

# Μάθημα Βιοχημικές Διεργασίες (ENE.2070)

## Κινητική Ανάπτυξης Μικροοργανισμών

---

Δρ. ΑΝΕΣΤΗΣ ΒΛΥΣΙΔΗΣ

Τμήμα Μηχανικών Περιβάλλοντος

Πανεπιστήμιο Πατρών

## Τι μάθαμε στην προηγούμενη διάλεξη (Διάλεξη 3β)

---

- Πως επηρεάζουν διάφοροι αναστολείς την κινητική μίας ενζυμικής αντίδρασης
  - Α) Συναγωνιστικούς αναστολείς (competitive inhibitors)
  - Β) Μη-συναγωνιστικούς αναστολείς (non-competitive inhibitors)
  - Γ) Ασυναγώνιστους αναστολείς (uncompetitive inhibitors)
- Είδαμε τον μηχανισμό της ενζυμικής αντίδρασης όταν υπάρχει αναστολή υποστρώματος
- Παραδείγματα πάνω στην κινητική των ενζύμων με τη χρήση διαγραμμάτων
- Τι συστήματα υπάρχουν για την ακινητοποίηση Ενζύμων
  - Παγιδευμένα σε μήτρα ή μεμβράνη
  - Προσδεμένα

# Περιγραφή Σημερινής Διάλεξης (Διάλεξη 5)

---

- Εισαγωγή στην Κινητική Αντιδράσεων
  - Πως μπορούμε να εκφράσουμε το ρυθμό μιας αντίδρασης στις βιοδιεργασίες
  - Επανάληψη στις κινητικές μηδενικής και πρώτης τάξης
  - Γενική μορφή κινητικής μιας αντίδρασης
- Υπολογισμός του ρυθμού της αντίδρασης από πειραματικά δεδομένα
  - Μέθοδος κλίσης μεσαίου σημείου
- Κινητική Μικροβιακής Ανάπτυξης και Παραγωγής Μεταβολικών Προϊόντων
  - Μικροβιακή Ανάπτυξη σε Διαδικασίες Διαλείποντος έργου (Batch Growth)
  - Διάφορες φάσεις ανάπτυξης
  - Πως μετράμε την συγκέντρωση της κυτταρικής μάζας

# Περιγραφή Σημερινής Διάλεξης (Διάλεξη 4) Συνέχεια

---

- Εξέταση Μη Δομημένων και Μη Κατανεμημένων μοντέλων
  - Εξίσωση Monod
  - Εναλλακτικές εξισώσεις της εξίσωσης Monod
  - Μοντέλο Πολλαπλών υποστρωμάτων
  - Μοντέλα με παρεμπόδιση υποστρώματος
  - Μοντέλα με παρεμπόδιση προϊόντος (ή από τοξικές ενώσεις)
- Ανάπτυξη μοντέλων για την περιγραφή της βιομάζας
- Ανάπτυξη μοντέλων για την περιγραφή της κατανάλωσης του υποστρώματος και της παραγωγής προϊόντος



---

# Εισαγωγή στην Κινητική Αντιδράσεων

# Εισαγωγή στην Κινητική Αντιδράσεων

---

- Ας υποθέσουμε τη γενική μονόδρομη αντίδραση:
  - $aA + bB \rightarrow yY + zZ$
- Ο ρυθμός της αντίδρασης μπορεί να προσδιοριστεί από το ρυθμό μετατροπής της χημικής ένωσης A.
- $R_A$  είναι ο ρυθμός της αντίδρασης σε σχέση με το A με μονάδες (π.χ. kg/s).
- Πως μετράμε ρυθμούς αντιδράσεων;
- Ο ρυθμός της αντίδρασης (ή αλλιώς η ταχύτητα της αντίδρασης) εξαρτάται από το ρυθμό της αλλαγής μάζας σε ένα σύστημα.

# Εισαγωγή στην Κινητική Αντιδράσεων

---

- Σε μη σταθερή κατάσταση το **γενικό ισοζύγιο μάζας** δίνεται από την παρακάτω εξίσωση:
- $$\frac{dM}{dt} = M_i - M_o + R_G - R_C$$
  - Όπου: το M είναι η μάζα και το t είναι ο χρόνος
  - $M_i$  είναι ο ρυθμός ροής μάζας που μπαίνει στο σύστημα
  - $M_o$  είναι ο ρυθμός ροής μάζας που βγαίνει από το σύστημα
  - $R_G$  είναι ο ρυθμός μάζας παραγωγής από την αντίδραση
  - $R_C$  είναι ο ρυθμός μάζας κατανάλωσης από την αντίδραση
- Στην προηγούμενη αντίδραση ( $aA + bB \rightarrow yY + zZ$ ) το **ισοζύγιο μάζας για το A** είναι:
- $$\frac{dM_A}{dt} = M_{Ai} - M_{Ao} - R_A$$

