

Лекция 1.

**Типы биотехнологических процессов.
Биореакторы. Отделение, очистка и
модификация продуктов.**

Питательные субстраты, широко применяемые в биотехнологии.

Субстрат	Назначение	Сырье для получения субстрата
Глюкоза	Источник углерода и энергии	Крахмал, целлюлоза (химический или ферментативный гидролиз)
Сахароза	««	Сахарный тростник, сахарная свекла, канадский клен
Лактоза	««	Молочная сыворотка, отделяемая в процессе изготовления масла, творога, сыра
Крахмал	««	Картофель, кукуруза, пшеница, рожь, ячмень, рис, маниок, бананы и т. д.
Целлюлоза	««	Древесина и сельскохозяйственные отходы
Этанол	««	Разнообразные источники – от сахаристых субстратов (сбраживание) до продуктов гидролиза древесины и компонентов нефти и газа (химический синтез)
Метанол	««	Разнообразное сырье, в первую очередь – растительное (гидролиз)
Алканы	««	Природный газ, нефть и газовый конденсат
Аммиак и соли аммония	Источник азота	Минеральные источники сырья
Сульфитные щелока	Источник углерода, энергии, минеральных солей	Древесина, побочный продукт ее переработки
Гидролизаты древесины, соломы и др.	Источник углерода, энергии, минеральных солей	Древесина, травяная масса и др. Мягкий гидролиз. Гемиллюлозы распадаются до моно- и олигосахаридов.
Растительные масла и животные жиры	Источники углерода и энергии	Растительное и животное сырье
Дрожжевой экстракт	Источник углерода, энергии, азота, минеральных солей	Получают из пивных или пекарских дрожжей путем автолиза
Соевая мука	Источник углерода, энергии, азота, минеральных солей	Получают из соевых бобов после удаления масла

СПЕЦИФИЧНОСТЬ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ

Специфика процессов культивирования состоит в том, что в них принимают участие живые клетки, субклеточные структуры или выделенные из клеток ферменты и их комплексы.

Это оказывает существенное влияние на процессы:

- **массопередачи**, обеспечивающие обмен веществ между различными фазами;
- **теплопередачи**, обеспечивающие перераспределение тепловой энергии между взаимодействующими фазами.

Теплообмен $Q = UA\Delta T$

Коэффициент теплопередачи U соответствует количеству теплоты, которая передается в единицу времени через единичную поверхность при разности температур в 1°C .

повысить скорость передачи теплоты между внутренним объемом и системой можно путем:

- 1) повышения коэффициента теплопередачи;
- 2) увеличения поверхности теплообмена;
- 3) увеличения разности температур.

Пенообразование связано с наличием в среде поверхностно-активных веществ (ПАВ). Система **пенотгашения** - необходимая составная часть реактора.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ РЕАЛИЗАЦИИ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

- **Принцип масштабирования**, предусматривающий поэтапное увеличение вместимости аппаратов;
- **Принцип однородности физико-химических условий** (рН, температуры, концентрации растворенных веществ, включая O_2 и т. п.);
- **Принцип асептики**, предусматривающий надежную стерилизацию питательных сред, добавочных компонентов, титрующих растворов, пеногасителей, технологического воздуха, биореактора и коммуникаций;
- **Принцип дифференцированных режимов** культивирования, при котором разные этапы процесса осуществляют при различных (оптимальных) условиях, варьируя такие параметры как температура, рН и т. п.

ВИДЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ

По общности специфических технологических признаков микробиологические производства можно разделить на две группы:

- **многотоннажные микробиологические производства**, направленные на получение значительных масс микроорганизмов (дрожжей) или больших объемов целевых продуктов – органических кислот (уксусной, молочной, лимонной), спиртов и т. п.
- **производства тонкого микробиологического синтеза**, направленные на получение бактериальных препаратов и соединений сложной органической структуры, бóльшая часть которых обладает биологически активными свойствами (ферментные препараты, антибиотики, аминокислоты, витамины, стимуляторы роста, гормональные препараты и т. п.

Специальные требования к биотехнике обусловлены спецификой микробиологических производств.

МНОГОТОННАЖНЫЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДСТВА

Особенности производств	Требования к оборудованию
<p>1. Культивирование ведут в условиях, в которых развитие посторонней микрофлоры затруднено, например:</p> <ul style="list-style-type: none">• в кислой среде при рН 4...5;• при повышенной температуре - в производстве молочной кислоты при 50°C;• при применении анаэробных культур;• при спиртовом или уксуснокислом брожении вырабатываются ингибиторы, подавляющие рост микроорганизмов-контаминантов).	<p>1. Не предъявляют жестких требований к обеспечению асептики, надежной герметизации оборудования, стерилизации сырья, материалов, воздуха, коммуникаций, аппаратуры и пр.</p>

МНОГОТОННАЖНЫЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДСТВА

(продолжение)

Особенности производств	Требования к оборудованию
<p>2. Продукты в основном несложны по химическому составу и имеют молекулярную массу до 100. (Поэтому микробиологический способ производства продуктов этой группы - этанола, бутанола, уксусной кислоты и др. сокращается, поскольку оказывается не конкурентоспособными с органическим синтезом. Но эта тенденция не характерна для дрожжевых производств.)</p>	<p>2. Конструктивное развитие микробиологического оборудования для производства указанных продуктов ограничивается отсутствием их технологической перспективы. Развитие оборудования для производства БВК в настоящее время осуществляют в основном в направлении повышения его экологической безопасности.</p>

МНОГОТОННАЖНЫЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДСТВА

(продолжение)

Особенности производств	Требования к оборудованию
3. Целевые продукты достаточно термолабильны.	3. Не требуется разработка конструкций, обеспечивающих особо «мягкие» тепловые условия выделения.
4. Выделение готовых продуктов относительно простое и немногостадийное, например, сепарация дрожжей, ректификация растворителей и т. п.	4. Состав применяемого технологического оборудования относительно невелик.

ПРОИЗВОДСТВА ТОНКОГО МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

Особенности производств	Требования к оборудованию
<p>1. Культивирование микроорганизмов осуществляют в условиях близких к оптимальным для большинства микроорганизмов – контаминантов (рН 6,2...7,2; температуре 25...35°C) на средах, содержащих углеводы, растительный белок, фосфорные и азотистые соли. Поэтому посторонняя микрофлора может подавить развитие культуры или резко снизить выход продуктов метаболизма.</p>	<p>1. Повышенные требования к защите технологических сред на стадии культивирования, а иногда и на стадиях выделения от посторонней микрофлоры, что влечет за собой применение оборудования для тонкой и бактериальной очистки воздуха, надежной стерилизации питательных сред и добавок. В основном технологическом оборудовании обеспечивают надежную герметизацию, тепловую стерилизацию, асептический отбор проб и т. п.</p>

ПРОИЗВОДСТВА ТОНКОГО МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

(продолжение)

Особенности производств	Требования к оборудованию
4. Продукты тонкого микробиологического синтеза большей частью выпускают в сухом виде расфасованными в герметичную тару относительно не-большой вместимости.	4. В состав производства входит оборудование для проведения финишных операций.

ОБЩИЕ ОСОБЕННОСТИ ОБОРУДОВАНИЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ

■ Очень большая вместимость биореакторов.

