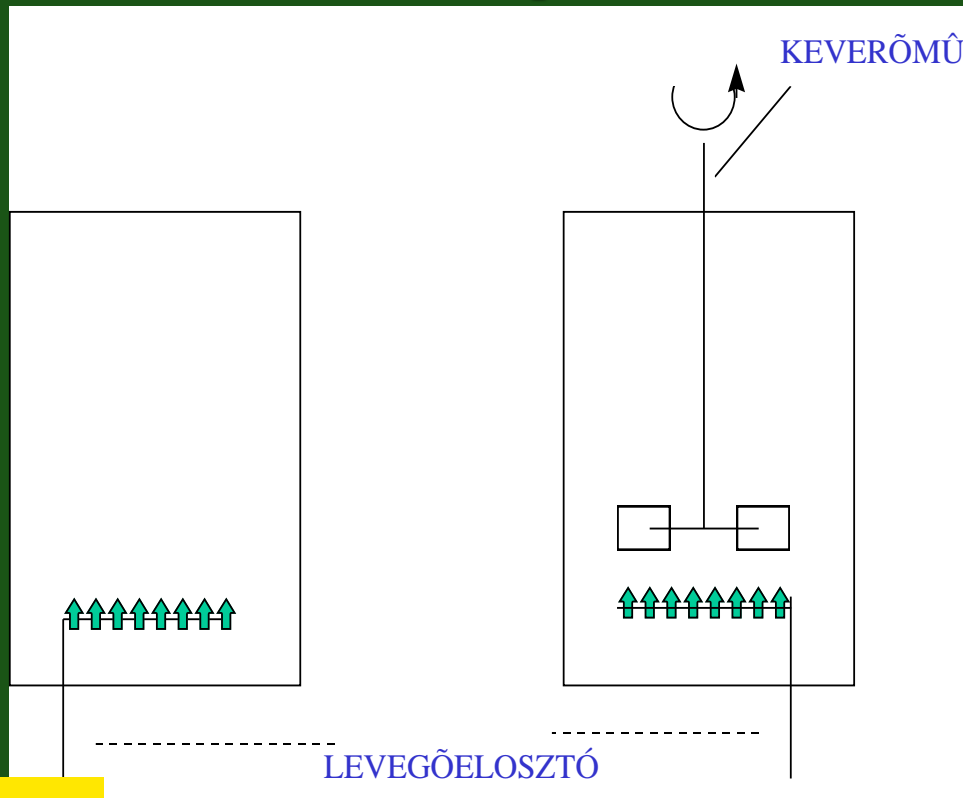


~~HŐMÉRSÉKLET  
TÁPOLDATÖSSZETÉTEL~~

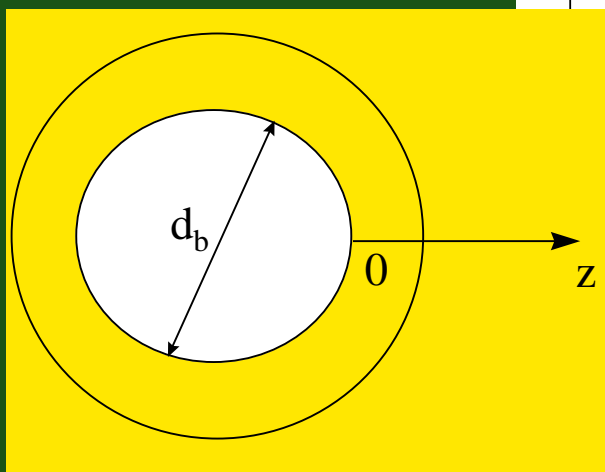


# MIVEL NÖVELHETŐ $k_L$ ÉRTÉKE?

Nem kevert reaktorok



Kevert reaktorok



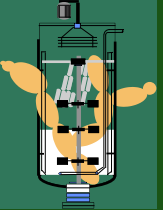
$$\frac{dC}{dt} = -D_{O_2} \left( \frac{\partial C}{\partial z} \right)_{z=0}$$

Fick-törvény a diffúzióra

$$dC/dt = k_L (C^* - C).$$

Oxigén fluxus  
(egységnyi felületre  
jutó áttad seb.)





# MIVEL NÖVELHETŐ $k_L$ ÉRTÉKE?

$$\frac{dC}{dt} = -D_{O_2} \left( \frac{\partial C}{\partial z} \right)_{z=0}$$

$$dC/dt = k_L (C^* - C).$$

„megoldhatatlan” diff.

Egy.

$$k_L = -\frac{1}{C^* - C} D_{O_2} \left( \frac{\partial C}{\partial z} \right)_{z=0}$$

Megoldás közelítéséhez  
dimenziómentes forma:

$$\bar{C} = \frac{C}{C^*} \quad \text{és} \quad \bar{z} = \frac{z}{d_b}$$

$d_b$  buborék átmérő

dimenziómentes  
tömegátadási koefficiens  
Sherwood-szám

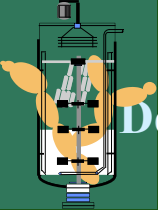
$$Sh = \frac{k_L d_b}{D_{O_2}} = -\frac{1}{1 - \bar{C}} \left( \frac{\partial \bar{C}}{\partial \bar{z}} \right)_{\bar{z}=0}$$

Megoldás alakja:

$$\bar{C} = f(\bar{z}, Sh, Sc, Gr)$$

$$Sh = g(Sc, Gr)$$





# MIVEL NÖVELHETŐ $k_1$ ÉRTÉKE?

BIM2

Definíció, értelmezés

Általános  
összefüggés

Oxigénátadáshoz  
használt alak

2002

## REYNOLDS-SZÁM

$$Re = \frac{\text{tehetetlenségi erők}}{\text{belső súrlódási (viszkózus) erők}} = \frac{d_b v \rho_1}{\mu_1}$$

## PECLET-SZÁM (=Bs)

$$Pe = \frac{\text{konvektív komponenesáram}}{\text{konduktív komponensáram}} = \frac{d_b v_b}{D_{O_2}}$$

## SCHMIDT-SZÁM

$$Sc = \frac{\text{momentum diffuzivitás}}{\text{tömeg diffuzivitás}} = \frac{\mu}{\rho D} = \frac{\mu_1}{\rho_1 D_{O_2}}$$

## FROUDE-SZÁM

$$Fr = \frac{\text{centrifugális erő}}{\text{gravitációs erő}} = \frac{v^2}{gL}$$

## GRASHOF-SZÁM

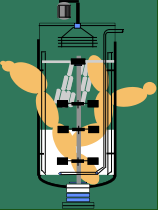
(Archimédesz-szám)

$$Gr = \frac{\text{felhajtóerő}}{\text{belső súrlódási erő}} = \frac{d^3 \rho g \Delta \rho}{\mu^2} = \frac{d_b^3 \rho_1 g (\rho_1 - \rho_g)}{\mu_1^2}$$

## SHERWOOD-SZÁM

(dimenziómentes  
anyagátadási tényező)

$$Sh = \frac{\text{buborékátmérő}}{\text{filmátmérő}} = \frac{kd}{D} = \frac{k_1 d_b}{D_{O_2}}$$



2. CALDERBANK és MOO-YOUNG A legtöbb laboratóriumi és ipari levegőztetett reaktorban a buborékok csoportokban, fürtökben mozognak fel vagy/és le,  
a buborékok egymással is **kölcsönhatásban** vannak (hatnak egymás mozgására.  
**((egyenként, egymástól függetlenül felszálló buborékok esete a valóságban ritka))**

$$d_b < 2,5 \text{ mm}$$

$$Sh = \frac{k_L d_b}{D_{O_2}} = 0,31 Gr^{\frac{1}{3}} Sc^{\frac{1}{3}}$$

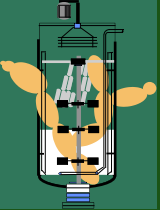
hidrofil anyagok  
kicsiny kyukak  
(szinterezett, buborékkolonnák)

$$d_b > 2,5 \text{ mm}$$

$$Sh = \frac{k_L d_b}{D_{O_2}} = 0,42 Gr^{\frac{1}{3}} Sc^{\frac{1}{2}}$$

tiszta víz  
szitatányér

Mi a minőségi különbség a kis és nagy buborékok között?



# MIVEL NÖVELHETŐ „a” ÉRTÉKE?

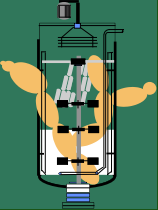
BIM2  
2002

$$\text{GÁZVISSZATARTÁS} = \text{Hold up} = \frac{\text{GÁZTÉRFOGAT}}{\text{ÖSSZTÉRFOGAT}}$$

$$a = H_0 \frac{6}{d_b}$$

→ Nagyobb felület, ha keverjük

↳ Hosszabb út ha keverjük



# MIVEL NÖVELHETŐ „a” ÉRTÉKE?

BIM2

2002

A keverés szerepe, funkciói:

-energiabevitel a folyadékba

MOZGATÁS  
HŐ

P/V

$K_L a$

-a levegőztető gáz diszpergálása a folyadékban

BUBORÉKKÉPZÉS, ANYAGÁTADÁS

-a gáz- és folyadékfázis elválasztása

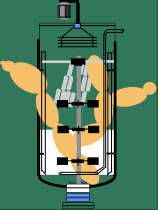
FORDÍTOTT A.ÁTADÁS

$\text{CO}_2$

-a fermentlé oldott és nem oldott komponenseinek jó elkeverése

ÁLTALÁNOS KEVEREDÉSI FUNKCIÓ

szubsztrátok, termékek...