# Εισαγωγή στην Κινητική Αντιδράσεων

## Έκφραση του ρυθμού αντίδρασης

- $\frac{dM_A}{dt} = M_{Ai} - M_{Ao} - R_A$
- Επομένως, ο **ρυθμός αντίδρασης  $R_A$**  μπορεί να προσδιοριστεί εάν μετρηθεί
  - Ο ρυθμός μεταβολής της μάζας του A ( $\frac{dM_A}{dt}$ ).
  - και οι ρυθμοί ροής του A μέσα και έξω από το σύστημα ( $M_{Ai}$  και  $M_{Ao}$ )
- Σε ένα κλειστό σύστημα (όπως ένα αντιδραστήρας διαλείποντος έργου)
  - $M_{Ai} = M_{Ao} = 0$
  - $R_A = - \frac{dM_A}{dt}$
  - Αρνητικό πρόσημο όταν το A είναι αντιδρών, θετικό όταν είναι προϊόν.

$$R_B = \frac{-dM_B}{dt} \quad R_Y = \frac{dM_Y}{dt} \quad R_Z = \frac{dM_Z}{dt}$$

$R_Y$  και  $R_Z$  (ρυθμοί παραγωγής ή παραγωγικότητα  
production rates ή productivities)



# Εισαγωγή στην Κινητική Αντιδράσεων

## Έκφραση του ρυθμού αντίδρασης

---

- Ο ρυθμός της αντίδρασης μπορεί να εκφραστεί χρησιμοποιώντας διαφορετικές βάσεις μέτρησης.
- Στη μηχανική βιοδιεργασιών υπάρχουν τρεις διαφορετικοί τρόποι έκφρασης του ρυθμού αντίδρασης που εφαρμόζονται σε διαφορετικές καταστάσεις.
  - I) Ο **ολικός ρυθμός**: εκφράζεται σε μονάδες μάζας ή moles ανά μονάδα χρόνου (π.χ. ο ετήσιος ρυθμός παραγωγής αυτού του προϊόντος είναι 100 000 τόνοι το χρόνο).
  - II) Ο **ογκομετρικός ρυθμός**: Επειδή η συνολική μάζα του αντιδρών που μετατράπηκε σε ένα μείγμα αντίδρασης εξαρτάται από το μέγεθος του συστήματος, είναι συχνά βολικό να προσδιορίζεται ο ρυθμός αντίδρασης ως ο ρυθμός ανά μονάδα όγκου (π.χ. kg/m<sup>3</sup>/s).
  - Ο ρυθμός της αντίδρασης που εκφράζεται σε ογκομετρική βάση χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό των διαφορών όγκου μεταξύ των συστημάτων της αντίδρασης.
- $r_A = \frac{R_A}{V} = \frac{-1}{V} \frac{dM_A}{dt}$  , όπου το  $r_A$  είναι ο ογκομετρικός ρυθμός της αντίδρασης σε σχέση με το A

# Εισαγωγή στην Κινητική Αντιδράσεων

## Έκφραση του ρυθμού αντίδρασης

---

- Όταν ο όγκος είναι σταθερός τότε η προηγούμενη εξίσωση γράφεται:
  - $r_A = \frac{-dC_A}{dt}$ , όπου  $C_A$  είναι η συγκέντρωση του A σε μονάδες (π.χ. Kg/m<sup>3</sup>)
- **Οι ογκομετρικοί ρυθμοί είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι για σύγκριση αποδόσεων αντιδραστήρων διαφορετικού μεγέθους.**
- Ένας κοινός στόχος βελτιστοποίησης στις διεργασίες αντίδρασης είναι η μεγιστοποίηση της ογκομετρικής παραγωγικότητας
- Έτσι ώστε ο επιθυμητός συνολικός ρυθμός παραγωγής να επιτευχθεί
  - με αντιδραστήρες στο ελάχιστο μέγεθος και
  - επομένως στο ελάχιστο κόστος.

# Εισαγωγή στην Κινητική Αντιδράσεων

## Έκφραση του ρυθμού αντίδρασης

---

- III) **Ειδικοί ρυθμοί:** Οι βιολογικές αντιδράσεις περιλαμβάνουν ένζυμα και κύτταρα ως καταλύτες.
- Επειδή το συνολικό ποσοστό μετατροπής εξαρτάται από την ποσότητα του καταλύτη που υπάρχει
- Μερικές φορές είναι χρήσιμο να προσδιορίζεται ο ρυθμός αντίδρασης ως ο ρυθμός ανά ποσότητα ενζύμου ή κυττάρων που εμπλέκονται στην αντίδραση.
- Σε ένα κλειστό σύστημα, ο ειδικός ρυθμός αντίδρασης μπορεί να υπολογιστεί ως εξής:
  - $r_A = -\left(\frac{1}{X} \eta' \frac{1}{E}\right) \frac{dC_A}{dt}$
  - όπου  $r_A$  είναι ο ειδικός ρυθμός αντίδρασης σε σχέση με το A,
  - X είναι η συγκέντρωση των κυττάρων και E είναι η συγκέντρωση του ενζύμου και
  - $dC_A / dt$  είναι ο ρυθμός μεταβολής της συγκέντρωσης του A στο σύστημα.