Это обусловлено следующими обстоятельствами: Концентрации целевых продуктов в культуральных жидкостях очень мала, как правило, несколько килограммов, а иногда граммов в 1 м^3 , например:

- витамина B_{12} содержится $5...15 \text{ г/м}^3$;
- содержание биомассы при производстве бактериальных препаратов обычно не превышает $1...2\%$;
- концентрацию некоторых органических кислот (лимонной, глутаминовой), ферментов, лизина удается довести до десятков килограммов в 1 м^3 .

Поэтому для получения достаточного количества целевого продукта необходимо переработать очень большие объемы культуральных сред.

ОБЩИЕ ОСОБЕННОСТИ ОБОРУДОВАНИЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ

- **Очень большие габариты оборудования.**

Большие габариты оборудования обусловлены не только повышенной вместимостью, но и конструктивными параметрами, обеспечивающими:

- **«мягкие» условия обработки продуктов биосинтеза (например, в распылительных сушилках для биологических объектов. В частности, при одинаковой производительности распылительная сушилка на основе того же принципа действия, но предназначенная для химических производств, менее громоздка);**
- **повышенную производительность оборудования для быстрой переработки лабильных биологических продуктов.**

ОБЩИЕ ОСОБЕННОСТИ ОБОРУДОВАНИЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ

- **Применение самых современных систем перемешивания.**

Это обусловлено тем, что культуральные жидкости представляют собой сложные объекты перемешивания, а при культивировании микроскопических грибов и актиномицетов они как-бы «армированы», что составляет дополнительную трудность при перемешивании. Поэтому до определенного критического значения удельной вводимой мощности эффективного перемешивания культуральной жидкости не происходит.

ТВЕРДОФАЗНЫЙ СПОСОБ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ

Твердофазный осуществляется на твердых сыпучих средах или на поверхности тонкого слоя жидкости. Он пригоден только для аэрофилов, в основном грибов. Основа питательной среды – отруби, которые являются отходами мукомольной промышленности. Важную роль играет крахмалистость отрубей, размеры чешуек. Кроме этого способ трудоемок, требует больших площадей, кондиционирования воздуха, установки закрытых линий, сложно автоматизировать, сложно контролировать рН, t° и т.д.

Получаемые ферментные препараты обладают высокой активностью.

Поверхностное культивирование - всегда периодическое.

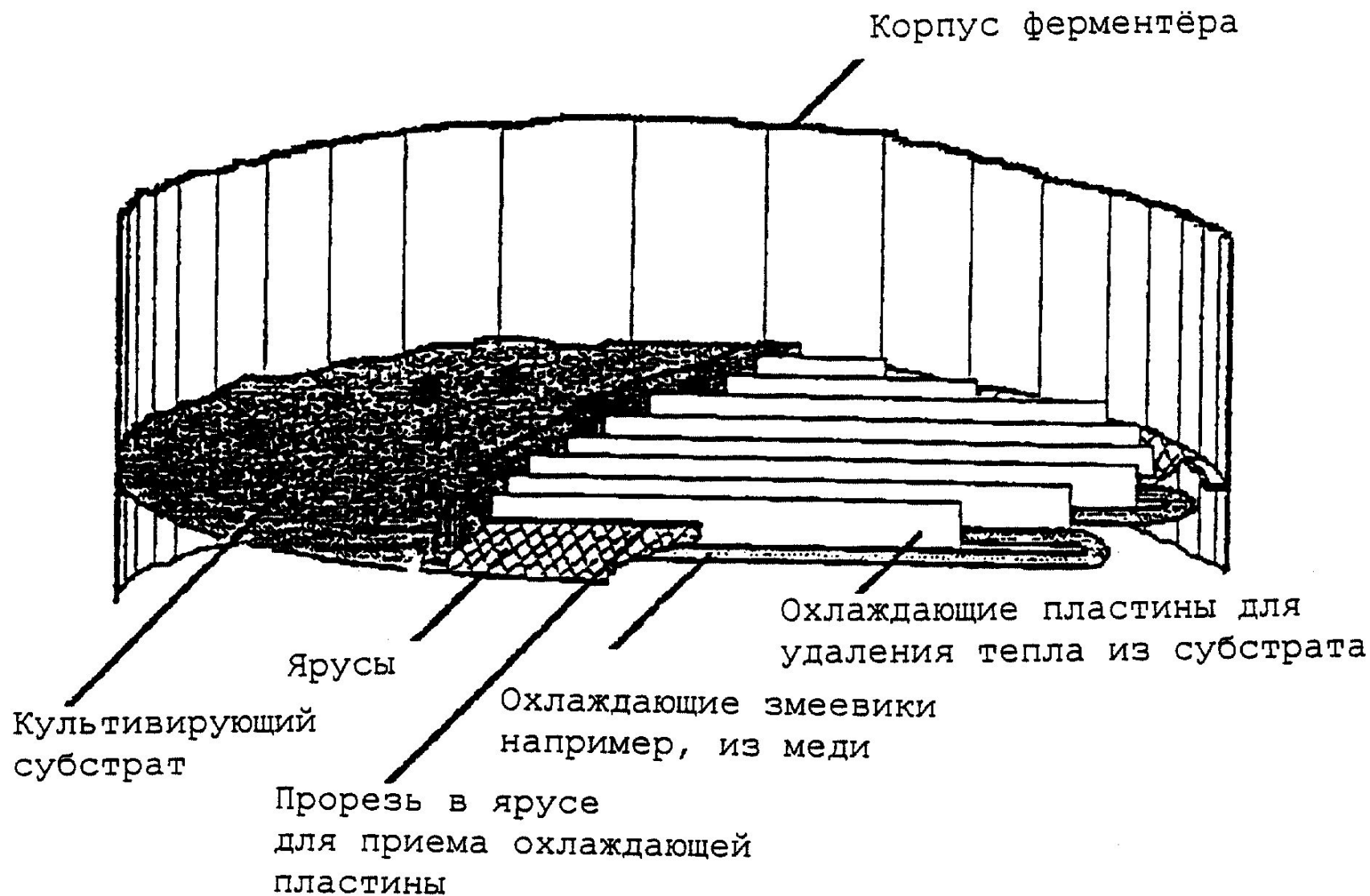
ГЛУБИННЫЙ СПОСОБ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ

Глубинный более перспективный, пригоден для всех микроорганизмов. Осуществляется в специальных емкостях- ферментерах.

Клетки микробной культуры суспендированы в жидкости, находясь во взвешенном состоянии, есть возможность поддерживать температуру, перемешивать среду, аэрировать, регулировать рН. Мало ручного труда, автоматизация, малые площади, но активность получаемых ферментов ниже. По этой причине специально разрабатывают культуры- продуценты. Выращивают бактерии и грибы.

Глубинное культивирование - периодическое и непрерывное.

Твердофазный ферментер



ОСОБЕННОСТИ ТВЕРДОФАЗНОГО И ГЛУБИННОГО КУЛЬТИВИРОВАНИЯ

(на примере производства ферментных препаратов)

ПРЕИМУЩЕСТВА СПОСОБОВ:

Твердофазное культивирование	Глубинное культивирование
Скорость биосинтеза в несколько раз (в 5...8 раз) выше.	Меньшая потребность в производственной площади.
Общая продолжительность культивирования для получения одной и той же активности в 2...3 раза короче.	Высокая степень механизации (исключается тяжелый ручной труд).
Меньше затраты электроэнергии (не требуется интенсивное перемешивание и меньше затраты энергии на сушку).	Обеспечивается стерильность процесса.
Существенно меньшее образование сточных вод.	Простота механизации процесса и стерилизации сред и оборудования.
Характер субстрата облегчает выделение и очистку продукта.	Улучшается гигиена труда.