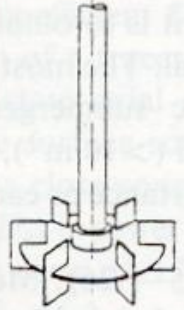





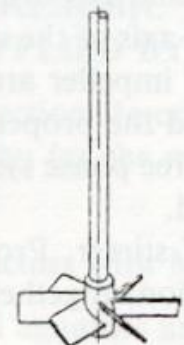

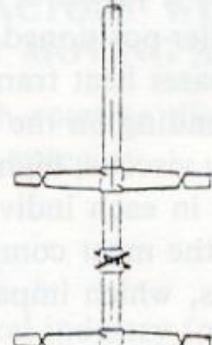
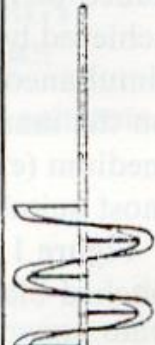
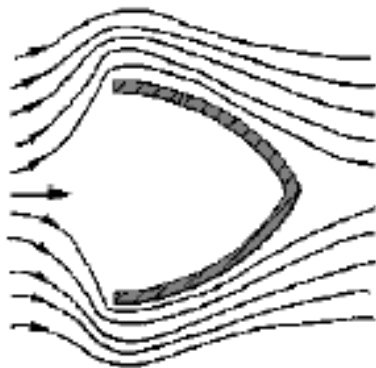
		Viscosity of liquid (Poise)					
		<5		5-50		50-500	
Main flow alignment	Tangential or Radial	 Flat-bladed disc turbine	 Impeller	 Cross paddle gate	 Gate	 Blade-stirrer	 Anchor
	Axial	 Pitched blade impeller	 Propeller		 MIG		 Helical ribbon impeller

Fig. 1.2. Common agitator types [1.15]

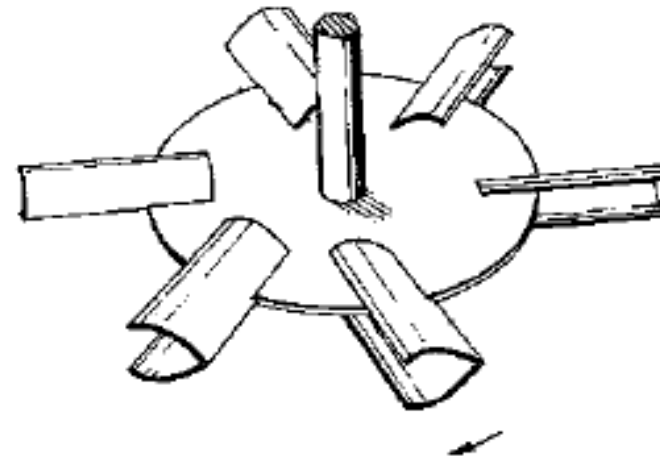
## Gas Dispersion Impellers: 1988-1993

---

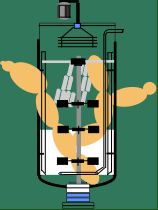
- ◆ Proprietary Scaba and ICI Impellers
  - Deeper concave blades
  - Sharp back edge of blade
  - With and without disks



US Patent 4,779,990 (1988)



US Patent 5,198,156 (1993)



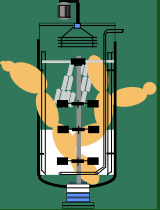
állandó geometriájú bioreaktorra

$$P = A' D_i^5 N^3 \rho \text{Re}^m \text{Fr}^n$$

teljesítményszám (Ne=Newton-szám vagy Eu=Euler-szám) :

$$N_P = \frac{P}{D_i^5 N^3 \rho} = A' \text{Re}^m \text{Fr}^n$$

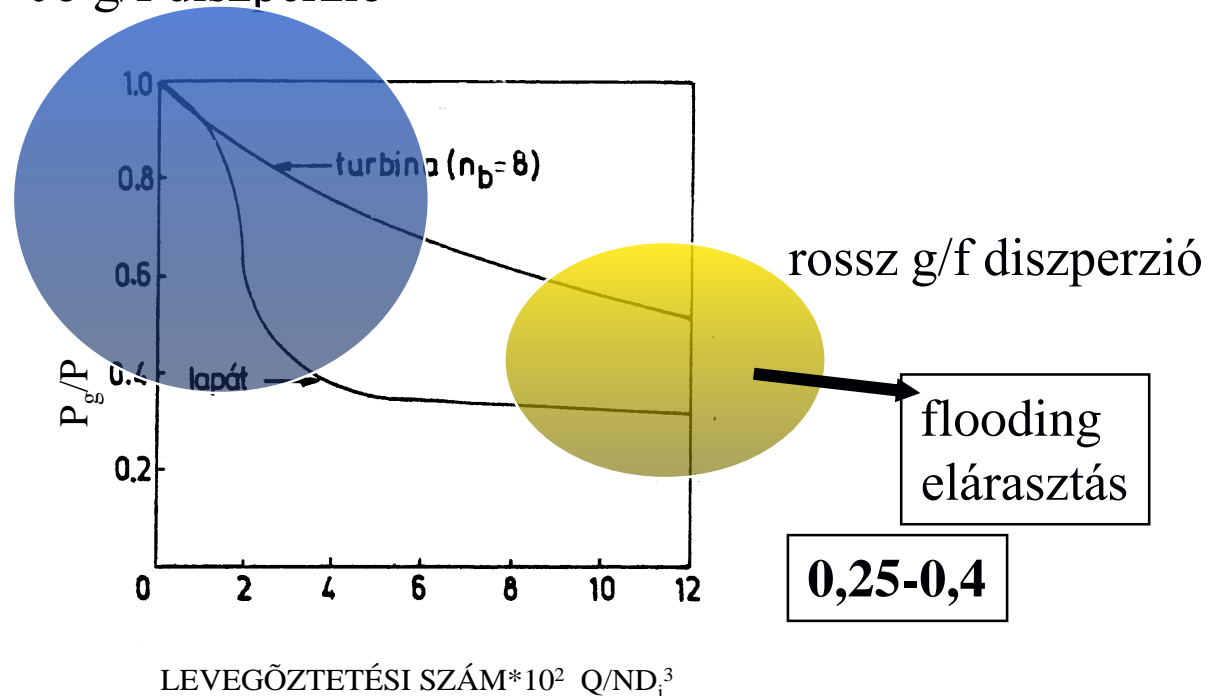




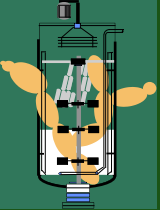
## LEVEGŐZTETÉSEL P csökken

$$Na = \frac{\text{látszólagos felületi (lineáris) légsebesség}}{\text{keverő kerületi sebessége}} = \frac{\frac{F \text{ m}^3 / \text{s}}{\frac{D_i^2 \pi}{4} \text{ m}^2}}{ND_i \pi \text{ m} / \text{s}} = \frac{F}{ND_i^3}$$

Jó g/f diszperzió



$$\frac{P_{gq}}{P} = f(Na)$$



$$K_L a \propto \left( \frac{P_g}{V} \right)^{0,4} v_s^{0,4} N^{0,5}$$

**labor fermentorokra**

$$K_L a \propto \left( \frac{P_g}{V} \right)^\alpha v_s^\beta N^{0,5}$$

**általánosan**

$\alpha$   
0,3 — 0,95

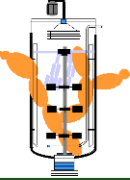
$\beta$   
0,50 — 67

mérettől függő állandók,

# 5) MÉRÉS SZABÁLYZÁS

- 1) **Online**  
**DO, pH, T°C, rpm, Base, Acid, Antifoam**
- 2) **Offline**  
**X,S,P,**

## 2A) STERILEZÉS



Csíramentesítés, pusztítás ill növ. gátlás módszerei :

### Fizikai

**mechanikai módszerek: szűrés,**

**elektromágneses besugárzás:**

**UV, röntgen , gammasugár**

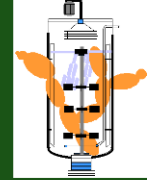
**hőhatás.**

**Kémiai módszerek: dezinficiálás**

**Mikrobák hőpusztulásának törvényszerűségei**

2008 - a hőérzékenység függ a mikroba fajtájától

- vegetatív sejtek sokkal érzékenyebbek a hőhatásra, mint a  
“kondenzált létformájú” (csökkent szabad víztartalmú)  
baktériumspórák

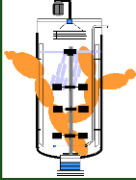


-a hőérzékenység még adott spéciesz esetén is több tényezőtől függ:  
a sejt előéletétől, korától  
(így az exponenciális növekedési fázis sejtjei  
érzékenyebbek a stacionárius fázis sejtjeinél)

-valamennyi sejt szenzitívebb **nedves** hővel szemben,  
mint **száraz** hővel szemben

-a hőérzékenység (a hőpusztulás) nő a hőmérséklet emelkedésével,

-a hőérzékenység függ a mikrobasetet hordozó közegtől  
tápoldat pH-jától, viszkozitásától, ozmózis nyomásától,  
védőanyagok jelenlététől, edény falától



# HŐPUSZTULÁS KINETIKÁJA ÁLLANDÓ HŐMÉRSÉKLETEN

$$\frac{dN}{dt} = -kN$$

$N$  élő csíraszám [db/cm<sup>3</sup>]

$k$  hőpusztulási sebességi állandó [min<sup>-1</sup>].