## Επανάληψη στην Κινητική αντιδράσεων (0 order kinetics)

---

- Έχουμε τις κινητικές μηδενικής τάξης (**zero-order kinetics**)
- Ο ρυθμός της αντίδρασης είναι ανεξάρτητος από την συγκέντρωση του αντιδρώντος
- $r_A = k_0$
- $k_0$  είναι η μηδενικού βαθμού σταθερά της αντίδρασης (μονάδες π.χ. mol / m<sup>3</sup> / s) και εξαρτάται από την συγκέντρωση του καταλύτη
- Όταν βρούμε το  $r_A$  αυτό θα είναι σταθερό και ίσο με  $k_0$  κατά τη διάρκεια της αντίδρασης
- Για σταθερό όγκο:  $\frac{-dC_A}{dt} = k_0 \rightarrow \int_{C_{A0}}^{C_A} dC_A = \int_0^t -k_0 dt \rightarrow C_A = C_{A0} - k_0 t$
- Επομένως, όταν η αντίδραση είναι μηδενικής τάξης, η **γραφική παράσταση του  $C_A$  με το χρόνο** δίνει μια ευθεία γραμμή με κλίση  **$-k_0$** .



## Παράδειγμα κινητικής μηδενικής τάξης

- Ο μικροοργανισμός *Serratia marcescens* καλλιεργείται σε ένα ελάχιστο θρεπτικό μέσο σε έναν μικρό αναδευτήρα. Η κατανάλωση οξυγόνου μετριέται σε συγκέντρωση κυττάρων 22.7 g/L (ξηρό βάρος).

<i>Time</i> (min)	<i>Oxygen concentration</i> (mmol l <sup>-1</sup> )
0	0.25
2	0.23
5	0.21
8	0.20
10	0.18
12	0.16
15	0.15

(α) Προσδιορίστε τη σταθερά ρυθμού πρόσληψης οξυγόνου.

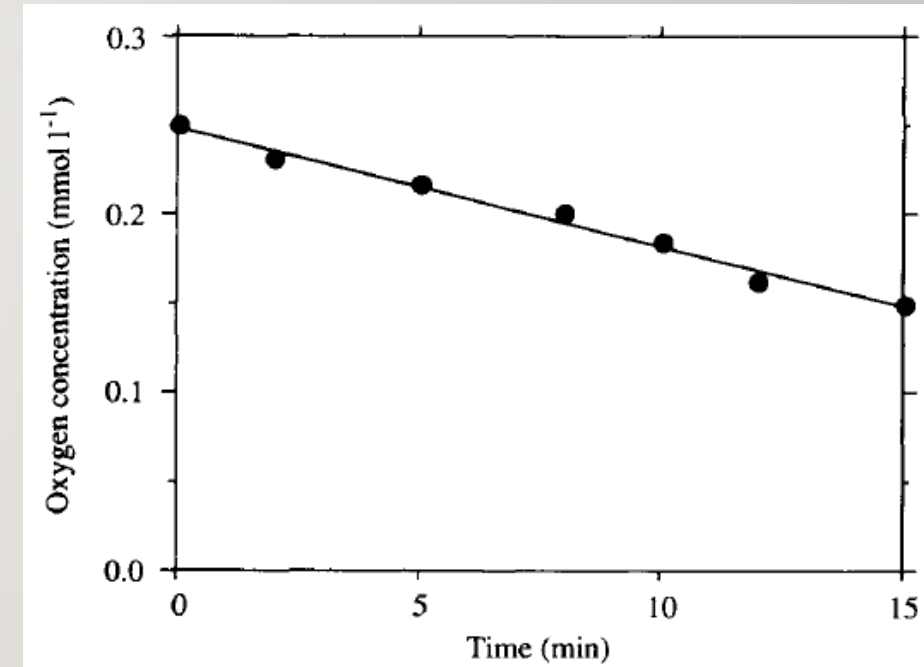
(β) Εάν η συγκέντρωση των κυττάρων μειωθεί στα 12 g /L, ποια είναι η τιμή της σταθεράς ρυθμού;

$$\frac{-dC_A}{dt} = k_0$$

$$C_A = C_{A0} - k_0 t$$

# Λύση Παραδείγματος I

- **(α)** Γενικά η κατανάλωση μικροβιακού οξυγόνου είναι αντίδραση μηδενικής τάξης για ένα ευρύ φάσμα συγκεντρώσεων οξυγόνου παραπάνω από το  $C_{crit}$ .
- Για να ελέγξουμε εάν όντως ισχύει το παραπάνω
- Σχεδιάζουμε την συγκέντρωση του οξυγόνου ως συνάρτηση του χρόνου.
- Βλέπουμε ότι το μοντέλο μηδενικής τάξης ταιριάζει καλά στα δεδομένα. Η κλίση είναι  $-6.7 \cdot 10^{-3} \text{ mmol / L / min}$
- Συνεπώς,  $k_0 = 6.7 \cdot 10^{-3} \text{ mmol / L / min}$
- **(β)** Για κύτταρα της ίδιας ηλικίας που καλλιεργούνται υπό τις ίδιες συνθήκες, το  $k_0$  αναμένεται να είναι άμεσα ανάλογο στον αριθμό των κυττάρων που υπάρχουν.



