

مدلسازی زیست‌راکتور تولید مخمر نان در محیط کشت ناپیوسته و (نیمه - پیوسته)

عالیه شاه‌محمدی، محمدعلی فنایی شیخ‌الاسلامی*

مشهد، دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده مهندسی، گروه مهندسی شیمی

پیام نگار: fanaei@ferdowsi.um.ac.ir

چکیده

مدل ساختمانی- نامتمایز سلولی سیبرنتیک، قادر به توصیف پدیده رشد دوگانه برای محیط کشت مخمرها در حالت هوازی می‌باشد. این مدل برای بیان این حقیقت به کار می‌رود که فرایندهای متابولیتی درون سلولی توسط خود سلول تنظیم می‌شود و میکروارگانیسمها را قادر به استفاده از آن سوبسترای می‌کند که بهترین نیازهای سلولی را برآورده سازد. در این کار از مدل سیبرنتیک برای توصیف مراحل رشد میکروارگانیسم ساکارومایسس سروسیا بر روی چندین سوبسترا استفاده شده است. نتایج حاصل از مدلسازی زیست‌راکتور تولید مخمر نان به صورت ناپیوسته و نیمه پیوسته نشان می‌دهد که علاوه بر اینکه مدل انتخابی با تقریب قابل قبولی بر داده‌های تجربی منطبق است، در نشان دادن فاز تأخیر و رشد دوگانه نیز به خوبی عمل می‌کند. با توجه به طبیعت هوازی این فرایند، برای اثبات محدودیت غلظت اکسیژن بر تولید زیست‌توده، ضریب انتقال جرم اکسیژن به صورت تابعی از دور همزن و سرعت هوادهی مدل شده و تأثیر این پارامتر بر تولید اتانول مورد بحث و بررسی قرار گرفته است.

کلمات کلیدی: زیست‌راکتورهای نیمه پیوسته صنعتی، ساکارومایسس سروسیا، تخمیر گلوکوز

۱- مقدمه

زیست‌توده ساکارومایسس سروسیا که عموماً به شکل مخمر نانویی است، محصول عمده میکروارگانیسمهای تک سلولی در جهان است. مخمر نانویی معمولاً با اضافه کردن مقدار کمی از میکروارگانیسم ساکارومایسس سروسیا به محلول آبی که حاوی مواد مغذی لازم در دما و pH مناسب است تولید می‌شود. زمانی که سلول به اندازه کافی رشد کرد برای مراحل بعدی به زیست‌راکتور بزرگ منتقل می‌شود که برای رسیدن به محصول مطلوب، این عملیات در چهار یا پنج مرحله انجام می‌گیرد. زیست‌راکتورهای کوچک که در مراحل اولیه استفاده می‌شوند معمولاً به صورت ناپیوسته کار می‌کنند. پس

از عمل تطابق به کمک تکنیک ناپیوسته، از راکتورهای بزرگ برای مراحل بعدی استفاده می‌شود. در این فرایند، بازدهی تبدیل سوبسترا و حجم محصول نهایی اهمیت بسزایی دارد [۱]. تأثیر متغیرهایی نظیر دما و pH به خوبی مشخص است و مقدار بهینه آنها به آسانی به دست می‌آید. همچنین بازدهی محصول از غلظت زیست‌توده، شکر، اکسیژن و اتانول تولیدی نیز تأثیر می‌پذیرد. شرایط بهینه برای ماکزیمم کردن محصول با زمان و رشد میکروارگانیسمها تغییر می‌کند که این مسأله می‌تواند به کمک یک مدل ساختمانی نامتمایز سلولی که قادر است سرعت رشد غالب در هر لحظه از زندگی سلولها را شناسایی کند، حل شود. مسأله دیگری

۵۰ میلی گرم در لیتر برسد اتفاق می افتد. بنابراین در فرایند ناپیوسته، سرعت ورود خوراک باید شدیداً کنترل شود.

بر اساس فرضیات بالا بدیهی است که ساکارومایسس ساختار منظمی دارد که میکروارگانیزم را به طرف آن مسیر متابولیتی که قادر به استفاده بهینه از منابع در دسترس است سوق می دهد. مدلسازی سینتیکی رفتار رشد ساکارومایسس نیاز به اطلاعات جزئی از مکانیزم کنترلی درون سلولی دارد و مدل موند کافی نیست. بطور کلی مدل های غیر ساختمانی قادر به پیش بینی دینامیک پیچیده رشد دوگانه نیستند.

اصول مدلسازی سینرتیک بر این اساس استوار است که میکروارگانیزمها در هر بازه زمانی از آن سوبسترای استفاده می کنند که ماکزیمم سرعت رشد حاصل شود و همچنین سرعت رشد متناسب با سرعت آنزیم کلیدی ای است که هر مسیر متابولیتی را کنترل می کند.