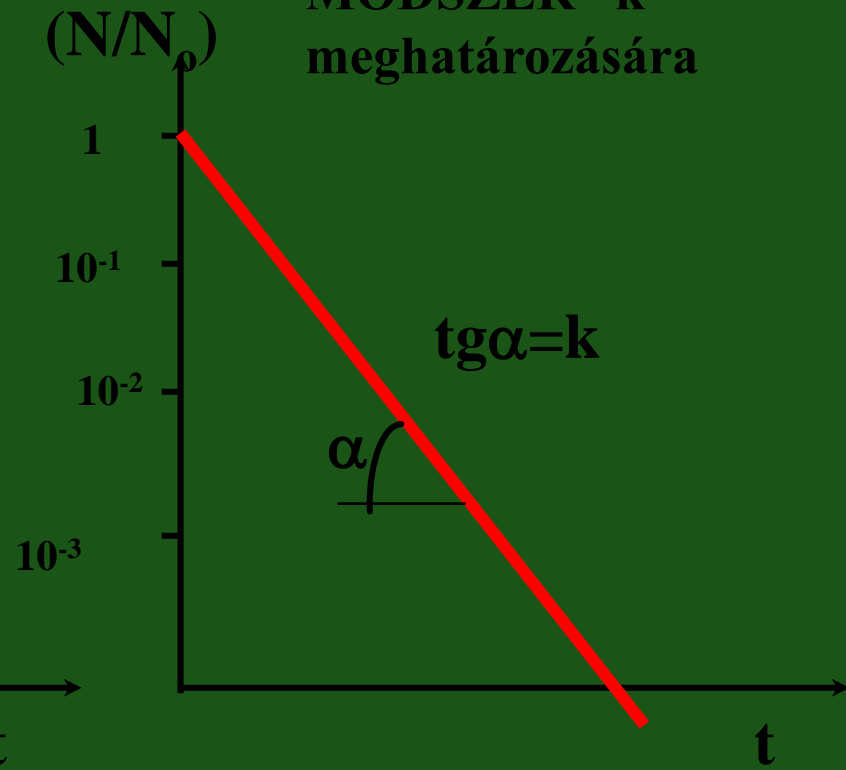
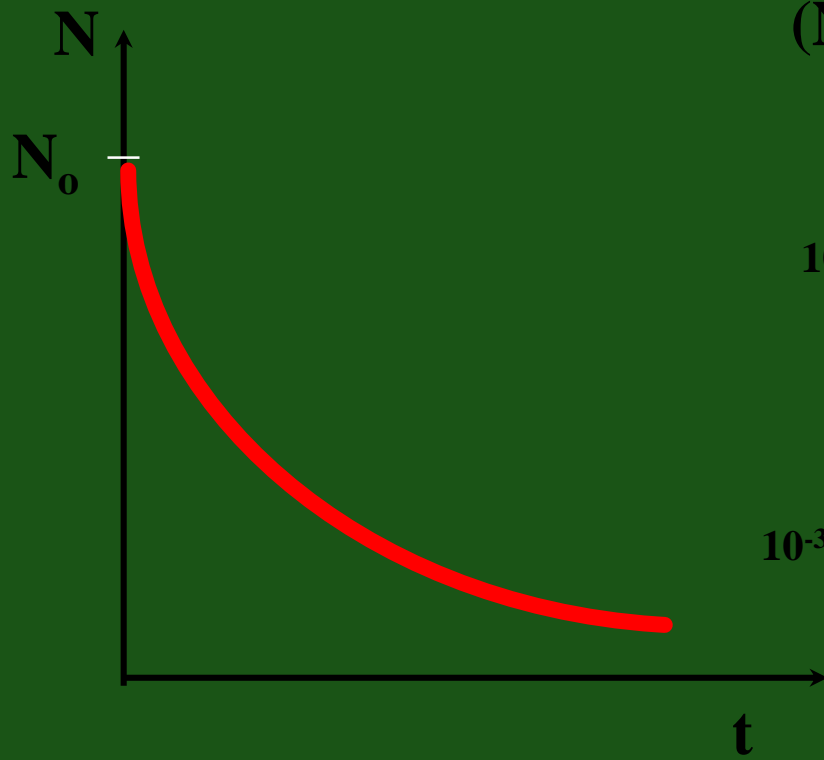
$$\ln \frac{N}{N_0} = -kt$$

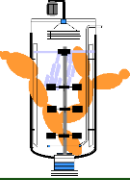
$$\int_{N_0}^N \frac{dN}{N} = \int_{N_0}^N d \ln N = - \int_0^t k dt \rightarrow \left\{ \right.$$

$$N = N_0 e^{-kt}$$



### MÓDSZER $k$ meghatározására

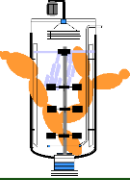




**MITŐL FÜGG k?**

**Mikroba ...fajta és „forma”**  
**Közeg**  
**hőmérséklet**





## A hőpusztulás valószínűségi értelmezése

Kinetikai leírás ha  $N_0 \gg 1$  JÓ! Ha nem, egyre rosszabb!!!  
EZ IS sztohasztikus folyamat,

**Definíció:** egy csíra élettartama alatt azt az adott hőfokon értelmezett időtartamot értjük, amely alatt a csíra még életben marad.

populáció átlagélettartama

$$\bar{t} = \frac{1}{N_0} \sum_{i=1}^{\infty} N_i t_i$$

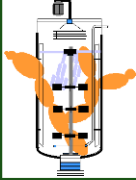
Life span

$N_0$  élő csírák kezdeti száma

$N_i$  a  $t_i$  élettartamú csírák száma

Átlagos hőpusztulási sebességi állandó

$$\frac{1}{\bar{t}} = \bar{k}$$



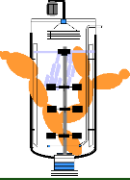
**Ha a hőmérséklet mindenütt azonos,  
növekedés nincs,  
az egyes csírák sorsa független a többi csírától.**

annak valsege, hogy adott  $t$  időpontban a túlélők száma éppen  $N$   
(ahol  $N= 0,1,2,\dots,N_0$ ), binomális eloszlást követ:

$$P_n(t) = \binom{N_0}{N} [p(t)]^N [1 - p(t)]^{(N_0 - N)}$$

$p(t) = e^{-\bar{k}t}$  annak a valsege, hogy *egy* csíra  
az adott  $t$  időpontban még túlélő

$$P_N(t) = \frac{N_0!}{(N_0 - N)!N!} \left( e^{-\bar{k}t} \right)^N \left( 1 - e^{-\bar{k}t} \right)^{(N_0 - N)}$$



$$P_N(t) = \frac{N_0!}{(N_0 - N)!N!} \left( e^{-\bar{k}t} \right)^N \left( 1 - e^{-\bar{k}t} \right)^{(N_0 - N)}$$

Mi annak a valsége, hogy *valamennyi* mikrobasetjt elpusztult egy  $t$  időpontban?

$$P_0(t) = \left( 1 - e^{-\bar{k}t} \right)^{N_0} < 1$$

Mindíg 0-nál nagyobb annak a valószínűsége, hogy legalább egy túlélő csíra marad:

$$1 - P_0(t) = 1 - \left( 1 - e^{-\bar{k}t} \right)^{N_0} > 0$$

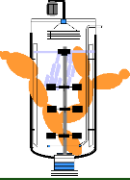
Sterilizésnél  $N_0 \gg 1$

$$1 - P_0(t) \cong 1 - e^{-N}$$

amelyben  $N = N_0 e^{-\bar{k}t}$ .

$$= 1 - e^{-N_0 e^{-\bar{k}t}} \approx N_0 e^{-\bar{k}t}$$

$e^{-x} \sim 1 - x + \dots$  sorfejtés szerint



Mit jelent tehát a sterilizálás biztonsága? Pl.:

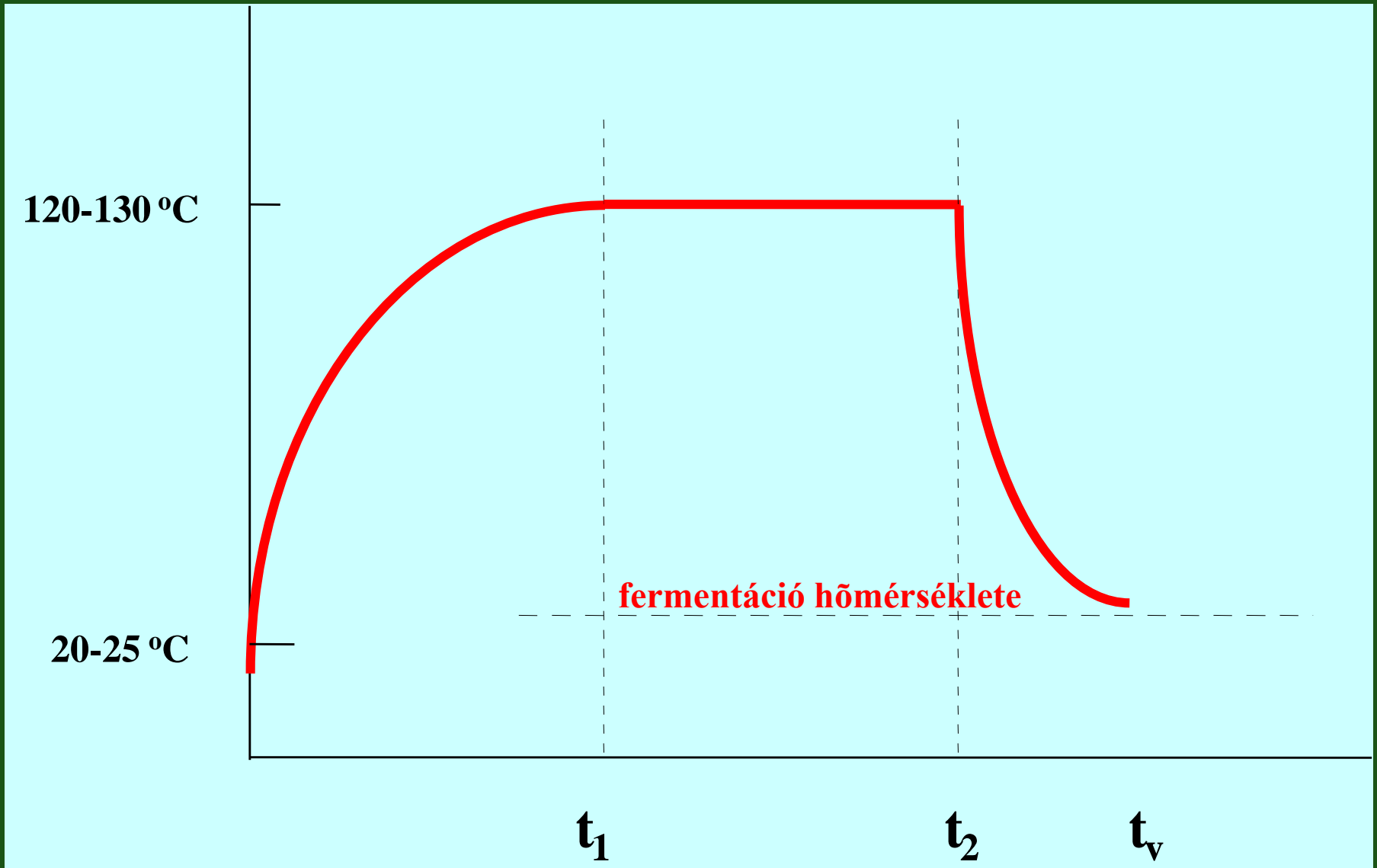
$$99,9\% \quad \longrightarrow \quad P_0(t)=0,999 \quad \longrightarrow \quad 1-P_0(t)=0,001=10^{-3}$$

- ✦ **Annak valószínűsége, hogy a sterilizálás nem sikerült, azaz maradt (legalább 1 túlélő:  $10^{-3}$ )**
- ✦ **Annak valószínűsége, hogy a sterilizálás sikerült, azaz nem maradt 1 túlélő sem :0,999**
- ✦ **Minden ezredik sterilizálásnál megengedett egy sikertelen sterilizálás  
Valószínűleg ezer sterilizálásból egy nem sikerül**
- ✦ **Sterilizálás után a rendszerben maradt élő csírák száma (db)**

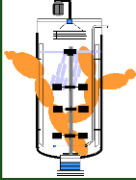


Hőpenetrációs görbe

Összemérhető szakaszok!



MÉRETFÜGGŐ



**hőpusztulás a fűtés alatt:**

$$\ln \frac{N_0}{N_1} = \int_0^{t_1} k dt = \nabla_{\text{fűtés}}$$

**hőpusztulás a hőtartás alatt:**

$$\ln \frac{N_1}{N_2} = k_{\text{tartás}} \cdot (t_2 - t_1) = \nabla_{\text{tartás}}$$

**hőpusztulás a hűtési szakasz alatt:**

$$\ln \frac{N_2}{N_v} = \int_{t_2}^{t_v} k dt = \nabla_{\text{hűtés}}$$

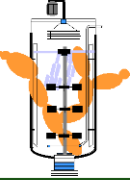
$$\nabla = \nabla_{\text{fűtés}} + \nabla_{\text{tartás}} + \nabla_{\text{hűtés}}$$

$$\ln \frac{N_0}{N_v} = \ln \left( \frac{N_0}{N_1} \frac{N_1}{N_2} \frac{N_2}{N_v} \right) = \ln \frac{N_0}{N_1} + \ln \frac{N_1}{N_2} + \ln \frac{N_2}{N_v}$$

**Például: 0,20**

**0,75**

**0,05**



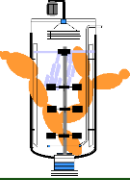
## Fermentációs tápoldatok folytonos sterilezése

Fermentor méret határ

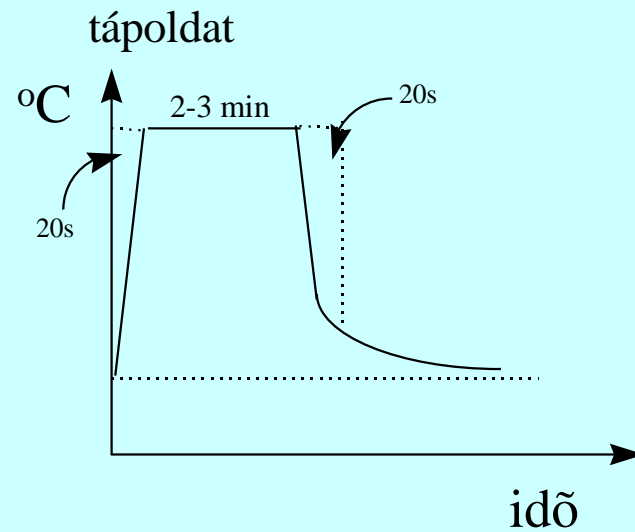
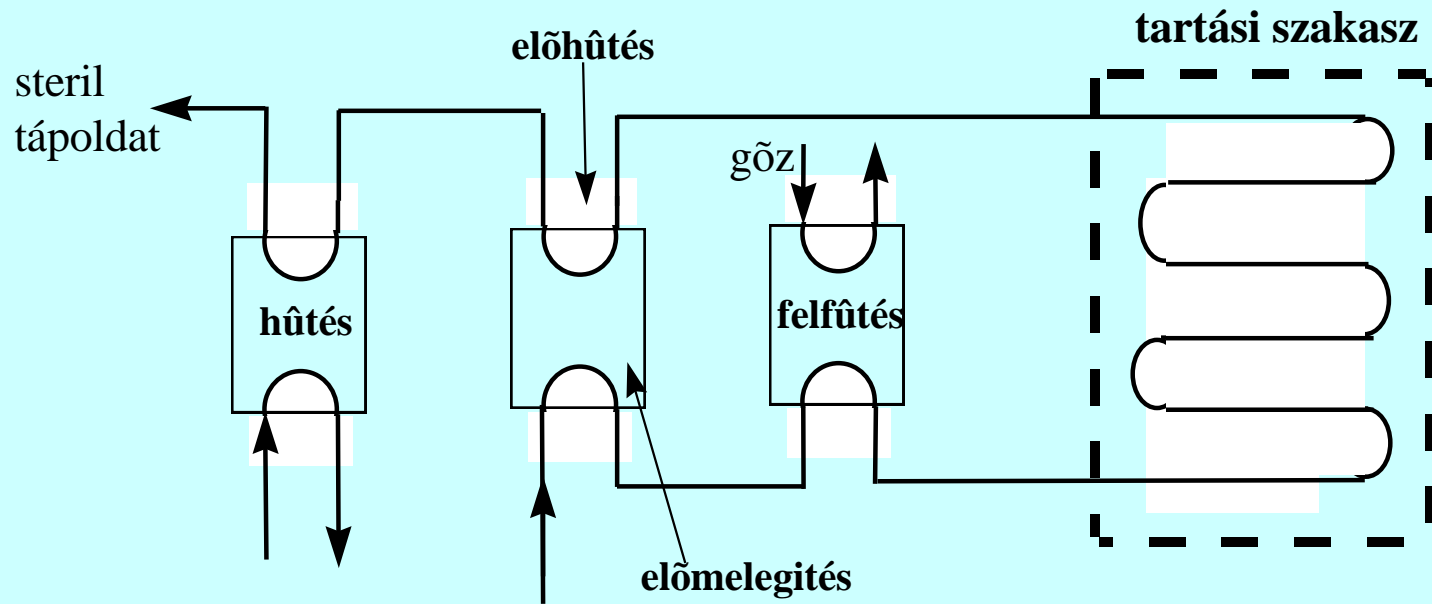
Kihasználtság: (kg termék/fermentor m<sup>3</sup>.év).