$$[X_1] k_{01} = [X_2] k_{02}$$

## Επανάληψη στην Κινητική αντιδράσεων (1<sup>st</sup> order kinetics)

---

- Εάν μια αντίδραση υπακούει στην κινητική πρώτης τάξης, η σχέση μεταξύ του ρυθμού αντίδρασης και της συγκέντρωσης αντιδρώντος έχει ως εξής:
- $r_A = k_1 C_A$
- $k_1$  είναι η πρώτου βαθμού σταθερά της αντίδρασης (μονάδες π.χ. 1/s)
- Εξαρτάται από την συγκέντρωση του καταλύτη.
- $C_A$  είναι η συγκέντρωση του A
- Για σταθερό όγκο έχουμε  $\frac{dC_A}{dt} = -k_1 C_A \rightarrow \int \frac{dC_A}{C_A} = \int -k_1 dt \rightarrow \ln C_A = \ln C_{A0} - k_1 t \rightarrow C_A = C_{A0} e^{-k_1 t}$
- Επομένως, για αντίδραση πρώτης τάξης, **το διάγραμμα του  $\ln C_A$  συναρτήσει του χρόνου** δίνει μια ευθεία γραμμή με κλίση  $-k_1$ .

## Παράδειγμα κινητικής πρώτης τάξης

- Η μούχλα *Aspergillus niger* χρησιμοποιείται για την παραγωγή γλυκονικού οξέος. Η σύνθεση του προϊόντος πραγματοποιείται σε έναν ζυμωτήρα όπου η συγκέντρωση γλυκονικού οξέος μετريέται ως συνάρτηση του χρόνου για τις πρώτες 39 ώρες καλλιέργειας.

<i>Time</i> (h)	<i>Acid concentration</i> (g l <sup>-1</sup> )
0	3.6
16	22
24	51
28	66
32	97
39	167

(α) Προσδιορίστε τη σταθερά ρυθμού.

(β) Υπολογίστε τη συγκέντρωση του προϊόντος μετά από 20 ώρες.

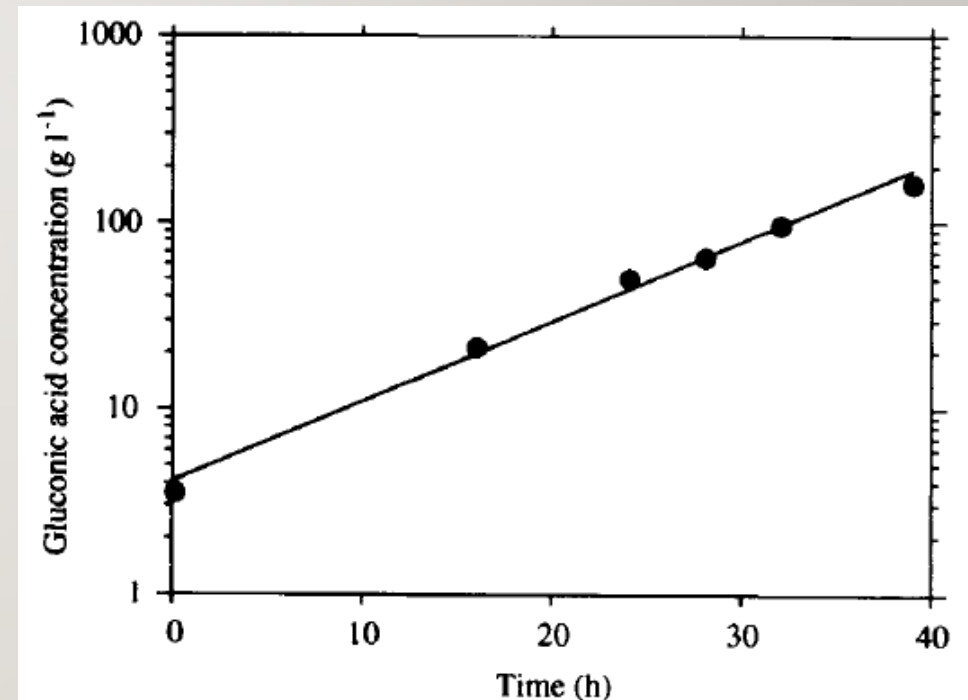
$$\ln C_A = \ln C_{A0} - k_1 t$$

$$C_A = C_{A0} e^{-k_1 t}$$



## Λύση Παραδείγματος 2

- (α) Ελέγχουμε εάν η παραγωγή γλυκονικού οξέος μπορεί να μοντελοποιηθεί ως αντίδραση πρώτης τάξης (δλδ να την περιγράψουμε με την εξίσωση 1<sup>ης</sup> τάξης).
- Για σταθερό όγκο:  $\frac{dC_{GA}}{dt} = k_1 C_{GA}$  και ολοκληρώνοντας έχουμε:  
 $\ln C_{GA} = \ln C_{GA0} + k_1 t$
- Επομένως, μια **ημι-λογαριθμική γραφική παράσταση** συγκέντρωσης γλυκονικού οξέος σε σχέση με το χρόνο θα πρέπει να δώσει μια **ευθεία γραμμή** με κλίση  $k_1$ .
- Η κλίση και η αποτέμνουσα από την γραφική παράσταση ισούνται με:  
 $k_1 = 0.10 \text{ h}^{-1}$ ,  $C_{GA0} = 4.1 \text{ g/L}$
- (β) Από τη στιγμή που έχουμε βρει τις παραμέτρους της κινητικής μας μπορούμε να υπολογίσουμε την συγκέντρωση του GA για οποιαδήποτε χρονική στιγμή.