متغیرهای سینرتیک u_i و v_i به ترتیب بیانگر سنتز و فعالیت آنزیم کلیدی از مسیر متابولیتی i ام هستند. مقادیر u_i بیانگر این است که منابع سلولی به آن مسیری اختصاص دارد که ماکزیمم رشد زیست توده حاصل شود [۷].

$$u_i = \frac{r_i}{\sum r_i} \quad (1)$$

v_i متغیری است که مکانیزم بازدارندگی / فعالسازی آنزیم کلیدی (e_i) را کنترل می کند.

$$v_i = \frac{r_i}{\max(r_j)} \quad (2)$$

معادله (۲) نشان می دهد که تأثیر بازدارندگی میکروارگانیزم بر سوبسترای که سرعت رشد زیست توده را افزایش می دهد، اندک است و با کاهش سرعت رشد به طور تصاعدی زیاد می شود.

در این کار سرعت رشد ویژه برای مسیرهای متابولیتی متفاوت، با توجه به رابطه موند اصلاح شده مدل شده است و فرض بر این است که سرعت رشد ویژه، متناسب با غلظت آنزیم کلیدی درون سلولی

$$\text{است} \left(\frac{e_i}{e_{i_{\max}}} \right) [8].$$

که در اینجا حائز اهمیت است محدودیت انتقال جرم اکسیژن می باشد که باید مد نظر قرار داد. در غیاب اکسیژن، مسیر متابولیتی تخمیر غالب شده و اتانول تولید می گردد. یک مدل مناسب برای توصیف رشد مخمر ساکارومایسس سروسیا، مدل سینرتیک است که قادر به توصیف پدیده رشد دوگانه نیز می باشد [۲]. این مدل اولین بار توسط استریت و رامکیشنا [۳] و وارنر و رامکیشنا [۴] پیشنهاد شد. سپس جنز و کمپالا [۵] و دی سربو و همکارانش [۶] این مدل را بسط داده و از آن برای توصیف پدیده رشد مخمر ساکارومایسس سروسیا در زیست راکتورهای ناپیوسته استفاده کرده اند. در این تحقیق، قابلیت مدل سینرتیک در مدلسازی زیست راکتور تولید مخمر نان در سیستم ناپیوسته و نیمه پیوسته و همچنین محدودیت غلظت اکسیژن بر تولید محصول، مطلوب نشان داده شده است.

۲- توصیف جزئیات مدل

در طول رشد هوازی مخمر ساکارومایسس سروسیا، گلوکوز و اتانول هر دو می توانند به عنوان منبع کربن مورد استفاده قرار گیرند و نیتروژن و سایر مواد مغذی دیگر نیز توسط نمکهای غیر آلی تأمین می شوند. گلوکوز در دو مسیر متفاوت اکسایش و تخمیر متابولیز می شود که بستگی به غلظت گلوکوز در محیط کشت دارد. در غلظت های بالای گلوکوز، اکسایش متوقف شده و فقط تخمیر اتفاق می افتد که تأثیر "کراتری" نامیده می شود. زمانی که غلظت گلوکوز به زیر ۱۰۰-۵۰ میلی گرم در لیتر برسد، مسیر اکسایش غالب می شود. تحت شرایطی که سیستم با کمبود اکسیژن مواجه گردد، مسیر متابولیتی تخمیر، غالب می شود که در غلظت های پایین گلوکوز منجر به تولید اتانول می گردد که تأثیر "پاستر" نامیده می شود.

وقتی گلوکوز محیط تمام شود، اتانول تولید شده در طول مسیر متابولیتی تخمیر مصرف می شود که بیانگر رفتار دوگانه^۲ گلوکوز می باشد. بازدهی زیست توده بر روی گلوکوز، شدیداً به مسیر متابولیتی غالب وابسته است و تنها در زمان اکسایش گلوکوز به ماکزیمم می رسد. این مسأله زمانی که غلظت گلوکوز به زیر ۱۰۰-

1. Crabtree Effect
2. Pasture Effect
3. Diauxic

(۱۱) موازنه بر روی غلظت نسبی آنزیم کلیدی برای اکسایش اتانول

$$\frac{d\left(\frac{e_r}{e_{r_{\max}}}\right)}{dt} = (\mu_{r_{\max}} + \beta) \cdot \left(1 - \varepsilon + \varepsilon u_r \frac{S_r}{k_r V_L + S_r} \cdot \frac{ox}{k_{ox} + ox}\right) - (\sum r_i v_i + \beta) \cdot \left(\frac{e_r}{e_{r_{\max}}}\right)$$

(۱۲) موازنه بر روی غلظت نسبی آنزیم کلیدی برای اکسایش شکر

$$\frac{d\left(\frac{e_r}{e_{r_{\max}}}\right)}{dt} = (\mu_{r_{\max}} + \beta) \cdot \left(1 - \varepsilon + \varepsilon u_r \frac{S_1}{k_r V_L + S_1} \cdot \frac{ox}{k_{ox} + ox}\right) - (\sum r_i v_i + \beta) \cdot \left(\frac{e_r}{e_{r_{\max}}}\right)$$

$$\varepsilon = \frac{\alpha}{\alpha + \alpha^*}$$

(۱۳) موازنه بر روی غلظت اکسیژن مایع

$$\frac{dox}{dt} = K_L a (ox^* - ox) - \left(\phi_2 \frac{r_2 v_2}{Y_2} + \phi_3 \frac{r_3 v_3}{Y_3} \right) \frac{X}{V_L}$$