### Folytonos művelet előnyei:

- nagyobb hőmérsékleten (135-150 °C) végezhető
  - a rövidebb idejű sterilezés
  - sterilezés biztonsága nő, egyenletes: st-st-ben működik
  - kisebb a tápoldat komponensek hőbomlása
- 
- nem kell keverni a st. alatt (nem lev. kev telj. nagyobb)
  - fehérjéket, cukrokat külön lehet sterilezni és keverőtartályban egyesíteni
  - a folytonos folyamat reprodukálható,
  - egyforma minőségű steril tápoldatot szolgáltat  
ez növeli a fermentációs hozamot,
  - a folytonos sterilező berendezések, a művelet könnyen szabályozható, automatizálható.



## LEMEZES HŐCSERÉLŐS







csőcsatlakozások

összeszerelt  
lemezes hőcserélő

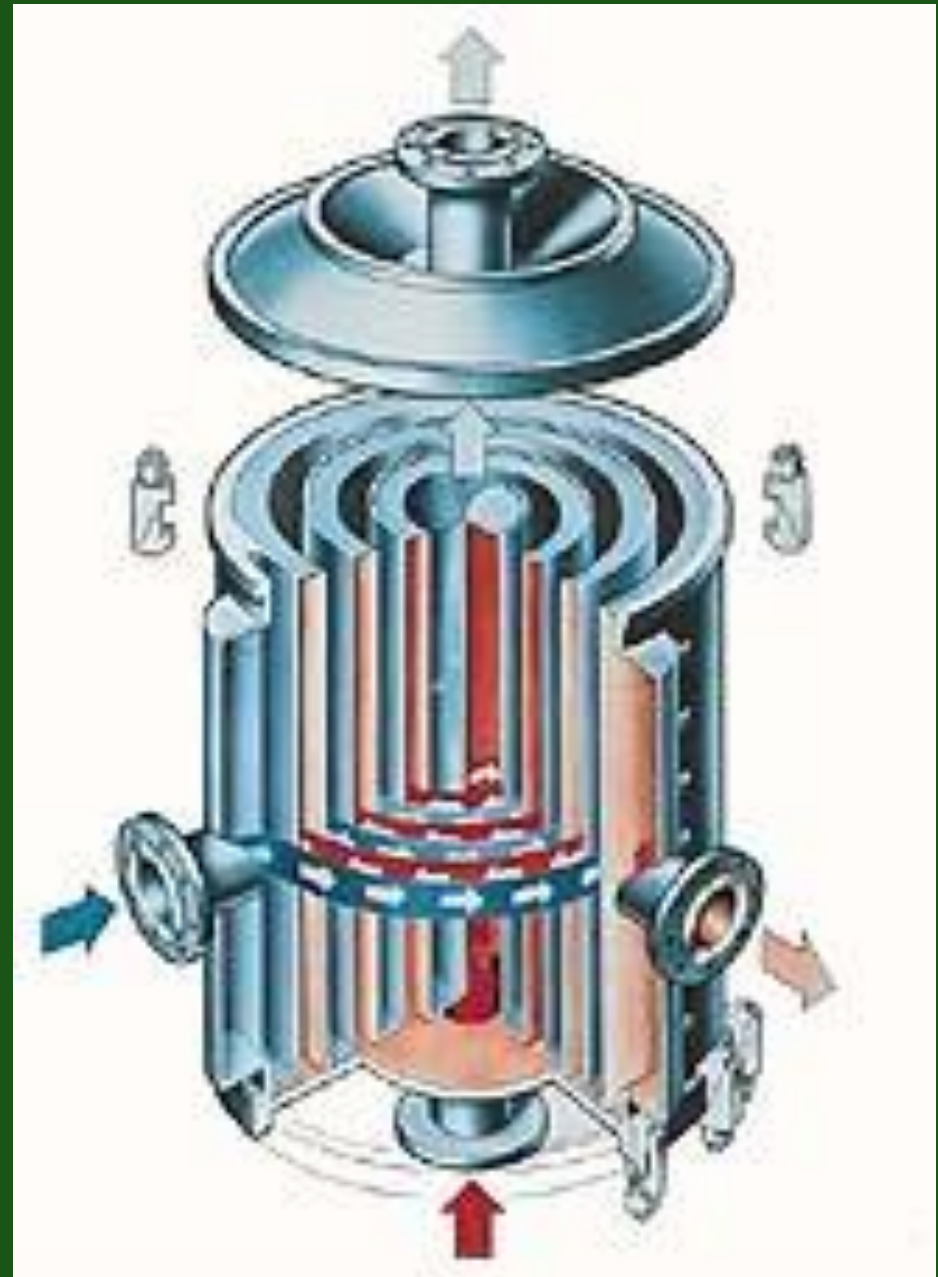


lemezek

zárólemez

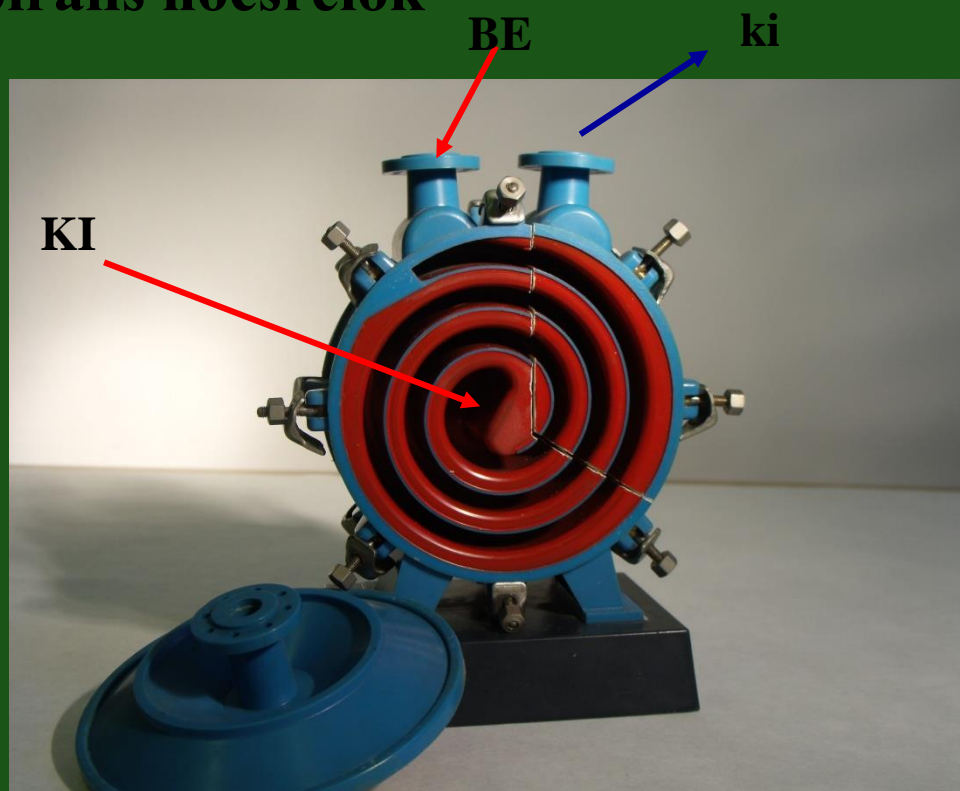