ОСОБЕННОСТИ ТВЕРДОФАЗНОГО И ГЛУБИННОГО КУЛЬТИВИРОВАНИЯ

(на примере производства ферментных препаратов)

ПРЕИМУЩЕСТВА СПОСОБОВ (продолжение):

Твердофазное культивирование	Глубинное культивирование
Малое содержание влаги в субстрате препятствует инфицированию культуры.	Проще осуществить непрерывный способ культивирования.
	Более рациональное использование питательных веществ сред, и, следовательно, сокращение отходов производства.
	Получение целевого продукта с меньшим содержанием побочных примесей и с большей удельной активностью.
	Возможность интенсификации процесса за счет непрерывного отвода метаболитов через селективную мембрану.

ОСОБЕННОСТИ ТВЕРДОФАЗНОГО И ГЛУБИННОГО КУЛЬТИВИРОВАНИЯ

(на примере производства ферментных препаратов)

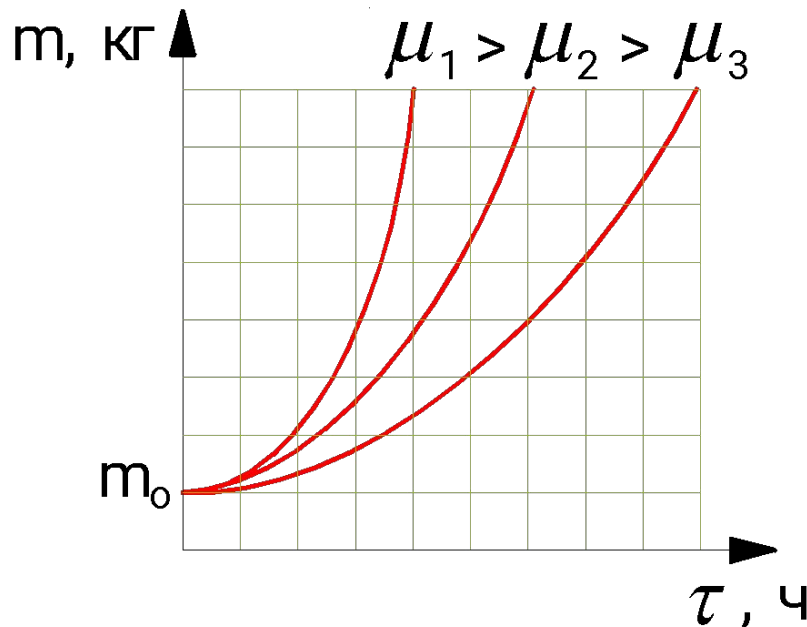
НЕДОСТАТКИ СПОСОБОВ:

Твердофазное культивирование	Глубинное культивирование
Более низкий уровень промышленного технологического оборудования.	Более высокие требования к технологическим стадиям.
Сложность тепло- и массообмена.	Получение более разбавленных растворов целевого продукта (обычно 1...3%), что повышает стоимость стадии концентрирования.
Более тяжелые и вредные условия труда.	
Нестерильность процессов.	
Пригодность лишь для аэробных культур	

ОСНОВНЫЕ КИНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ

- В основу расчетов биореакторов положена **КИНЕТИКА** – учение о скорости протекания процессов.
- **МАКРОКИНЕТИКА** – описывает развитие микроорганизмов в реальных условиях в большом объеме, в котором развиваются миллиарды микроорганизмов при массовом движении микрочастиц – микроорганизмов, частиц субстрата, капель, струй, пузырей и пр.
- **МИКРОКИНЕТИКА** – описывает элементарные процессы, протекающие на молекулярном уровне независимо друг от друга, с учетом предположения об упрощенном механизме их существования. К таким процессам относят: молекулярную диффузию, теплопроводность, обмен веществ биообъекта – усвоение им продуктов внешней среды, выделение продуктов метаболизма и пр.

ЭКСПОНЕНЦИАЛЬНАЯ ЗАКОНОМЕРНОСТЬ РОСТА МИКРООРГАНИЗМОВ



$$m = m_0 e^{\mu t}$$

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

$$N = N_0 e^{\mu t}$$

Рост биомассы, концентрации микроорганизмов и количества клеток описывают экспоненциальной зависимостью.

ЕЩЕ ОДИН ПРИМЕР ГЕОМЕТРИЧЕСКОЙ ПРОГРЕССИИ



Существует древняя легенда, которая приписывает создание шахмат некоему индийскому брамину.

За свое изобретение он попросил у раджи, который был в восторге от новой игры, незначительную, на первый взгляд, награду: столько пшеничных зерен, сколько покажет шахматная доска, если на первую клетку положить одно зерно, а потом количество зерен удваивать.

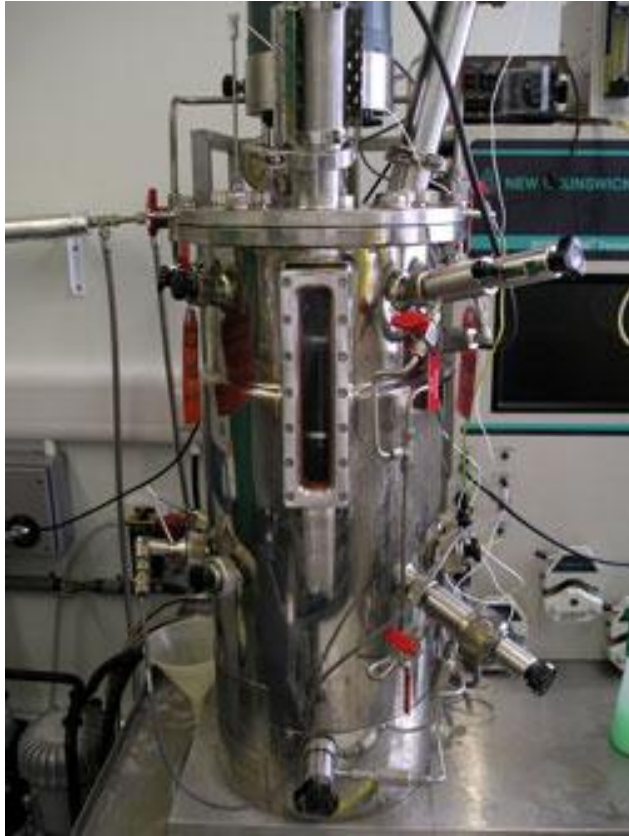
Оказалось зерен потребуется:

18 446 744 073 709 551 615

(18 квинтильонов 446 квадрильонов 744 триллиона 73 биллиона 709 миллионов 551 тысяча 615).