(۱۴) ضریب تنفسی

$$RQ = \frac{\left(\left(\frac{\phi_1}{46} \right) \left(\frac{r_1 v_1}{Y_1} \right) + \left(\frac{\phi_2}{32} \right) \left(\frac{r_2 v_2}{Y_2} \right) \left(\frac{2}{3} \right) + \left(\frac{\phi_3}{32} \right) \left(\frac{r_3 v_3}{Y_3} \right) \right)}{\left(\frac{\phi_2}{32} \right) \left(\frac{r_2 v_2}{Y_2} \right) + \left(\frac{\phi_3}{32} \right) \left(\frac{r_3 v_3}{Y_3} \right)}$$

مقادیر ox^* , $K_L a$, s_1^0 , F_{in} , X ، به ترتیب، مقدار زیست توده در راکتور، حجم شکر، غلظت شکر در خوراک، ضریب انتقال جرم (گاز-مایع) و غلظت اکسیژن در سطح مشترک (گاز-مایع) می‌باشند. α و β به ترتیب ثابتهای مرگ و سنتر آنزیم می‌باشند. α^* جمله کوچک سنتزی برای همه آنزیمهاست و در پیش بینی تحریک آنزیمهایی که از فعالیت باز مانده‌اند اهمیت دارد. ϕ_i و Y_i [۵،۹] به ترتیب بازدهی و ثابت استوکیومتری برای مسیرهای متابولیتی متفاوت می‌باشند. ضریب تنفسی RQ نشان‌دهنده نسبت دی اکسید کربن تولید شده به اکسیژن مصرف شده است. این پارامتر هنگامی که مسیر متابولیتی تخمیر گلوکوز غالب باشد، بزرگتر از یک است؛ هنگامی که مسیر متابولیتی اکسایش گلوکوز غالب باشد، نزدیک به یک و هنگام مصرف اتانول، کمتر از یک است.

(۳) تخمیر شکر
$$r_1 = \mu_{1_{\max}} \frac{e_1}{e_{1_{\max}}} \cdot \frac{S_1}{k_1 V_L + S_1}$$

(۴) اکسایش اتانول
$$r_r = \mu_{r_{\max}} \frac{e_r}{e_{r_{\max}}} \cdot \frac{S_r}{k_r V_L + S_r} \cdot \frac{ox}{k_{ox} + ox}$$

(۵) اکسایش گلوکوز

$$r_3 = \mu_{3_{\max}} \frac{e_3}{e_{3_{\max}}} \cdot \frac{S_3}{k_3 V_L + S_3} \cdot \frac{ox}{k_{ox} + ox}$$

این انتخاب مزیت مدل سیبرنتیک را نشان می‌دهد، زیرا $\left(\frac{e_i}{e_{i_{\max}}}\right)$

تنها در محدوده ۰-۱ تغییر می‌کند. S_1 و S_r به ترتیب مقادیر شکر و اتانول در زیست راکتور هستند. ox غلظت اکسیژن حل شده و V_L حجم مایع درون راکتور می‌باشد. k_i مقدار ثابت اشباع برای سوپسترا در هر مسیر متابولیتی است. k_{ox} ثابت اشباع برای اکسیژن حل شده می‌باشد، با این فرض که این مقدار، مستقل از مسیر متابولیتی اکسایش است.

با نوشتن معادلات موازنه برای سیستم ناپیوسته ($F_{in} = 0$) و نیمه پیوسته ($F_{in} \neq 0$) معادلات زیر نتیجه می‌شوند:

(۶) موازنه بر روی زیست توده
$$\frac{dX}{dt} = (\sum r_i v_i)$$

(۷) موازنه بر روی گلوکوز
$$\frac{dS_1}{dt} = F_{in} s_1^0 - \left(\frac{r_1 v_1}{Y_1} + \frac{r_3 v_3}{Y_3} \right) X$$

(۸) موازنه بر روی اتانول
$$\frac{dS_2}{dt} = \left(\phi_1 \frac{r_1 v_1}{Y_1} - \frac{r_2 v_2}{Y_2} \right) X$$

(۹) موازنه بر روی حجم مایع
$$\frac{dV_L}{dt} = F_{in}$$

(۱۰) موازنه بر روی غلظت نسبی آنزیم کلیدی برای تخمیر گلوکوز

$$\frac{d\left(\frac{e_1}{e_{1_{\max}}}\right)}{dt} = (\mu_{1_{\max}} + \beta) \cdot \left(1 - \varepsilon + \varepsilon u_1 \frac{S_1}{k_1 V_L + S_1}\right) - (\sum r_i v_i + \beta) \cdot \left(\frac{e_1}{e_{1_{\max}}}\right)$$