## SPIRÁLHŐCSERÉLŐ





## Különböző spirális hőcserélők



Spirális hőcserélő modellje és a szétszerelt modell



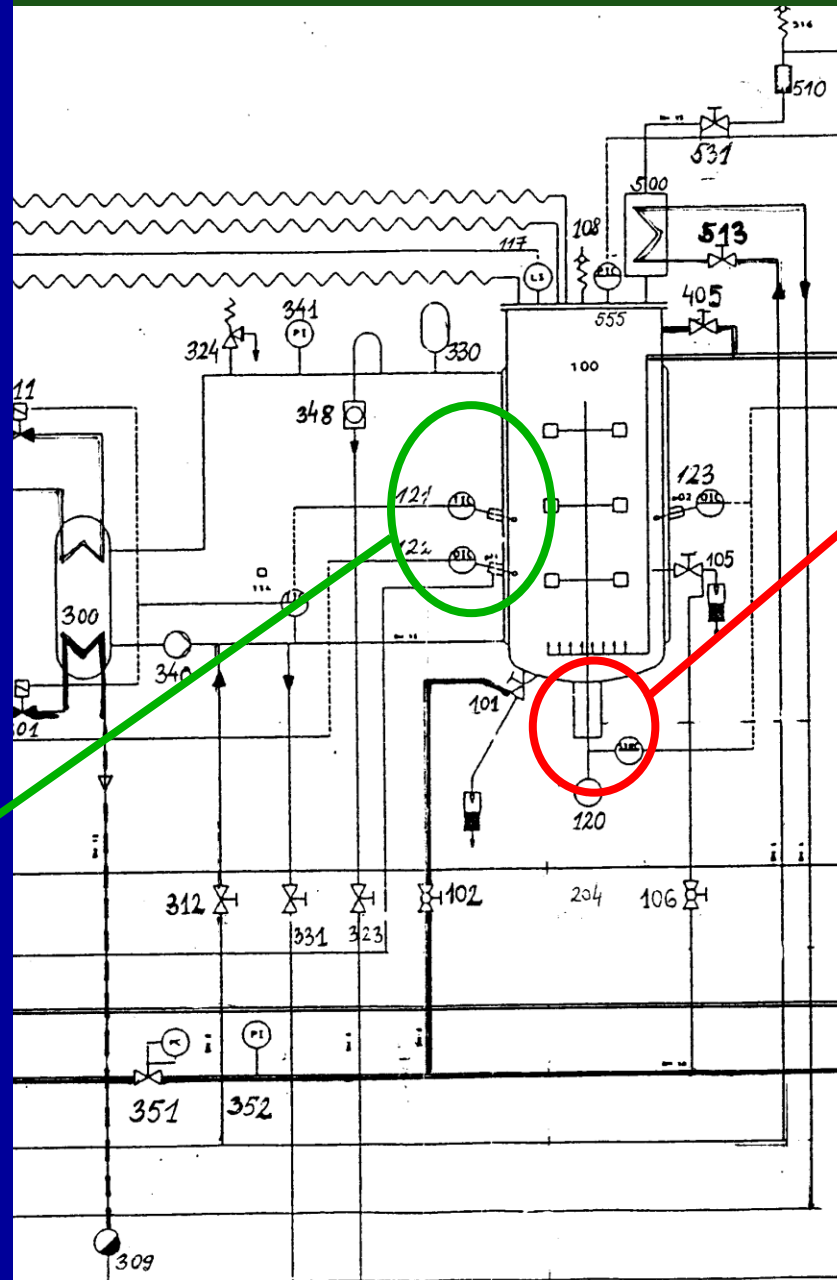




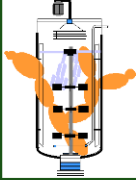
**FORRÓ PONTOK**

**ALSÓMEGHAJTÁS**

**ELEKTRÓDOK**



**KEVERŐ TENGYEL  
TÖMÍTÉS**



**FORRÓ PONTOK**

**FELSŐMEGHAJTÁS**

**LEVEGŐSZŰRŐ**

**KEVERŐ TENG.  
TÖMÍTÉS**

**INOKULUM**

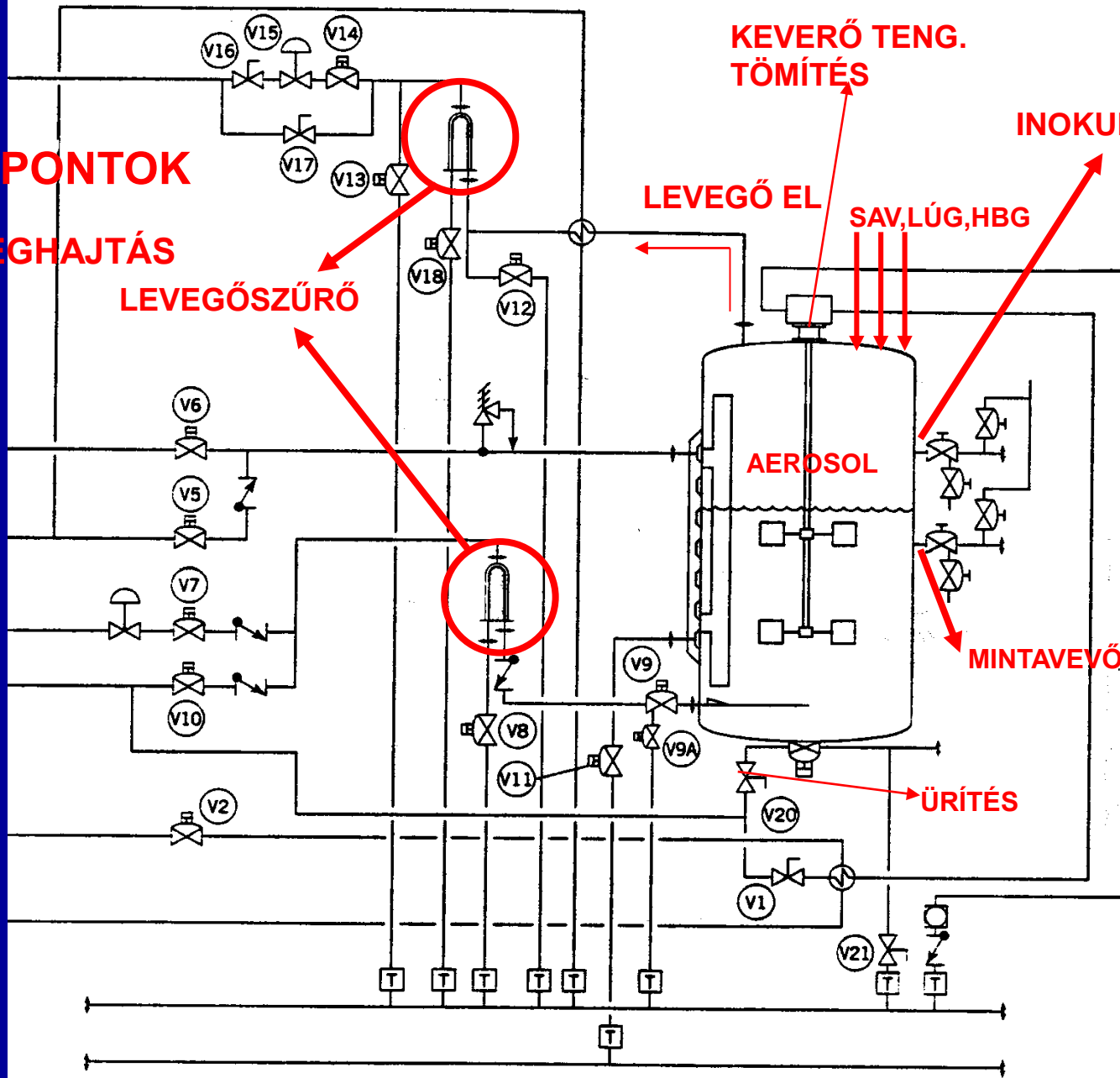
**LEVEGŐ EL**

**SAV, LÚG, HBG**

**AEROSOL**

**MINTAVEVŐ**

**ÜRÍTÉS**



**BIM SB** „A gőzsterilizálás alapjai jól ismertek, de egy aktuális, jól működő rendszert  
2008 megtervezni mégis nagy kihívás”

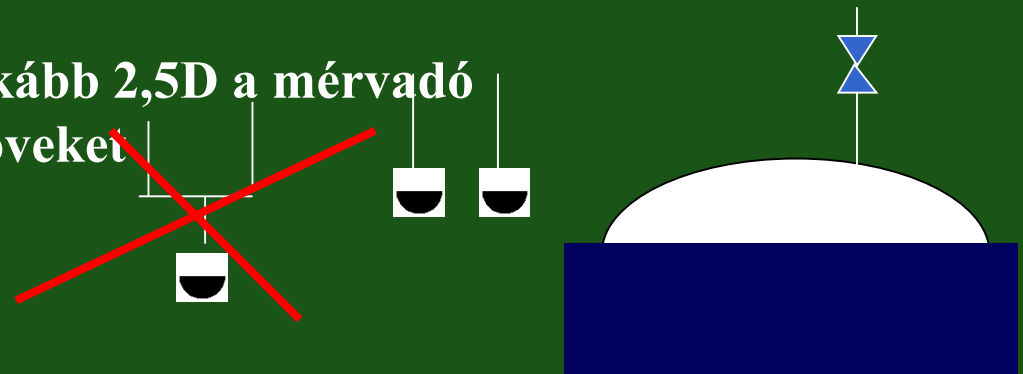
30 év, W.D.Wise (Eli Lilly), ChemicalProcessing.com