# Εισαγωγή στην Κινητική Αντιδράσεων

## Η γενική μορφή κινητικής

---

- $aA + bB \rightarrow yY + zZ$
- Συχνά, ο ογκομετρικός ρυθμός αυτής της αντίδρασης μπορεί να εκφραστεί ως συνάρτηση των συγκεντρώσεων των αντιδρώντων χρησιμοποιώντας την ακόλουθη μαθηματική φόρμα:
  - $r_A = k C_A^a C_B^b$
- όπου  $k$  είναι ο σταθερός ρυθμός ή ο συντελεστής ρυθμού της αντίδρασης που είναι ανεξάρτητος από τη συγκέντρωση των αντιδρώντων αλλά εξαρτάται από άλλες μεταβλητές που επηρεάζουν τον ρυθμό αντίδρασης όπως η θερμοκρασία.
- Όταν η κινητική εξίσωση έχει τη παραπάνω μορφή, η αντίδραση λέγεται ότι είναι τάξης  $a$  ως προς το αντιδρών  $A$  και τάξης  $b$  ως προς το αντιδρών  $B$ .
- Η τάξη της συνολικής αντίδρασης είναι  $(a + b)$ .

---

# Υπολογισμός του ρυθμού της αντίδρασης από πειραματικά δεδομένα

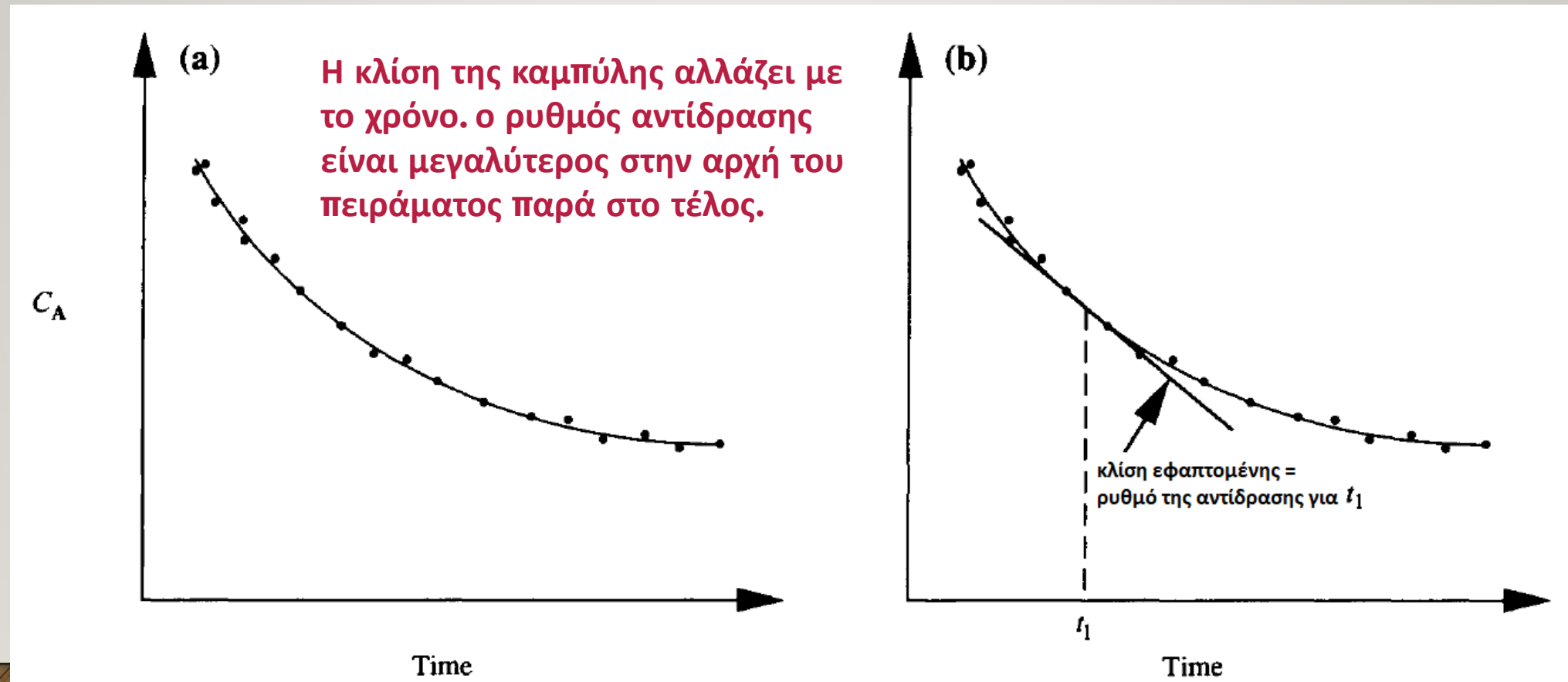
# Υπολογισμός του ρυθμού της αντίδρασης από πειραματικά δεδομένα