جدول ۱- مقادیر پارامترهای مدل شبیه سازی شده

واحد	مقادیر	پارامترها
...	۰/۹۰۹	ε
(h^{-1})	۰/۲	β
(h^{-1})	۰/۴۵	$\mu_{1\max}$
(h^{-1})	۰/۲۰	$\mu_{2\max}$
(h^{-1})	۰/۳۳	$\mu_{3\max}$
...	۰/۱۵	Y_1
...	۰/۷۴	Y_2
...	۰/۵	Y_3
(g/dm^3)	$1/0 \pm 0/1$	k_1
(g/dm^3)	$0/0 \pm 0/04$	k_2
(g/dm^3)	۰/۰۰۱	k_3
...	۰/۴۱	ϕ_1
...	۱/۰۶۷	ϕ_2
...	۰/۵۲	ϕ_3
(g/dm^3)	$4/6 \times 10^{-5}$	Kox

آوردن فاز تأخیر اولیه، باید غلظتهای نسبی آنزیمهای کلیدی کوچک انتخاب شوند. در انتخاب غلظتهای اولیه آنزیم، باید به مقدار ماده تلقیح که شدیداً بر رفتار سیستم تأثیر می‌گذارد توجه کرد. البته غلظت آنزیم کلیدی به سرعت با گذشت زمان تغییر می‌کند و خطای کوچک در تخمین مقادیر اولیه تأثیر اندکی در نتایج مدلسازی دارد. شکل (۳) نتایج مدلسازی برای تغییر غلظت این سه آنزیم کلیدی در طول زمان را نشان می‌دهد که رفتار مشاهده شده کاملاً صحیح است. در غلظت بالای گلوکوز، غلظت نسبی آنزیم کلیدی $\left(\frac{e_1}{e_{1\max}} \right)$ که تخمیر گلوکوز را زیاد می‌کند، افزایش می‌یابد. بعد از مصرف تمام گلوکوز در طول فاز تأخیر دوگانه، آنزیم کلیدی که اکسایش اتانول را زیاد می‌کند، سنتز می‌شود و مصرف اتانول با سرعت دیگری شروع می‌شود.

۳-۲ سیستم نیمه پیوسته

در این مرحله فرض بر این است که یک سیستم نیمه پیوسته داریم که توسط حجم‌های مساوی از ملاس نیشکر و چغندر قند خوراک دهی می‌شود. این سیستم برای دو مسیر متفاوت شبیه سازی شده است.

در اولین مسیر، سرعت چرخش پره‌ها و سرعت هوادهی ثابت و به ترتیب ۱۰۰۰ rpm و ۳۰۰ (L/hr) فرض شده است. در این مسیر غلظت اکسیژن حل شده با زمان کاهش می‌یابد تا جایی که به صفر می‌رسد، زیرا غلظت اکسیژن در مقابل افزایش غلظت زیست‌توده کافی نیست.

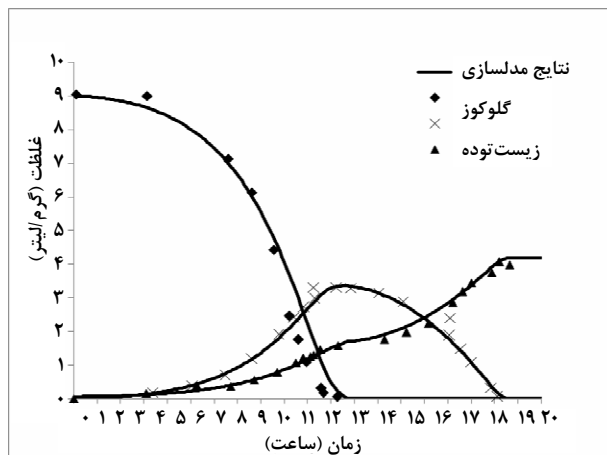
همچنین فرض شده است که ماده تلقیح فاز تأخیر اولیه از خود نشان نمی‌دهد که این شرایط با انتخاب مقدار بزرگتر ضریب اکسایش یعنی $\left(\frac{e_3}{e_{3\max}} \right)$ نسبت به $\left(\frac{e_2}{e_{2\max}} \right)$ و $\left(\frac{e_1}{e_{1\max}} \right)$ به دست می‌آید. مقادیری که برای مدلسازی یک زیست‌راکتور آزمایشگاهی فرض می‌شود عبارتند از $\left(\frac{e_2}{e_{2\max}} \right) = 0/2$ و $\left(\frac{e_1}{e_{1\max}} \right) = 0/2$ و $\left(\frac{e_3}{e_{3\max}} \right) = 0/7$. نتایج حاصل از مدلسازی برای غلظت زیست‌توده و اکسیژن، یکبار با ثابت نگه داشتن ضریب انتقال جرم ($K_L a$) و بار دیگر با تغییر آن در شکل (۴) آورده شده است.