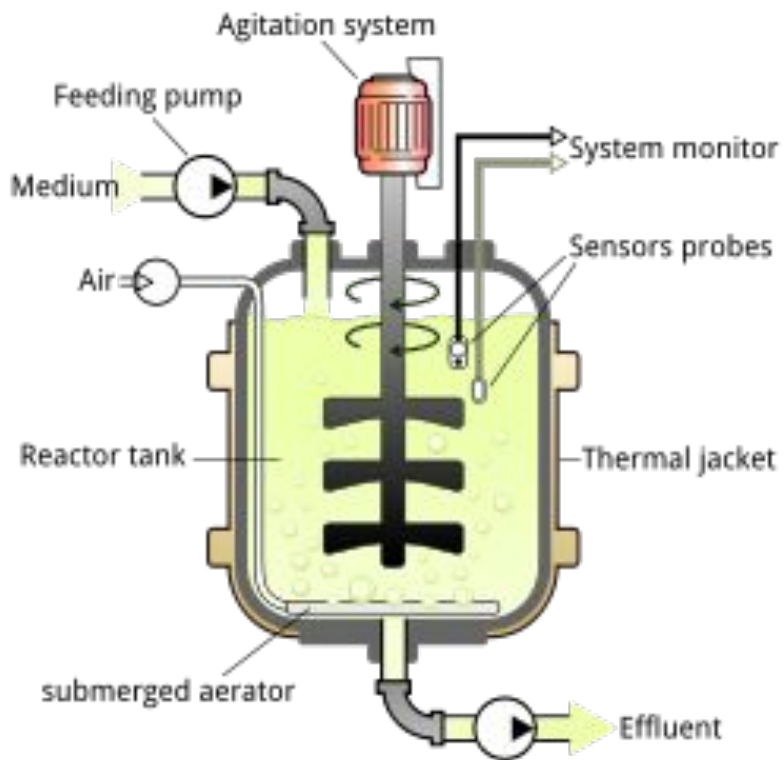
Такого количества пшеницы нет на всей планете!

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О БИОРЕАКТОРАХ



- **Биореакторы** - сложные технические устройства, обеспечивающие оптимальные условия для развития биологических объектов, в результате которого осуществляется биосинтез полезных соединений.
- В биореакторе происходит накопление биомассы и продуктов метаболизма. В одних микробиологических производствах целевым продуктом является биомасса (кормовой белок, бактериальные удобрения и т. п.), а в других - прочие продукты биосинтеза, в том числе метаболиты (ферменты, аминокислоты, антибиотики, витамины и т. п.). При этом синтезируемые продукты могут накапливаться как внутри клеток, так и выделяться ими в культурную среду.

КЛАССИФИКАЦИЯ БИОРЕАКТОРОВ



- по направленности биологических процессов;
- по способу культивирования;
- по структуре рабочего цикла;
- по условиям асептики;
- по условиям аэрации;
- по способу ввода энергии;
- по организации перемешивания и аэрации и т. д.

НАЗНАЧЕНИЕ СИСТЕМ БИОРЕАКТОРА

- **Системы биореактора, должны обеспечивать такие условия культивирования, чтобы скорость роста была как можно выше.**
- **Прежде, чем рассматривать отдельные системы биореакторов, необходимо четко представлять какие параметры и в каком диапазоне они должны обеспечивать при культивировании микроорганизмов.**
- **Кинетические зависимости, которые описывают влияние различных параметров культивирования на удельную скорость роста используют при расчете биореакторов, при определении их конструктивных параметров.**

Периодические процессы включают:

- стерилизацию сред, биореактора;
- загрузку аппарата питательной средой;
- внесение посевного материала (клеток, спор);
- рост культуры;
- синтез целевого продукта;
- отделение, очистку готового продукта;

Непрерывные процессы:

Биообъект постоянно поддерживается в экспоненциальной фазе роста, обеспечивается непрерывный поток свежей питательной среды в биореактор и отток из него культуральной жидкости, содержащий клетки и продукты их жизнедеятельности.

$\mu = D$ **μ** – удельная скорость роста клеток

D – коэффициент разбавления (скорость убыли концентрации клеток)

УДЕЛЬНАЯ СКОРОСТЬ РОСТА – КОМПЛЕКСНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ

Удельную скорость роста μ можно представить в виде произведений ряда функций, каждая из которых характеризует влияние того или иного параметра культивирования на μ_m .

$$\mu = \mu_m f_1(t) f_2(\text{pH}) f_3(\text{C}) f_4(\text{S}) f_5(\text{P}) \dots$$

где μ_m – максимальное, предельно возможное значение μ при самых благоприятных условиях; μ_m – кинетическая константа.

Эту функциональную зависимость можно дополнить функциями от некоторых других параметров, например, концентрации диоксида углерода, окислительно-восстановительного потенциала и пр.

ВЛИЯНИЕ ОСНОВНЫХ ПАРАМЕТРОВ ПРОЦЕССА НА УДЕЛЬНУЮ СКОРОСТЬ РОСТА

В реальных условиях культивирования удельная скорость роста μ всегда ниже своего максимально возможного значения μ_m , являющегося кинетической константой, определяемой экспериментально.

Это обусловлено тем, что она зависит от множества различных факторов.

$$\mu = \mu_m f_1(t) f_2(\text{pH}) f_3(\text{C}) f_4(\text{S}) f_5(\text{P}) \dots$$

Рассмотрим это выражение, исходя из принципа независимости, в соответствии с которым, удельная скорость роста не зависит от не изменяющихся (постоянных) параметров. То есть, если группу параметров, кроме одного, поддерживать на постоянном уровне, то удельная скорость роста будет зависеть только от этого одного переменного параметра.

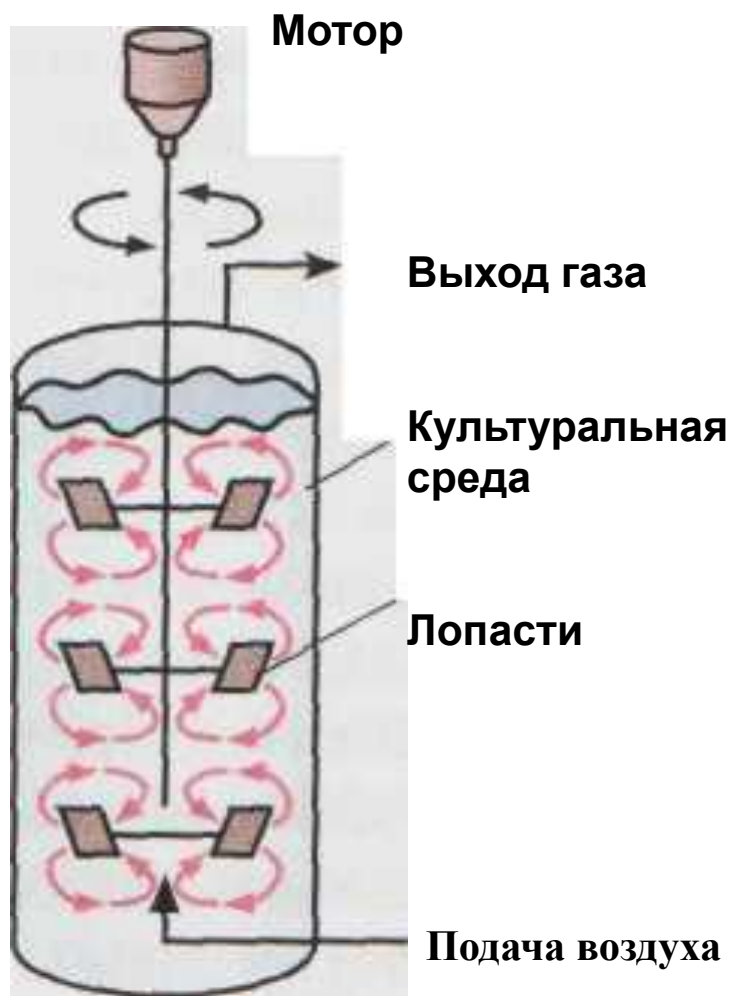
ВЛИЯНИЕ АЭРАЦИИ НА УДЕЛЬНУЮ СКОРОСТЬ РОСТА

Кислород плохо растворим в жидкости. Например, равновесная концентрация растворенного кислорода в воде при нормальных условиях и при контакте ее с воздухом, в котором 21% O_2 (то есть при парциальном давлении 150 мм. рт. ст.), составляет около 7 г/м^3 .