---

- Είδαμε ότι ο ογκομετρικός ρυθμός αντίδρασης σε κλειστό σύστημα μπορεί να βρεθεί μετρώντας το ρυθμό μετατροπής της μάζας του αντιδρώντος που παίρνει μέρος
  - Υπό την προϋπόθεση ότι το αντιδρών εμπλέκεται σε μία μόνο αντίδραση
- Οι περισσότερες κινητικές μελέτες βιολογικών αντιδράσεων πραγματοποιούνται σε κλειστά συστήματα με σταθερό όγκο μείγματος αντίδρασης
- Οπότε μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την παρακάτω εξίσωση για τον υπολογισμό του ογκομετρικού ρυθμού της αντίδρασης.
- $r_A = \frac{-dC_A}{dt}$ 
  - που είναι η κλίση της καμπύλης στη γραφική παράσταση το  $C_A$  με το χρόνο.



# Υπολογισμός του ρυθμού της αντίδρασης από πειραματικά δεδομένα



# Υπολογισμός του ρυθμού της αντίδρασης από πειραματικά δεδομένα

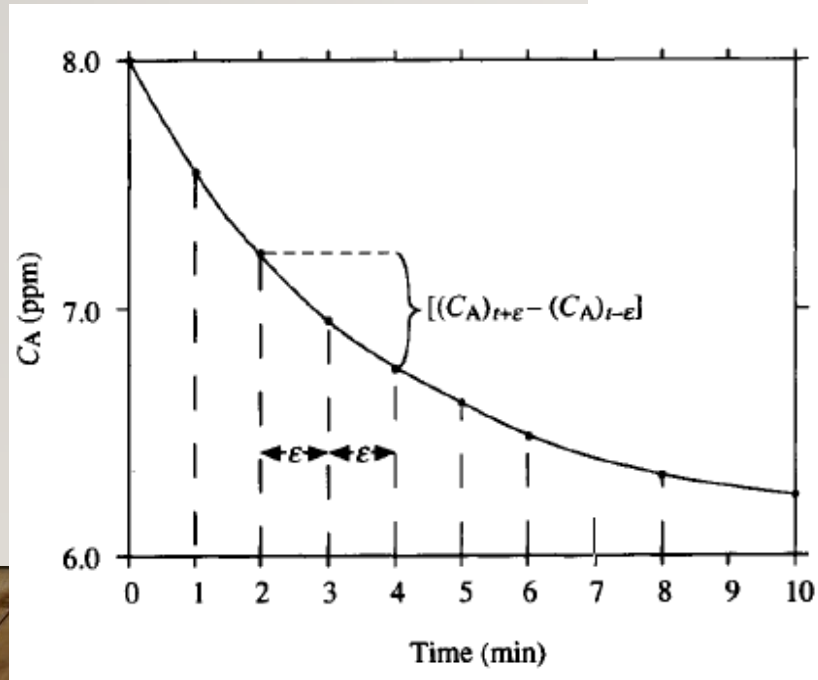
---

- Ένας προφανής τρόπος για τον προσδιορισμό του ρυθμού αντίδρασης είναι να τραβήξουμε εφαπτόμενες στην καμπύλη του σχήματος σε διάφορες χρονικές στιγμές και αξιολόγηση των κλίσεων των εφαπτομένων.
- Η σχεδίαση εφαπτομένων είναι:
  - μία εξαιρετικά δύσκολη διαδικασία και επίσης
  - μία πολύ υποκειμενική διαδικασία επιρρεπής σε μεγάλη ανακρίβεια ακόμη και με ειδικές συσκευές σχεδίασης
- Πιο αξιόπιστες τεχνικές είναι διαθέσιμες για τη γραφική διαφοροποίηση των δεδομένων ρυθμού.
  - Μέθοδος μέσης τιμής ρυθμού - ίσης περιοχής
  - **Μέθοδος κλίσης μεσαίου σημείου**

## Υπολογισμός του ρυθμού της αντίδρασης από πειραματικά δεδομένα: Μέθοδος κλίσης μεσαίου σημείου

- Γραφική διαφοροποίηση χρησιμοποιώντας τη μέθοδο κλίσης μεσαίου σημείου.
- Οι τιμές υπολογίζονται στη μέση μεταξύ δύο γειτονικών διαστημάτων μεγέθους  $\epsilon$ .

$$\frac{dC_A}{dt} = \frac{[(C_A)_{t+\epsilon} - (C_A)_{t-\epsilon}]}{2\epsilon}$$



Time (t, min)	Oxygen concentration (C <sub>A</sub> , ppm)	ε	[(C <sub>A</sub> ) <sub>t+ε</sub> - C <sub>A</sub> ) <sub>t-ε</sub> ]	dC <sub>A</sub> /dt
0.0	8.00	1.0	—	—
1.0	7.55	1.0	-0.78	-0.39
2.0	7.22	1.0	-0.59	-0.30
3.0	6.96	1.0	-0.46	-0.23
4.0	6.76	1.0	-0.35	-0.18
5.0	6.61	1.0	-0.27	-0.14
6.0	6.49	1.0	-0.22	-0.11
8.0	6.33	2.0	-0.24	-0.06
10.0	6.25	2.0	—	—

---

# Κινητική Μικροβιακής Ανάπτυξης και Παραγωγής Μεταβολικών Προϊόντων



# Κινητική Μικροβιακής Ανάπτυξης

---



- Η κινητική της ανάπτυξης των κυττάρων εκφράζεται χρησιμοποιώντας εξισώσεις παρόμοιες με αυτές που αναφέραμε στην κινητική ενζύμων.
- Ο μεταβολισμός των κυττάρων εξαρτάται από την ολοκληρωμένη δράση ενός πλήθους ενζύμων.