۳-۲ نتایج مدلسازی

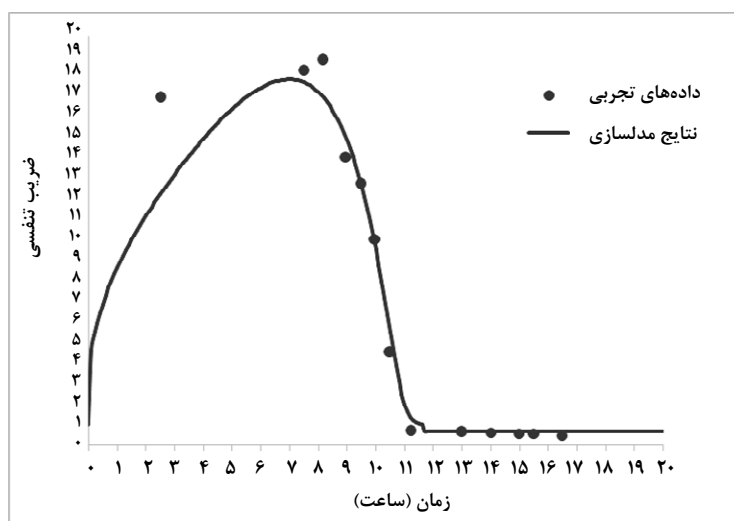
برای مدلسازی از نرم افزار مطلب استفاده شده که نتایج آن برای سیستم ناپیوسته و نیمه پیوسته در ادامه آورده شده است.

۳-۱ سیستم ناپیوسته

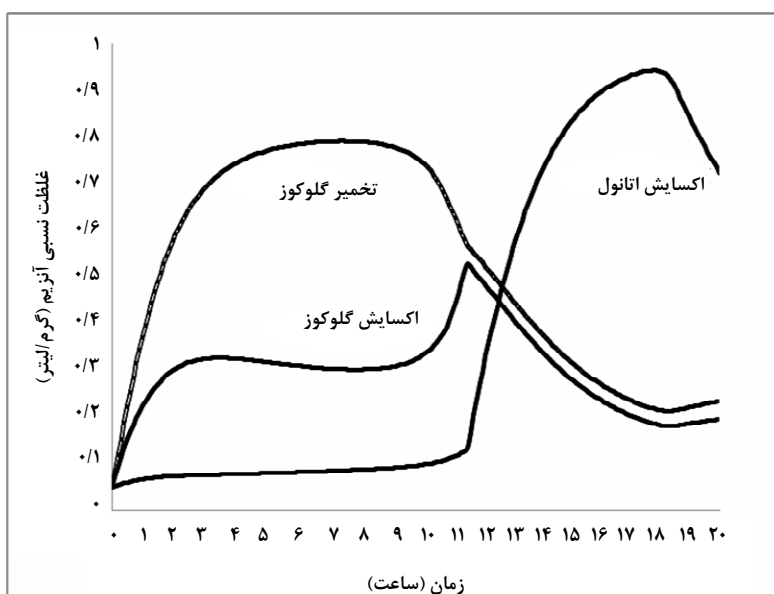
در شکل (۱) نتایج حاصل از مدلسازی برای تغییرات غلظت گلوکوز، اتانول و زیست‌توده و در شکل (۲) مقدار RQ گزارش شده است. نتایج به دست آمده در مقایسه با داده‌های تجربی کاملاً رضایت بخش است و همچنین قادر به نشان دادن فاز تأخیر و رشد دوگانه نیز می‌باشد. به وضوح مشخص است که بعد از فاز تأخیر اولیه که زمان لازم برای انطباق زیستی میکروارگانیسم‌ها با محیط کشت است، مخمر در مسیر متابولیتی، تخمیر می‌کند که با تولید اتانول، سرعت رشد بالایی دارد. این مسأله توسط مقدار بالای RQ هم تصدیق می‌شود. بعد از مصرف همه گلوکوز و فاز تأخیر دوم، ساکارومایسس شروع به متابولیزه کردن اتانول می‌کند. همه این نتایج به روشنی توسط مدل، شبیه‌سازی شده است. برای به‌دست



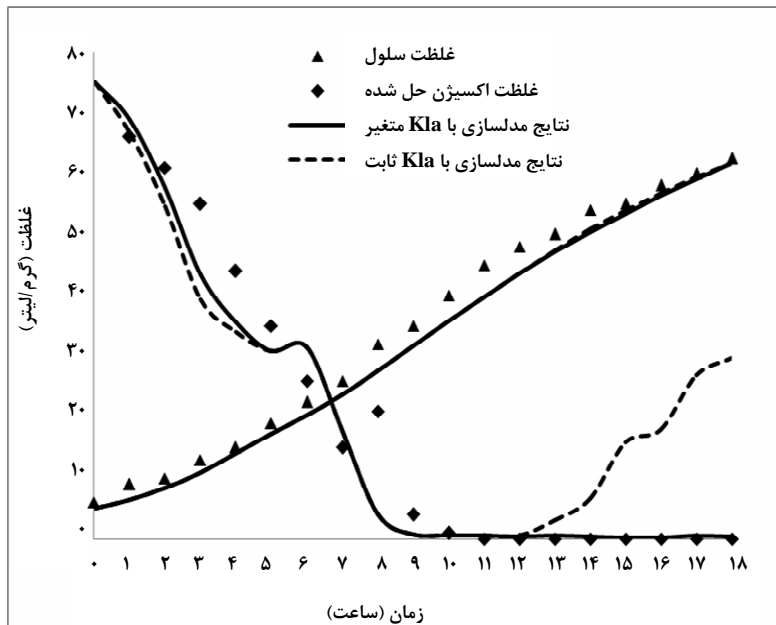
شکل ۱- داده‌های تجربی [۶] و مدل شبیه‌سازی شده برای تغییرات غلظت گلوکوز، اتانول و زیست‌توده