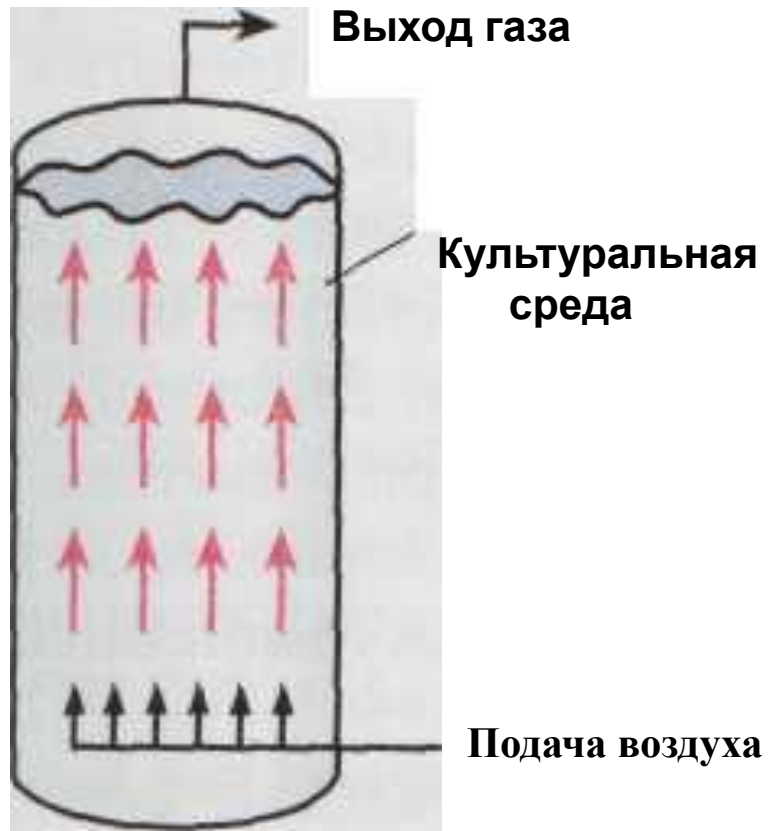
В культуральных жидкостях, представляющих солевые растворы, растворимость кислорода ниже и обычно лежит в пределах $4...6 \text{ г/м}^3$.

В то же время скорость потребления кислорода большинством микроорганизмов достаточно велика и составляет $0,2...0,3 \text{ г/(м}^3 \times \text{с)}$. При такой интенсивности дыхания растворенный кислород будет потреблен культурой за очень короткий промежуток времени.

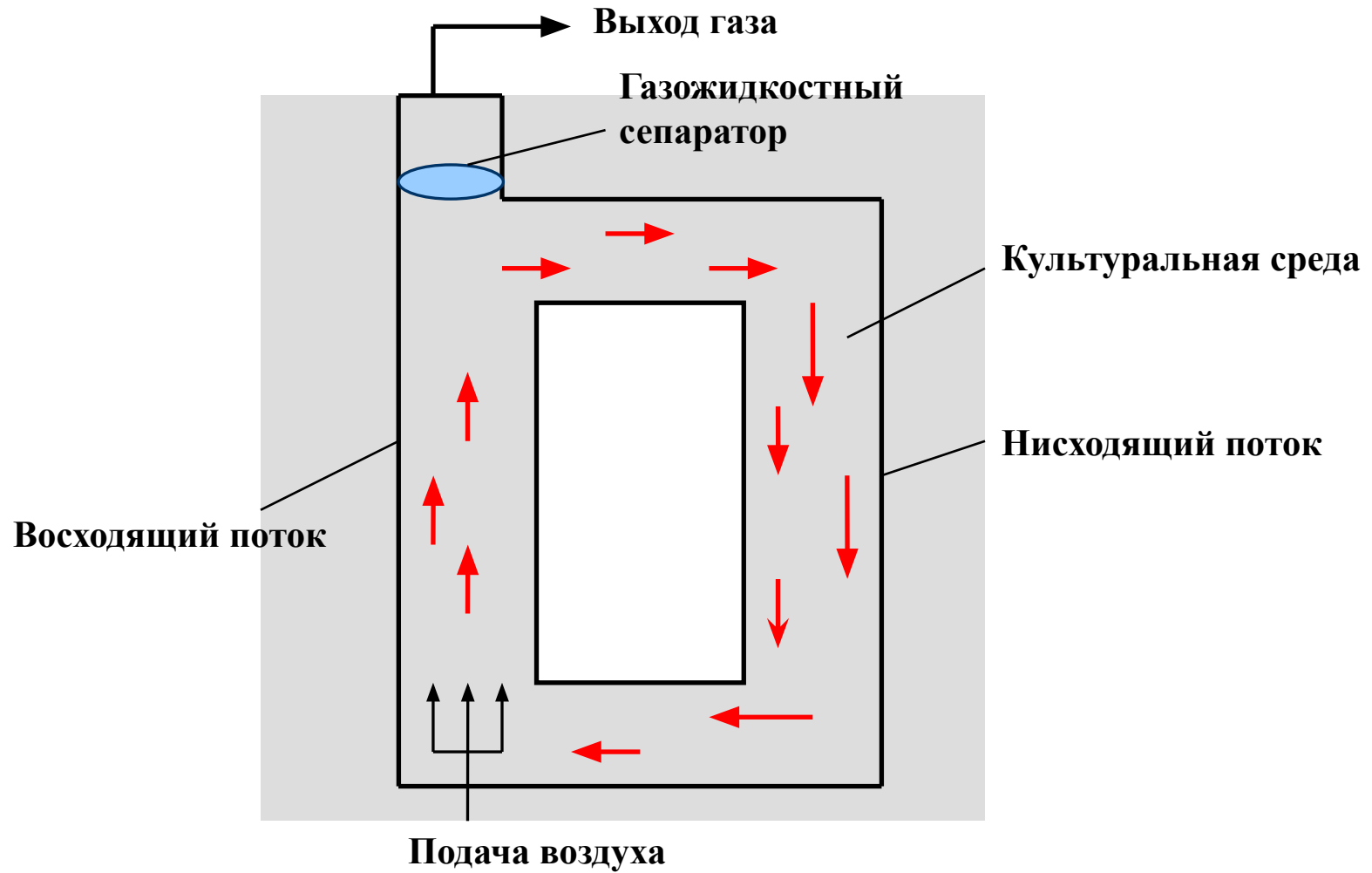
Аппараты с механическим перемешиванием.