# Κινητική Μικροβιακής Ανάπτυξης

---

- Η ανάπτυξη είναι το αποτέλεσμα τόσο της αναπαραγωγής όσο και της μεταβολής του μεγέθους των κυττάρων.
- Εισάγοντας κατάλληλο θρεπτικό υλικό, οι μικροοργανισμοί αποσπούν τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά και τα μετατρέπουν σε βιολογικές ενώσεις.
  - Ένα μέρος για παραγωγή ενέργειας
  - Ένα άλλο μέρος χρησιμοποιείται για βιοσύνθεση και παραγωγή προϊόντων
- Παρατηρείται αύξηση της μικροβιακής μάζας με το χρόνο.
- Η μικροβιακή ανάπτυξη είναι ένα καλό παράδειγμα αυτοκαταλυόμενης αντίδρασης.
- Υποστρώματα + κύτταρα  $\rightarrow$  εξωκυτταρικά προϊόντα + περισσότερα κύτταρα
  - $\Sigma S + X \rightarrow \Sigma P + nX$

# Μικροβιακή Ανάπτυξη σε Διαδικασίες Διαλείποντος έργου (Batch Growth)

Οι διάφορες φάσεις ανάπτυξης διακρίνονται πιο εύκολα όταν ο λογάριθμος της συγκέντρωσης των ζωντανών κυττάρων συσχετίζεται με το χρόνο.

- 1) Φάση καθυστέρησης
- 2) Φάση επιτάχυνσης
- 3) Φάση εκθετικής ανάπτυξης
- 4) Φάση επιβράδυνσης
- 5) Στάσιμη φάση
- 6) Φάση θανάτου ή αποδόμησης

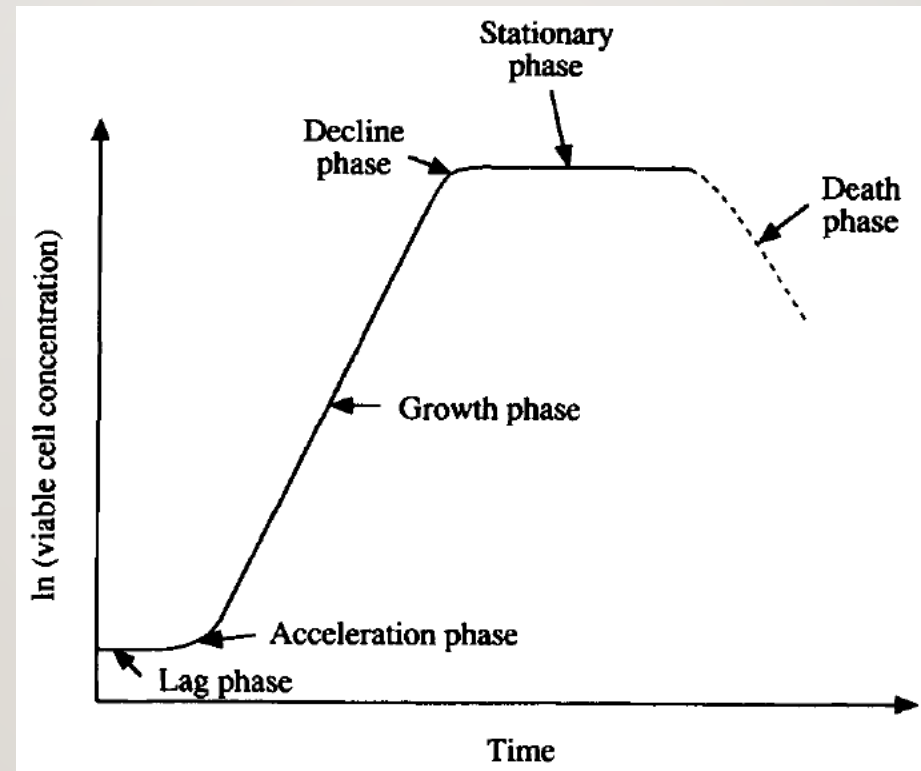


Table 11.6 Summary of batch cell growth

Phase	Description	Specific growth rate
Lag	Cells adapt to the new environment; no or very little growth	$\mu \approx 0$
Acceleration	Growth starts	$\mu < \mu_{\max}$
Growth	Growth achieves its maximum rate	$\mu \approx \mu_{\max}$
Decline	Growth slows due to nutrient exhaustion or build-up of inhibitory products	$\mu < \mu_{\max}$
Stationary	Growth ceases	$\mu = 0$
Death	Cells lose viability and lyse	$\mu < 0$