شکل ۲- داده‌های تجربی [۶] و مدل شبیه‌سازی شده برای تغییرات ضریب تنفسی



شکل ۳- مدل شبیه‌سازی شده برای تغییر غلظت آنزیم‌های کلیدی



شکل ۴- داده‌های تجربی [۶] و مدل شبیه‌سازی شده برای غلظت سلول و اکسیژن با K_{La} ثابت و متغیر

اگر غلظت زیست توده در محدوده $(200-250 \text{ kg/m}^3)$ باشد می‌توان سیستم را نیوتنی فرض کرد [۱۰]. با توجه به اینکه گرانی و چگالی محیط کشت در حین رشد تغییر می‌کنند و با فرض سیستم نیوتنی، چنین خواهیم داشت:

$$\mu = 0.9 \times 10^{-3} + 0.83 \times 10^{-3} X \quad (15)$$

$$\rho = 1000 + X \left(1 - \frac{1000}{1431} \right) \quad (16)$$

۱۴۳۱ چگالی زیست توده خشک و ۱۰۰۰ چگالی آب است [۱۱]. با محاسبه عدد رینولدز در ظروف همزن دار و با استفاده از نمودارهای مربوطه [۱۲]، عدد توان به دست می‌آید و به دنبال آن، مقدار P_0 که همان توان ایده ال دستگاه است مشخص می‌گردد.

$$P_i = N_p \cdot \rho \cdot N^3 \cdot D_i^5 \quad (17)$$

با حدس و خطا، رابطه (۱۸) برای محاسبه توان واقعی دستگاه انتخاب گردید که مقادیر ضریب انتقال جرم را به خوبی پیش بینی می‌کند:

به نظر می‌رسد که وابستگی غلظت زیست توده به ضریب انتقال جرم در غلظتهای بالای سلول بیشتر است. در نتیجه هنگامی که غلظت بالای مخمر، سیستم غیر نیوتنی ایجاد می‌کند، وابستگی این ضریب به غلظت زیست توده به آسانی قابل پیش بینی نیست.

از آنجا که در بسیاری از فرایندهای تخمیر هوازی، غلظت اکسیژن در محیط کشت یک عامل محدود کننده است، اندازه گیری صحیح ضریب انتقال جرم از اهمیت ویژه ای برخوردار است. تحت شرایطی که سیستم با کمبود اکسیژن مواجه شود، مسیر متابولیتی تخمیر غالب شده و اتانول تولید می‌گردد.

به منظور اطمینان از شرایط هوازی در دومین مسیر، سرعت چرخش پره ها و سرعت جریان هوا، هر دو، تغییر می‌کنند تا غلظت اکسیژن حل شده بیشتر از مقدار بحرانی که ۱۵٪ مقدار اشباع است نگه داشته شود. برای این کار، ابتدا ضریب انتقال جرم اکسیژن به صورت تابعی از سرعت هوادهی (Q_g) و دور همزن (N) مدل شده است.

در بسیاری از راکتورهایی که در آنها مسأله کنترل اکسیژن مطرح است، استفاده از سیستم های چند پره ای نقش بسزایی در کاهش هزینه های تمام شده محصول دارد. بنابراین در اینجا یک مخزن همزن دار به قطر ۲۰ cm و ارتفاع ۴۰ cm با دو پره از نوع دیسک توربین به قطر ۷/۵ cm و فاصله ۱۱ cm فرض شده است.

$$K_L a = 1.28 \times 10^{-2} \cdot \left(\frac{P_{g/L}}{V} \right)^{.425} (V_S)^{.224} \quad (19)$$