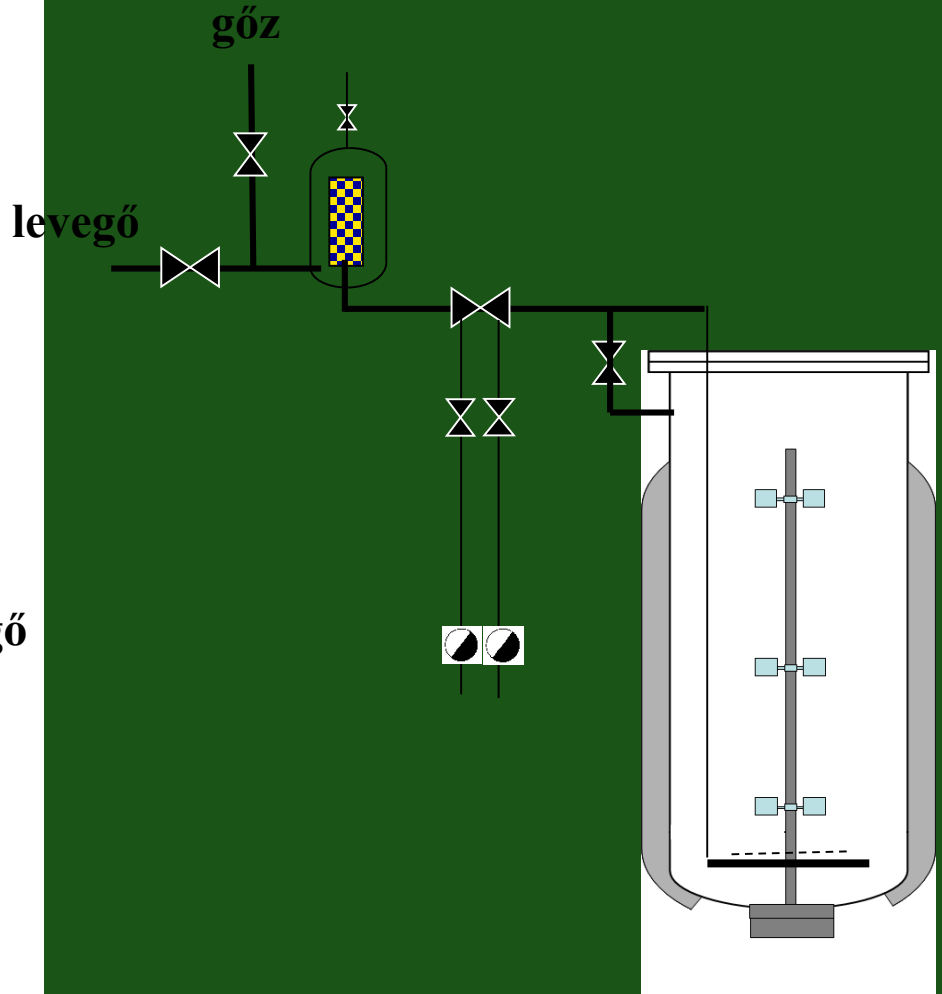
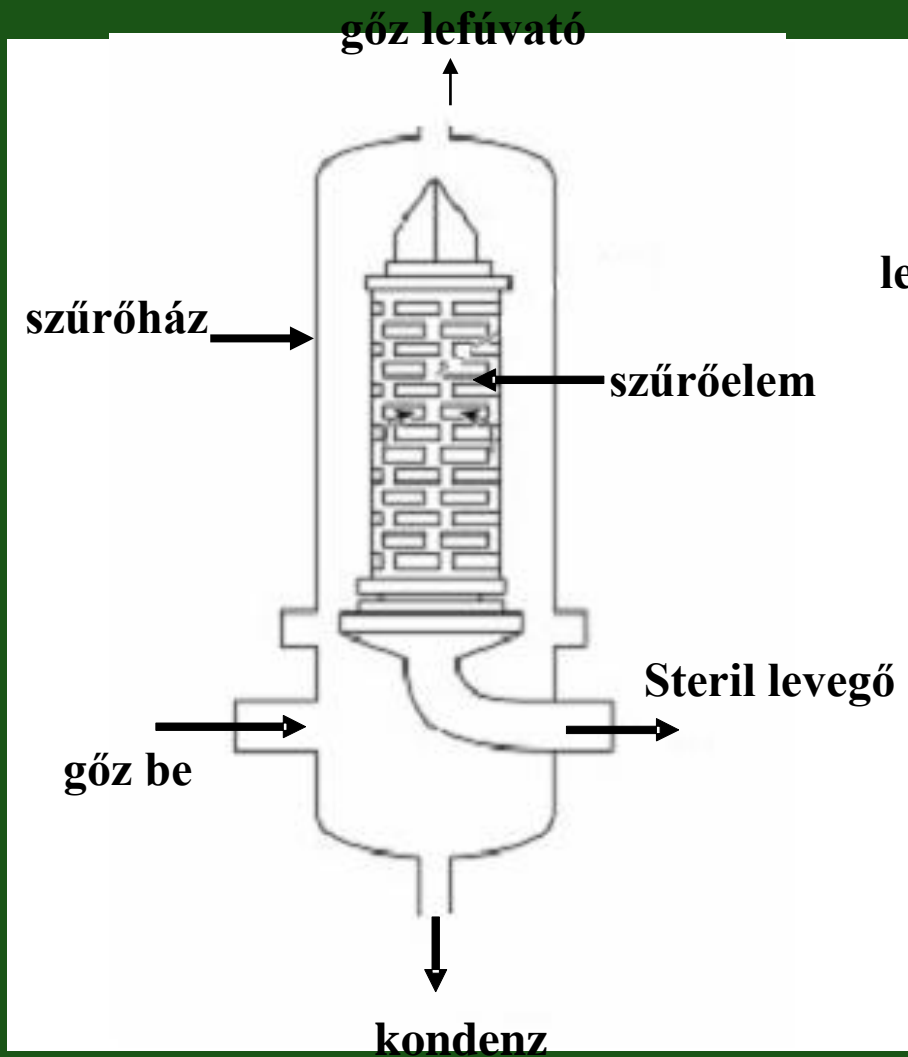
## Mit tegyünk?

- légtelenítés (telített gőz!), a levegő „higítja” a gőzt, légsákok  
pre-vákuum ciklusok:csövekből, porózus alkatrészekből, vattadugó, géz
- minden alacsonyan lévő ponthoz kondenzedény, v. k-lefúvató.  
csövek a legalacsonyabb pont felé lejtsek, hőmérők az alacsony pontokra
- A túlnyomás nem elég: ha lyuk van pl. steril levegővezetékben, be fog fertőződni  
( Venturi effektus beszívja a nem st. levegőt)
- St után, ellennyomás st.levegővel vákuum elkerülésére (gőz kondenzál  
vákuum!)
- Könnyen tisztítható kivitelek

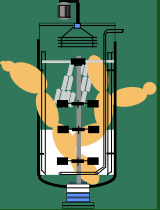
## Mit ne tegyünk?

- Légsákok „6D szabály”, ma inkább 2,5D a mérvadó
- Ne használjunk közös elvezető csöveket
- Ne legyen stagnáló felső szakasz









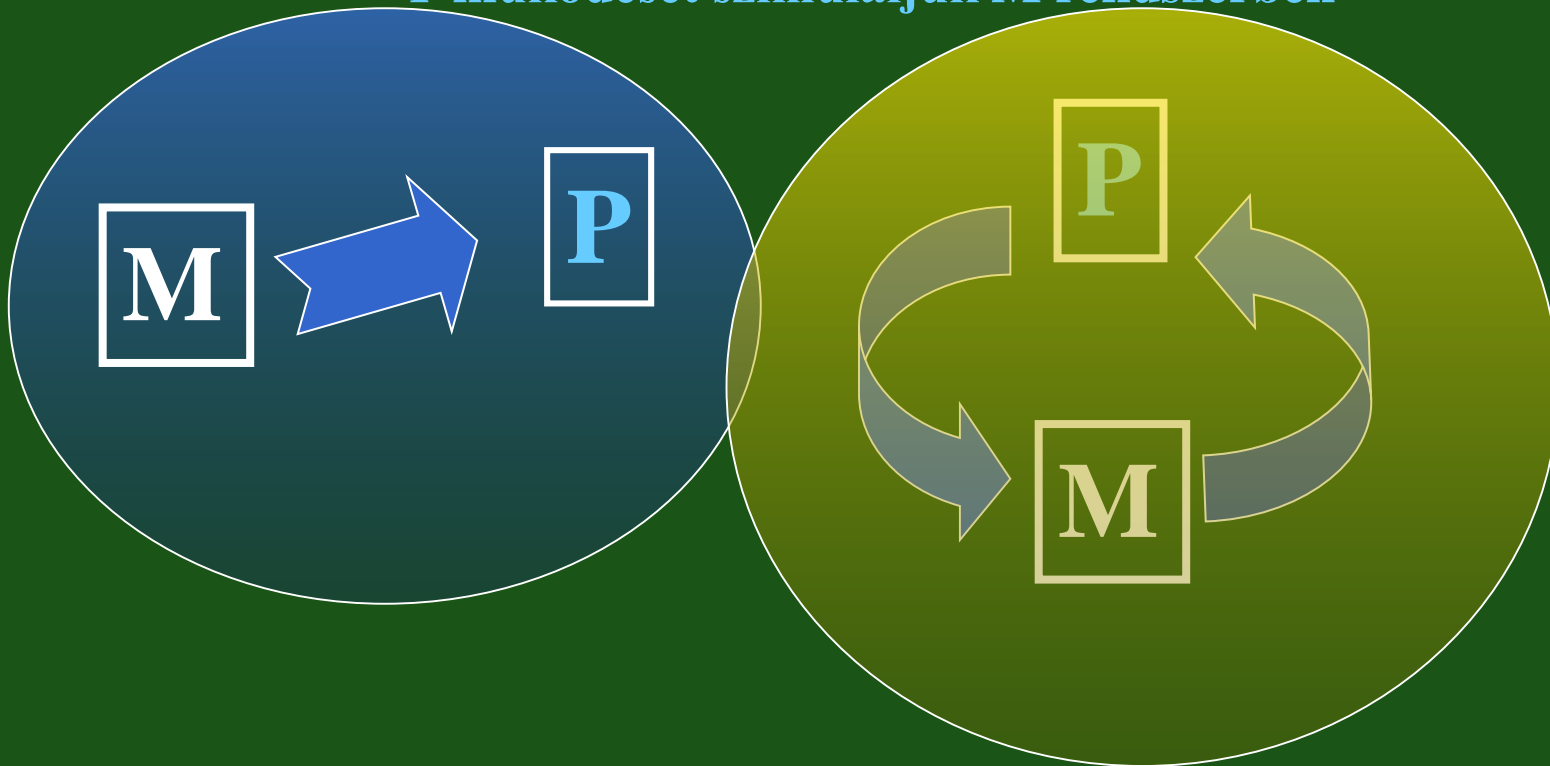
1) A kisléptékű **M(odell)** rendszertől a nagyléptékű **P(rodukción, termelő)** rendszer kialakításáig vezető folyamat a léptéknövelés (**scale up**).