Аппараты с пневматическим перемешиванием.



Аппараты с циркулярным перемешиванием.

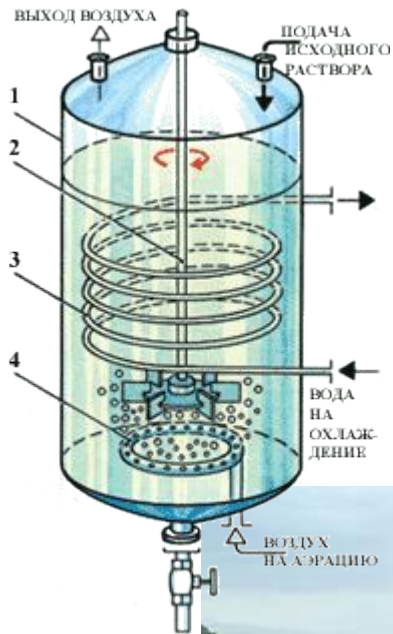


БИОРЕАКТОРЫ ПЕРИОДИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Биореакторы периодического действия характеризуются:

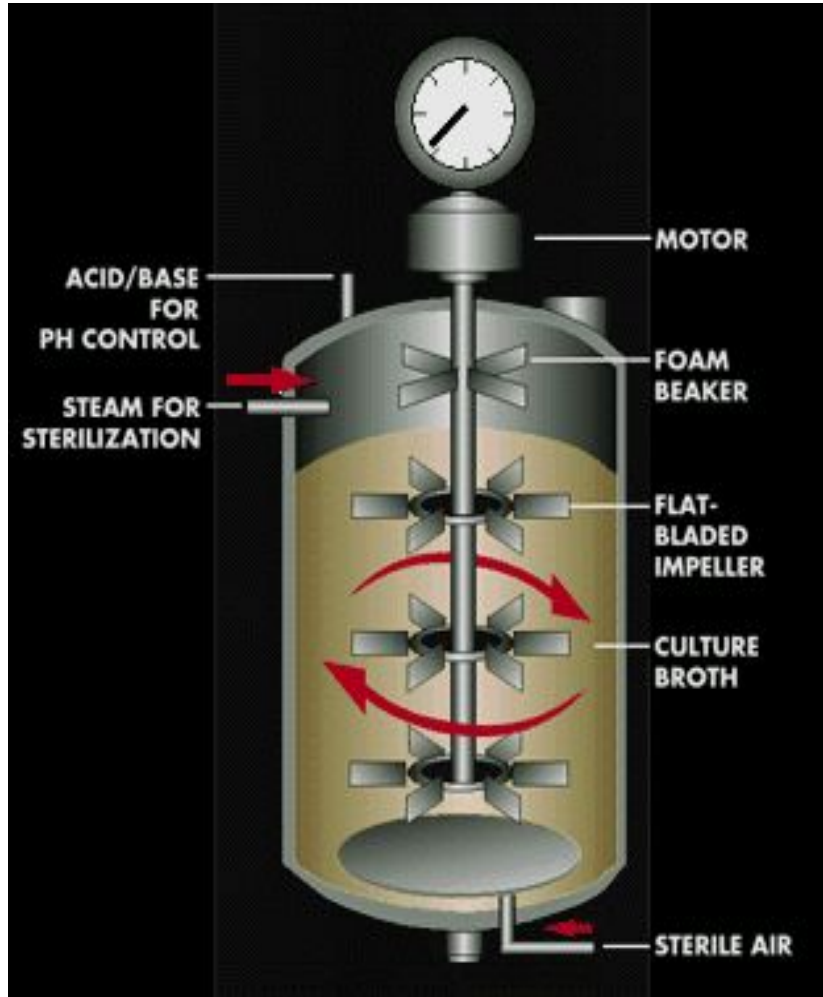
- единством места проведения всех стадий технологической операции;
- разновременностью этих стадий;
- различием параметров на этих стадиях.

Исходный материал загружают в биореактор, последовательно подвергают каким-либо воздействиям в течение определенного промежутка времени, а затем выгружают готовый или промежуточный продукт.

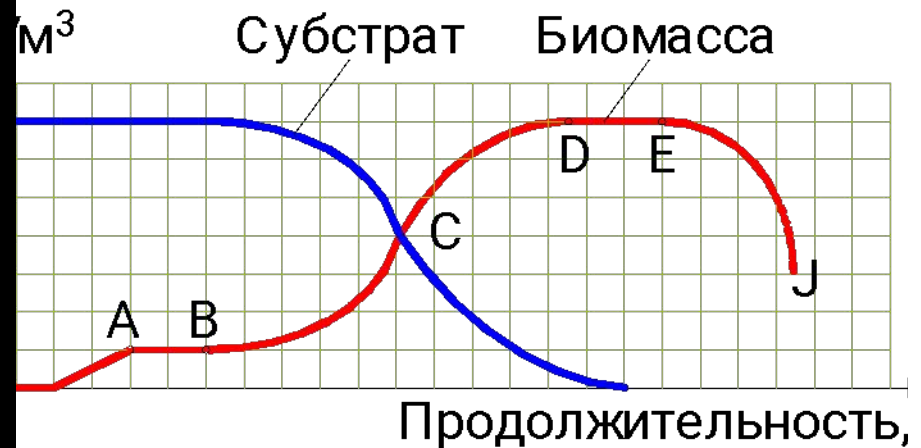


Работу биореактора в периодическом режиме можно уподобить естественному ходу сельскохозяйственных работ, когда все стадии процесса (например, вспашка, сев, прополка и т.д.) протекают на одном поле, в определенной последовательности, в разные периоды времени и при разных климатических условиях.

ТИПИЧНЫЙ ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ВЕЩЕСТВ ПРИ ПЕРИОДИЧЕСКОМ КУЛЬТИВИРОВАНИИ МИКРООРГАНИЗМОВ



AB – лаг фаза;
BC – фаза экспоненциального роста;
CD – фаза замедленного роста;
DE – стационарная фаза;
EJ – фаза отмирания (автолиз).



ПЕРИОДИЧЕСКОЕ КУЛЬТИВИРОВАНИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ

- **В экспоненциальную фазу обычно синтезируются, так называемые, первичные метаболиты (витамины, многие ферменты);**
- **В стационарную фазу обычно синтезируются, так называемы, вторичные метаболиты (антибиотики, красящие вещества и т.п.);**
- **Современные периодические процессы основаны на принципе дифференцированных режимов культивирования, в соответствии с которым для каждой фазы процесса подбирают оптимальные условия аэрации, перемешивания, рН и температуры.**

БИОРЕАКТОРЫ НЕПРЕРЫВНОГО ДЕЙСТВИЯ

Оборудование непрерывного действия характеризуется:

- одновременностью протекания всех стадий технологической операции;
- неизменностью параметров на этих стадиях;
- разобщенностью этих стадий в пространстве (т.е. они осуществляются в различных частях машины, аппарата или различных машинах и аппаратах единой технической системы).

В биореакторе непрерывного действия обеспечивается **стабилизация культуры микроорганизмов на стадии активного биосинтеза** при непрерывном добавлении питательной среды и непрерывном отборе готовой культуры.