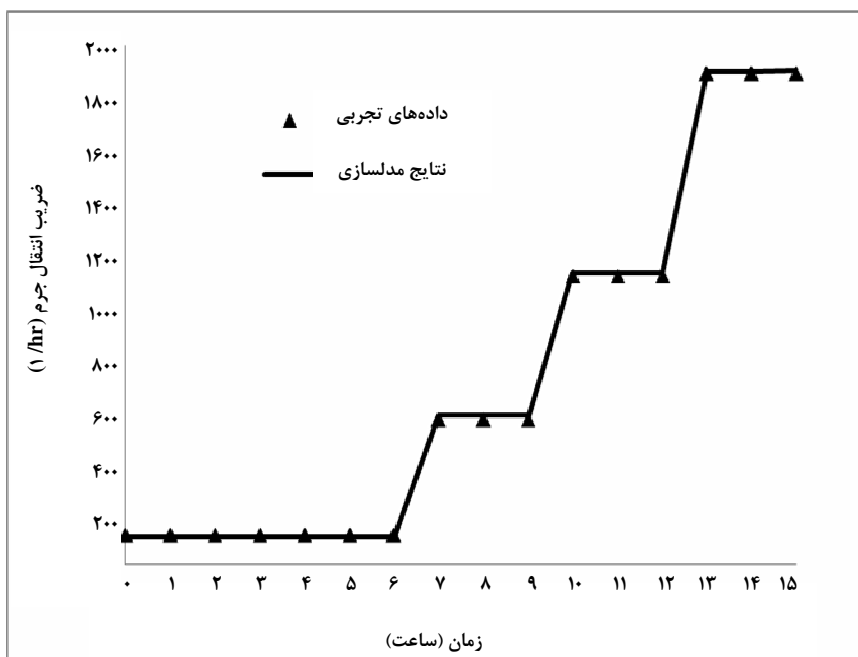
در این مسیر، سیستم هرگز با محدودیت انتقال جرم اکسیژن مواجه نمی شود. شکل (۶) غلظت اتانول تولید شده در طول دو مسیر را نشان می دهد. واضح است که مقدار اتانول تولید شده در طول مسیر دوم، به دلیل جلوگیری از محدودیت انتقال جرم اکسیژن، کمتر از مسیر اول است. شکل (۷) نتایج حاصل از مدلسازی دینامیکی برای زیست توده و اکسیژن حل شده را نشان می دهد. از تطابق داده های تجربی و نتایج حاصل از مدلسازی می توان فهمید که مدل پیشنهادی قادر به توصیف پدیده رشد مخمر در محیط نیمه پیوسته نیز می باشد.

$$P_g = 1.224 \cdot \left(\frac{P_r \cdot N \cdot D_i^3}{Q_g^{.56}} \right)^{.422} \quad (18)$$

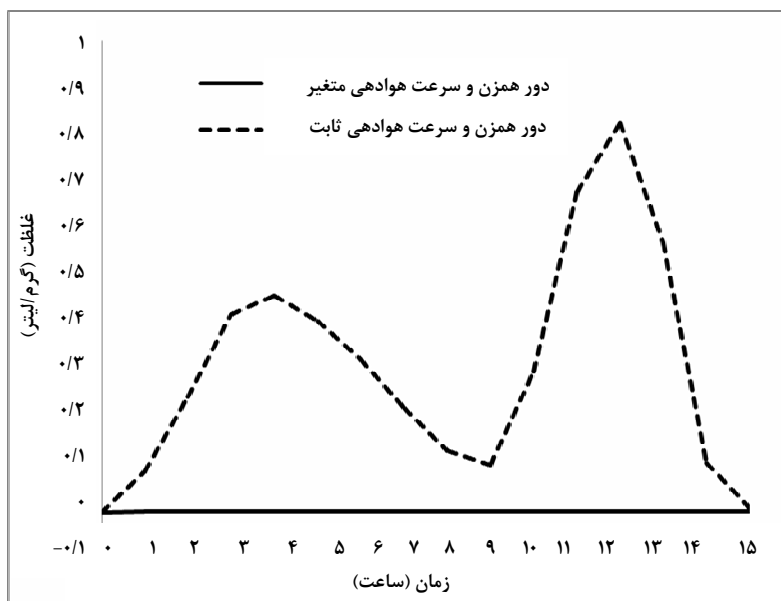
واضح است که ضریب انتقال جرم تابعی از حجم، سرعت هوای دمیده شده و توان کل همزن است.

$$K_L a \propto \left(\frac{P_g}{V} \right)^\alpha (V_S)^\beta$$

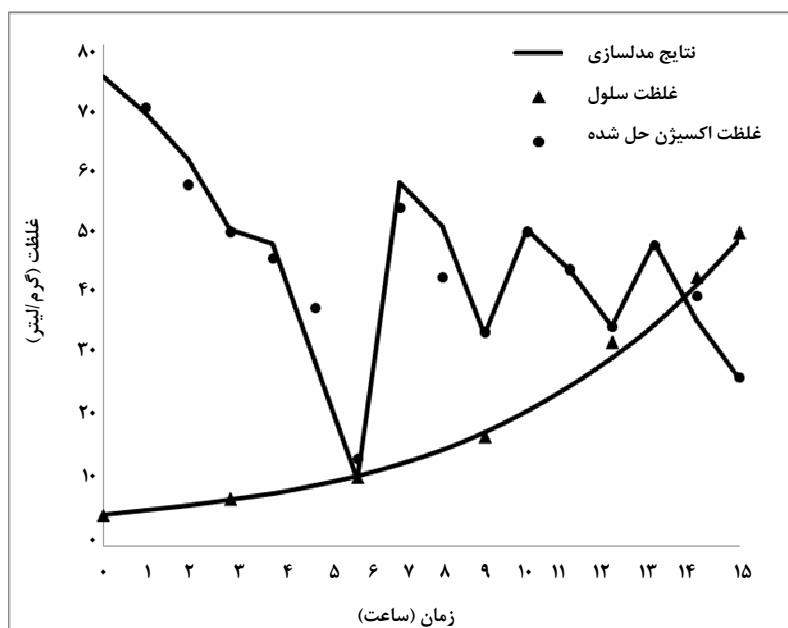
V_S سرعت ظاهری است. در نهایت با سعی و خطا رابطه زیر برای ضریب انتقال جرم پیشنهاد شده است. همچنان که از شکل (۵) پیدا است معادله پیشنهادی به خوبی بر داده های تجربی منطبق است.