2) **DE: termelő méretek tényleges növekedése!**

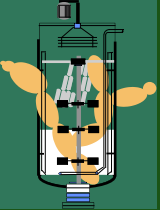
~~Fenntartható fejlődés  
=lépték növelés~~

Nagy léptékben történő kísérletezés nagy gazdasági kockázata.  
**léptékcsökkentés** (scale down)

**P működését szimuláljuk M rendszerben**



*Hiányzik az új jegyzetből!!*



## MI A GOND???

## HÁROMFÉLE leíró TULAJDONSÁG CSOPORT

-*termodinamikai viselkedés* ( gázok oldhatósága egy adott összetételű tápoldatban)

-*mikrokinetikai viselkedés*: a (mikroba)sejt közvetlen környezetében levő tápanyag- és anyagcsere  reakciók koncentrációja

MÉRETFÜGGETLEN

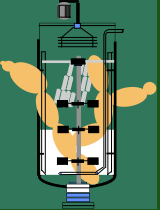
MÉRETFÜGGŐ



-*transzport jelenségek* (hőátadás, anyagátadás, momentum transzport).

## SEBESSÉGMEGHATÁROZÓ LÉPÉS KONCEPCIÓ

Időállandók [1/idő]  $k_1, k_2, K_1 a, \dots$  =characteristic time



*transzport jelenségek - időállandók*

KONVEKCIÓ - szállítás

$$t_k = \frac{L}{v} = \frac{\text{hossz...}}{\text{sebesség...}}$$



$$t_k = \frac{L}{v} \frac{\phi}{\phi}$$

KONDUKCIÓ – vezetés (diffúzió, diszperzió)

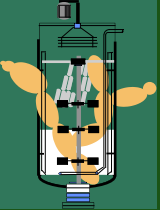
O<sub>2</sub> - átadás

$$t_k = \frac{L^2}{D}$$



Diff.áll.

$$t_k = \frac{L^2}{D} \frac{\phi^2}{\phi^2}$$

**SEBESSÉGMEGHATÁROZÓ LÉPÉS KONCEPCIÓ****M**

Rendszerint folyamat-kinetika függő = a reakciók időállandói a legnagyobbak. **REAKCIÓREZSIM**

=

**MAKROKINETIK****A**

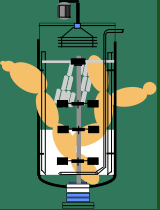
mikrokinetika

+

**P**

Rendszerint folyamat transzport függő = az átadási folyamatok időállandói a legnagyobbak. **TRANSZPORT REZSIM**

transzport



+

**BIOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK:**

**NÖVEKEDÉS, ADAPTÁCIÓ, MORFOLÓGIA  
HALÁL, NYÍRÁSÉRZÉKENYSÉG**

LÉPTÉKNÖVELÉS **ELMÉLETI** LÉPÉSEI:

\*KÍSÉRLETEK **M** RENDSZERBEN SZÉLES KÖRNYEZETI FELTÉTEL  
TARTOMÁNYBAN ( $S_i$ , C, pH, T, nyírósebesség,...)

1

Labor és pilot plant-ban

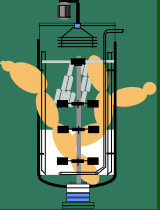
FUNDAMENTÁLIS

\*OPTIMUM TARTOMÁNY KIJELÖLÉSE

MIKROKINETIKA

\*KIGÉSZÍTÉS TRANSZPORT EGYENLETEKKEL

\*MAKROKINETIKAI EGYENLETEK MEGOLDÁSA



**-LEGEGYSZERŰBB HIDRODINAMIKAI FELTÉTELEK MELLETT IS MEGOLDHATATLANOK AZ EGYENLETEK**

**1**

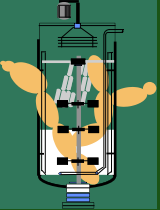
**-AZ EREDMÉNYEK GYAKRAN ELLENTMONDÁSOSAK**

## **2 SZEMI-FUNDAMENTÁLIS MÓDSZER**

engedményeket tesznek (pl.: idealizált rsz.) a mérleg egyenletek felírásánál.

Egyszerűbb, kezelhetőbb alakokat használnak fel.

reaktortechnika ismert modelljei (CSTR, PFR, diszperziós modell, sorbakapcsolt kevert reaktor modell, RTD-függvények stb.)



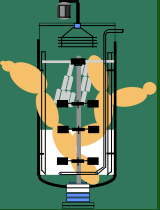
## 3 Dimenzionál analízis.

### DIMENZIÓMENTES CSOPORTOK ÁLLANDÓ ÉRTÉKEN TARTÁSA

Időállandókat rejtenek

## 4 TAPASZTALATI SZABÁLYOK (rules of thumb)

A 2. és 4. módszerek a léptéknövelés helyes tartományaira (nagyságrend) adnak felvilágosítást. A felsorolt módszerek egyikét sem alkalmazzák kizárólagosan, a "tudományos" módszereket (2,3) általában kombinálják a tapasztalati szabályok felhasználásával.



## milyen paramétereket válasszunk léptéknövelési kritériumként (*idem*-ként)?

kötelezők: lényeges környezeti paraméterek ( $^{\circ}\text{C}$ , S, pH...)

leggyakrabban *idem*ként választott paraméterek:

+

♣  $K_L a$  - ahol az oxigénátadás szerepe kitűntetett (ez a leggyakoribb).

♣ Keverősebesség - nyírásra érzékeny, nem nagy oxigénigényű fermentációknál

(pl. állati szövettenyésztés).

♣ P/V - az egységnyi térfogatba bevitt keverő energia a jó g/f diszperzióért felelős,

ezen keresztül  $K_L a$ -t határozza meg.

♣ Keveredési idő - mind az oxigénellátottságra, mind a makrokinetikára (szubsztrát felvétel, ingrediensek  $\propto ND_i^3$  redése, hőátadás) hatással van.

♣ Keverő léfogatási teljesítmény - ( ) - összefügg a keveredési idővel.

♣ Re-szám.

Ideális: ha mindet *idem*ként

Reális: ezt nem lehet, miért?



# KÉRDÉSEK

1. Írja föl a Monod modell egyenleteit!
2. Hányféle termékképzési folyamatot ír le a Lüdecking Piret model? Melyeket?
3. Soroljon föl 5 tanult bioreaktor alkatrészt!
4. Mi a limitáló szubsztrát?
5. Mire fordítódik a felvett C/E forrás?
6. Mi az a fenntartás? Miért kell figyelembe venni?
7. Mi az a szénmól? Írjon példát is!
8. Mi a különbség a korlátozott és a korlátlanul kiegyensúlyozott növekedés között?
9. Hogy működik a turbidosztat fermentáció? Mire jó?
10. Mit jelent az egyensúlyi oldott oxigén koncentráció?
11. Mi az a  $C^*$ ? Mitől és hogyan függ?
12. Mi az a levegőztetési szám?
13. Mi az a sterilitási kritérium?
14. Rajzoljon föl egy szakaszos hőpenetrációs görbét!
15. Mik azok a forró pontok? Mutasson be 3-at!