Работу биореактора в непрерывном режиме можно уподобить сельскохозяйственным работам, осуществляемым в оранжерее, когда в одних и тех же условиях, одновременно, но на разных участках оранжереи могут выполняться различные работы, например, на одном – высаживаться посевной материал, на другом – сниматься урожай, на третьем – проводиться поливка и пр.

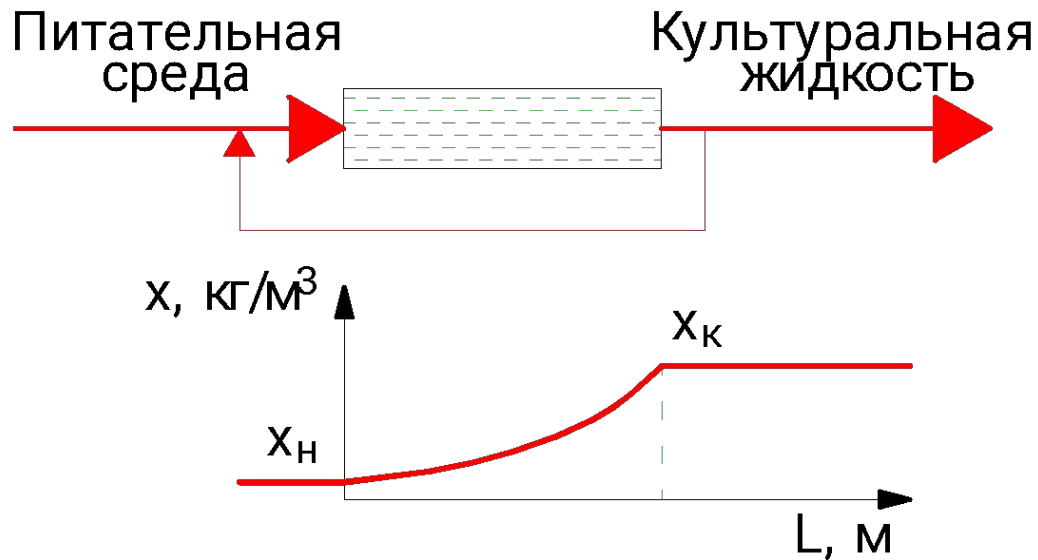


ОСНОВНЫЕ МОДЕЛИ АППАРАТОВ НЕПРЕРЫВНОГО ДЕЙСТВИЯ

По характеру процессов, которые в них протекают, аппараты непрерывного действия можно разделить на:

- **аппараты идеального (полного) вытеснения;**
- **аппараты идеального (полного) смешения;**
- **аппараты промежуточного типа.**

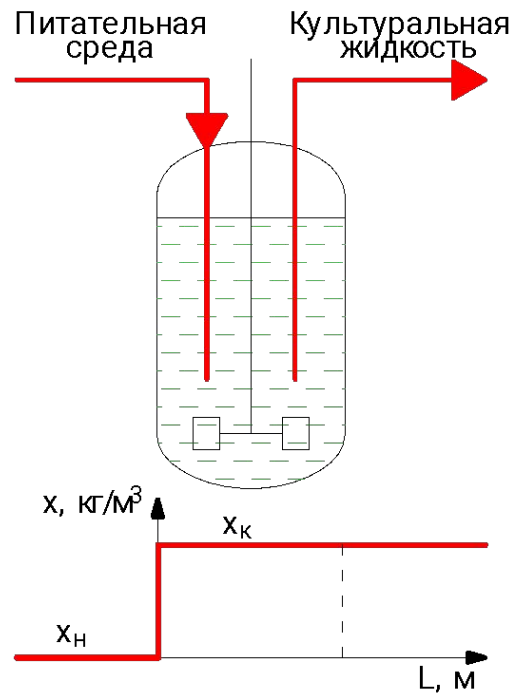
АППАРАТЫ ИДЕАЛЬНОГО ВЫТЕСНЕНИЯ



Для аппаратов этого типа характерно стержневое течение среды. Продольное перемешивание среды осуществляется за счет турбулентности потока.

- недостаточная подвижность клеток;
- трудность регулирования рН;
- трудность тепло- и массопереноса;
- необходимость постоянного засева.

АППАРАТ ИДЕАЛЬНОГО СМЕШЕНИЯ

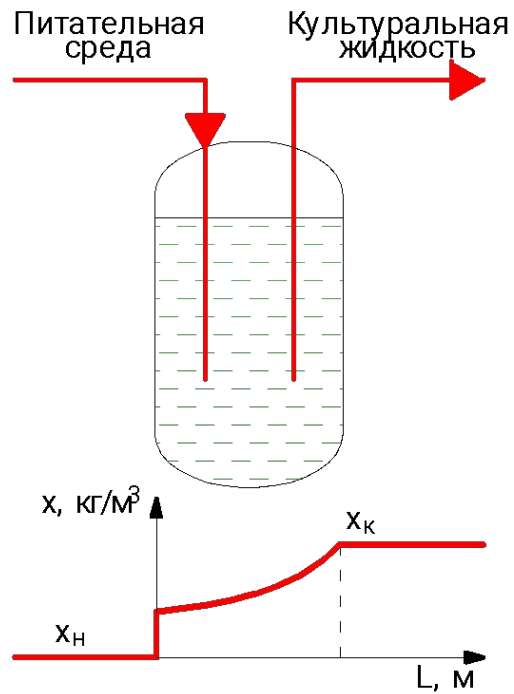


Для аппаратов этого типа характерна высокая интенсивность перемешивания среды с введением в аппарат большой мощности.

Удельная вводимая мощность $N_{уд}$ в биореакторах такого типа составляет обычно 1...3, но может достигать и 5...10 кВт/м³.