شکل ۵- داده های تجربی [۶] و مدل شبیه سازی شده برای ضریب انتقال جرم



شکل ۶- غلظت اتانول تولید شده با سرعت هوادهی و دور همزن ثابت و متغیر



شکل ۷- داده‌های تجربی [۶] و مدل شبیه‌سازی شده برای غلظت سلول و اکسیژن

یک محیط جدید، به ساختار مولکولی خود آرایشی مجدد می‌دهند و متناسب با ترکیب مواد تغذیه ای، آنزیمهای جدیدی را تولید می‌کنند و تولید برخی آنزیمهای دیگر را متوقف می‌سازند و بدین ترتیب ابزار زیستی درون سلولی با شرایط محیطی جدید انطباق پیدا می‌کند. این مسأله که موسوم به فاز تأخیر است، به خوبی

۴- نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از مدل‌سازی نشان می‌دهد که مدل انتخابی با تقریب قابل قبولی بر داده‌های تجربی منطبق است. در سیستمهای زیست‌شناسی، یک دوره نهفتگی برای انطباق زیستی سیستم سلولی با محیط کشت جدید وجود دارد. میکروارگانیسمها هنگام انتقال به

- [5] Kenneth D. Jones, and Dhinakar S. Kompala, "Cybernetic Model of the Growth Dynamics of *Saccharomyces cerevisiae* in Batch and Continuous Cultures", *Biotech. J.*, 71, 105-131, (1999).
- [6] M. Di Serio, R. Tesser, and E. Santacesaria, "A Kinetic and Mass Transfer Model to Simulate the Growth of Baker's Yeast in Industrial Bioreactor", *Chem. Eng.*, 82, 347-354, (2001).
- [7] D. S. Kompala, D. Ramkrishna, N. B. Jansen, and G. T. Tsao, "Investigation of Bacterial Growth on Mixed Substrates: Experimental Evaluation of Cybernetic Models", *Biotech. Bioeng. J.*, 28, 1044-1055, (1986).
- [8] H. W. Blanch, D. S. Clark, "Biochemical Engineering", 1st ed., New York: Marcel Dekker, Chapter 5, 343-415, (1996).
- [9] B. Tuner, and D. Ramkrishna, "Revised Anzyme Synthesis Rate Expression on Cybernetic Models of Bacterial Growth", *Biotech. Bioeng.*, 31, 41-43, (1988).
- [10] P. R. Gogate, Anthony A.C.M. Beenackers and A. B. Pandit, "Multiple-impeller systems with a special emphasis on bioreactors: a critical review", *Biochem Eng J.*, 6, 109-144, (2000).
- [11] M. Mancini, and M. Moresi, "Rheological Behaviour of Baker's Yeast Suspensions", *Food Eng. J.*, 44, 225-231, (2000).
- [12] W. L. McCabe, J. C. Smith, and P. Harriott, "Unit Operations of Chemical Engineering". 6th ed., New York: McGraw-Hill, Chapter 9, 238-280, (2001).

توسط مدل سیبرنتیک نشان داده شده است. همچنین نتایج حاصل از مدلسازی نشان می‌دهد که اتانول تولید شده در طول مسیر متابولیتهی تخمیر، در غیاب گلوکوز، می‌تواند به عنوان سوبسترا در اختیار سلول قرار گیرد که این پدیده نشان‌دهنده قابلیت رشد دوگانه مخمر ساکارومایسس سروسیا است. از آنجا که فرایند تولید مخمر نانوبی یک فرایند هوازی است، مسأله کنترل اکسیژن، حائز اهمیت است. نتایج حاصل از مدلسازی نشان می‌دهد که با کنترل غلظت اکسیژن حل شده، می‌توان از تولید اتانول که منجر به کند شدن فرایند رشد می‌شود، جلوگیری کرد و بازدهی تولید زیست‌توده را افزایش داد.

مراجع

- [1] R. Berber, "Control of Batch Reactor", *Chem. Eng.*, 74, 3-20, (1996).
- [2] M. Di Serio, E. De Alteriis, and P. Parascandola, "A General Kinetic and Mass Transfer Model to Simulate the Baker's Yeast Growth in Bioreactors", *Catalysis Today.*, 66, 437-445, (2001).
- [3] J. V. Straight, and D. Ramkrishna, "Cybernetic Modeling and Regulation of Metabolic Pathways. Growth on Complementary Nutrients", *Biotech. Prog.*, 10, 574-587, (1994).
- [4] J. Varner, and D. Ramkrishna, "Metabolic Engineering from a Cybernetic Perspective-I. Theoretical Preliminaries", *Biotech. Progr.*, 15, 407-425, (1999).