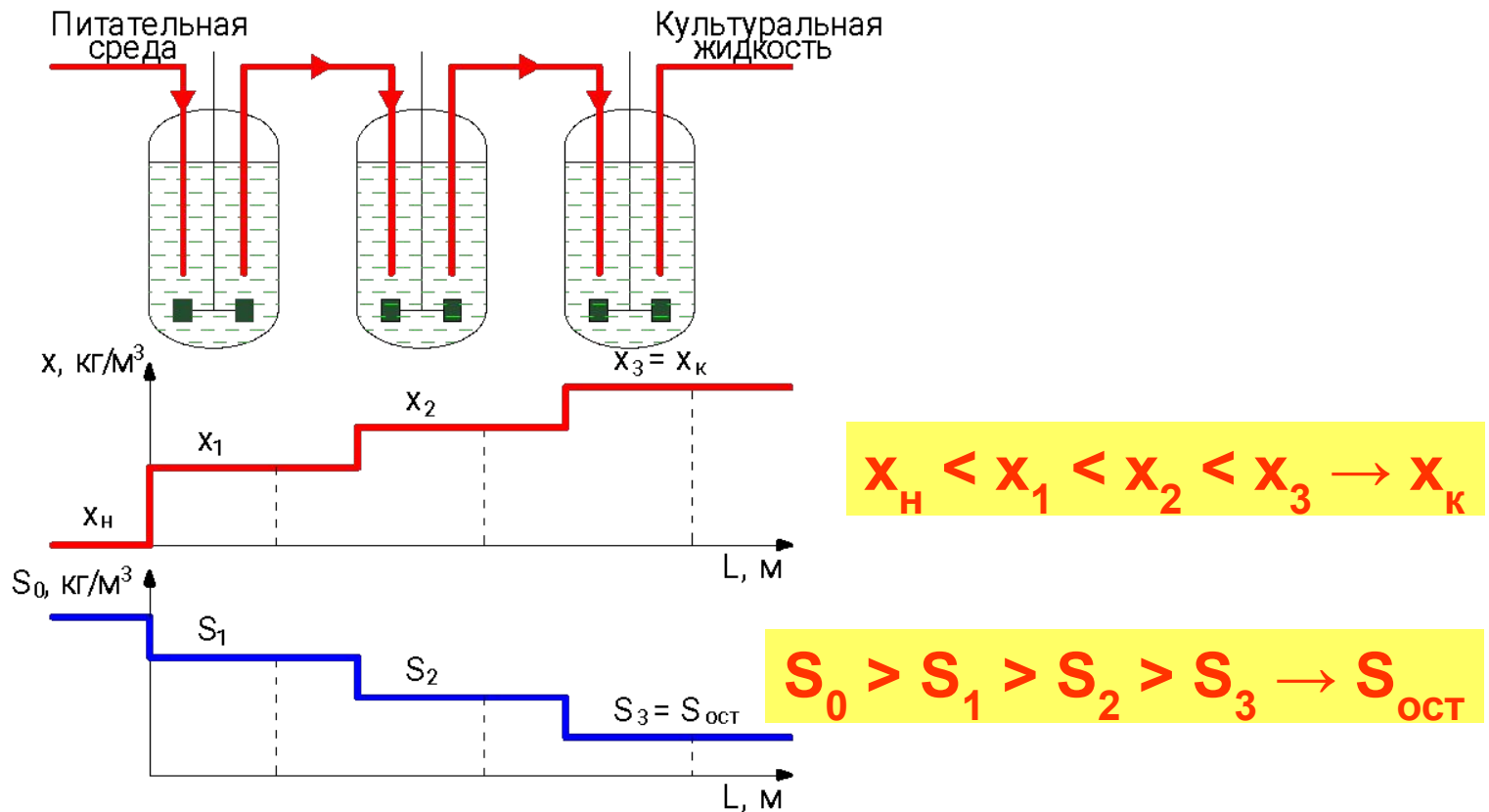
$$N_{уд} = N_p / V_p \text{ кВт/м}^3$$

АППАРАТ ПРОМЕЖУТОЧНОГО ТИПА



Для аппаратов
этого типа
характерна
невысокая
степень
интенсивности
перемешивания
среды.

МНОГОСТАДИЙНОЕ НЕПРЕРЫВНОЕ КУЛЬТИВИРОВАНИЕ



Возможна реализация принципа дифференцированных режимов.

ПРЕИМУЩЕСТВА НЕПРЕРЫВНОГО КУЛЬТИВИРОВАНИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ

- **Компактность и меньшая материалоемкость** по сравнению с биореакторами периодического действия той же производительности;
- **Простота обслуживания**, поскольку сокращаются затраты рабочего времени на вспомогательные операции - загрузку и разгрузку биореактора, его мойку и санитарную обработку;
- **Простота автоматизации**;
- **Постоянная работа с полной нагрузкой**;
- **Более высокое качество получаемого продукта**, поскольку культивирование осуществляют в условиях установившегося режима, обеспечивающих оптимальное физиологическое состояние культуры - в фазе экспоненциального роста;
- **Более высокая продуктивность**, чем у биореактора периодического действия, однако концентрация продукта всегда бывает ниже.

ПРИЧИНЫ, СДЕРЖИВАЮЩИЕ ПЕРЕХОД НА НЕПРЕРЫВНОЕ КУЛЬТИВИРОВАНИЕ

- **Более высокие требования к герметизации биореакторов для сохранения асептики;**
- **Более сложное конструктивное устройство аппаратуры и систем контроля, что ведет к увеличению капитальных затрат;**
- **Загрязнение биомассой внутренних поверхностей биореактора и расположенных внутри его устройств при продолжительном культивировании микроорганизмов, особенно микроскопических грибов;**
- **Угроза утраты ценных свойств генноинженерных штаммов;**
- **Инерционность мышления.**

Системы стерилизации.

Термические, самые распространенные, при температурах порядка 120-150° С:

- **нагревание объекта;**
- **острым паром под давлением;**
- **глухим паром, изолированным от стерилизуемых сред металлической стенкой;**
- **паром, генерируемым в самом стерилизуемом сосуде с помощью электронагревателей;**
- **автоклав (аппарат, где вода доводится до кипения при повышенном давлении);**

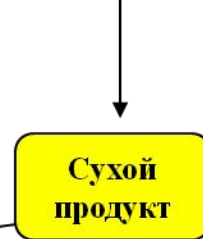
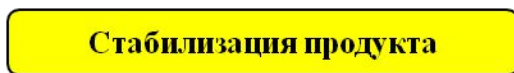
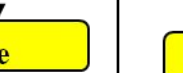
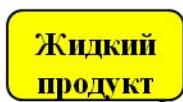
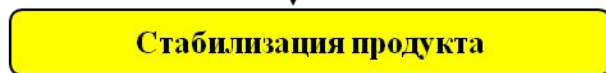
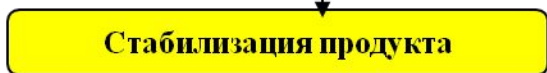
***Химические:* дезинфицирующие агенты** (β -пропиолактон, окись этилена, окись пропилена), самопроизвольно разлагающиеся в воде без образования токсичных продуктов.

Фильтрационные: пропускание газов (жидкостей) через волокнистые фильтры с последовательно расположенными фильтрующими элементами, задерживающие микроорганизмы.

Радиационные: обработка ультрафиолетовыми и радиоактивными излучениями

Лабораторные биореакторы. Объем биореактора **0,5-100 литров**, напоминают промышленные по форме и устройству перемешивания и аэрации.

Пилотные биореакторы. Объем биореактора **100 литров – 5 м³** (опытно-промышленные).



Отделение биомассы от культуральной жидкости (сепарация):

- Флотация.
- Фильтрация.
- Центрифугирование

Методы разрушения клеток:

- Механические
- Физические
- Химические

Отделение и очистка продуктов:

- Осаждение – физическое или химическое
- Экстракция.
- Адсорбция – частный случай экстракции, когда экстрагирующий агент – твердое тело
- Хроматография
- **Концентрирование продукта:**
- Осмос – мембрана пропускает воду, задерживая растворенные в ней вещества. Прямой осмос - диффузия веществ через мембрану, разделяющую раствор и растворитель. Обратный осмос – если внешнее давление превышает осмотическое.
- Ультрафильтрация – с помощью мембранных фильтров.
- Выпаривание.

Обезвоживание продукта:

- Ленточные сушилки.
- Сушка в кипящем слое.
- Барабанные сушилки.
- Распылительные сушилки.
- Вакуумные сушильные шкафы.

Модификация продукта:

Химическая модификация необходима в случае, когда биотехнологический процесс сам по себе дает лишь «заготовку» целевого продукта (пенициллин G - ампициллин, метиоциллин и т.д.).

Стабилизация продукта:

- сушка,
- обезвоживание,
- добавление наполнителей из грибного мицелия, пшеничных отрубей и др., стабилизация ферментов – добавление глицерина или углеводов, которые образуют водородные связи с кислотными остатками, или их иммобилизация.