## Μικροβιακή Ανάπτυξη σε Διαδικασίες Διαλείποντος έργου (Batch Growth): Μείωση της λανθάνουσας φάσης

---

- Η λανθάνουσα περίοδος αυξάνεται όταν αυξάνεται η ηλικία του εμβολίου (εύρεση βέλτιστης ηλικίας εμβολίου με την οποία ελαχιστοποιείται η διάρκεια της λανθάνουσας φάσης).
- Δλδ τα κύτταρα του εμβολίου πρέπει να είναι στην εκθετική τους φάση (νέα κύτταρα και ενεργά)
- Προσαρμογή των κυττάρων στο θρεπτικό μέσο και στις συνθήκες ανάπτυξης πριν τον εμβολιασμό.
- Ο όγκος του εμβολίου πρέπει να είναι μεγάλος (5 – 10 % του όγκου της καλλιέργειας).



# Μικροβιακή Ανάπτυξη σε Διαδικασίες Διαλείποντος έργου (Batch Growth): εκθετική φάση

---

- Ο ρυθμός ανάπτυξης είναι ευθέως ανάλογος της κυτταρικής συγκέντρωσης και η αναπαραγωγή των κυττάρων είναι το φυσικό προϊόν αυτής της αντίδρασης.
- Εάν η ανάπτυξη είναι εκθετική, η φάση ανάπτυξης εμφανίζεται ως ευθεία γραμμή σε ημι-λογαριθμικό διάγραμμα.
- Κατά τη φάσεις ανάπτυξης και αποδόμησης, ο ρυθμός ανάπτυξης κυττάρων περιγράφεται από την εξίσωση:
  - $r_x = \mu X$
  - $\mu =$  ο ειδικός ρυθμός ανάπτυξης με μονάδες π.χ.  $h^{-1}$
- Ο εκθετικός ρυθμός ανάπτυξης είναι **πρώτης τάξης** και το  $\mu$  είναι η **κλίση** της ευθείας του  $\ln(X/X_0)$  ως προς το χρόνο.
- Σε κλειστό σύστημα όπου η ανάπτυξη είναι η μόνη διαδικασία που επηρεάζει τη συγκέντρωση των κυττάρων έχουμε:
  - $r_x = dX/dt = \mu X$

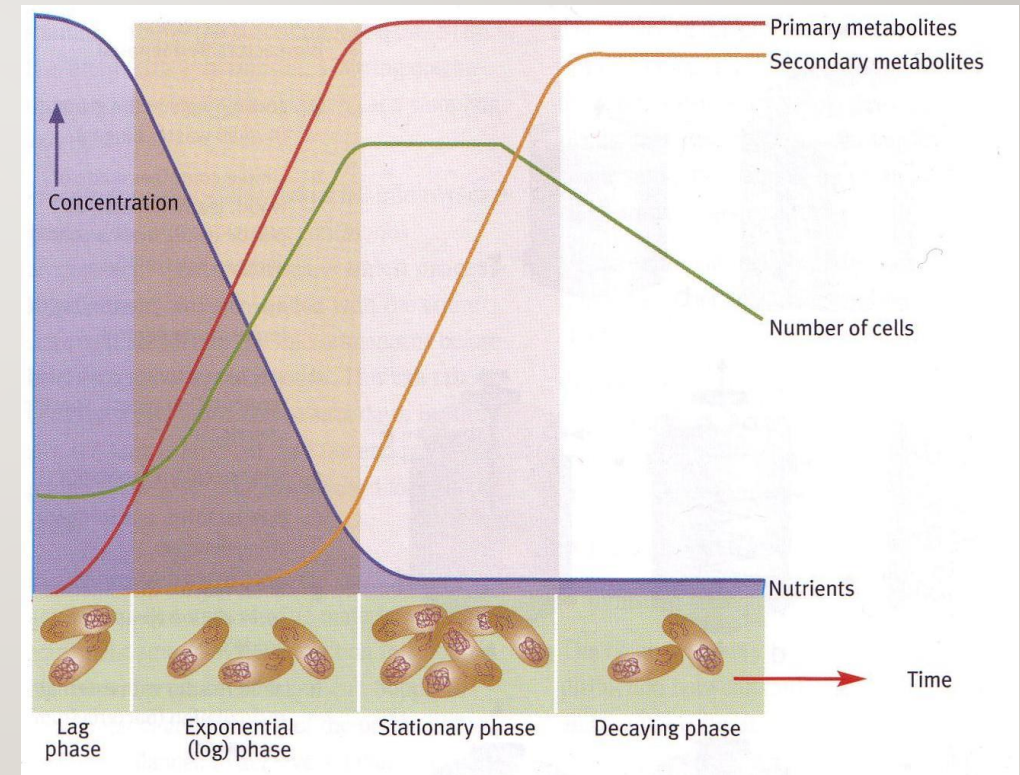
## Μικροβιακή Ανάπτυξη σε Διαδικασίες Διαλείποντος έργου (Batch Growth): φάση επιβράδυνσης

---

- Μετά την εκθετική φάση έχουμε επιβράδυνση της αύξησης
- Είτε λόγω της εξάντλησης ενός ή περισσότερων σημαντικών θρεπτικών υλικών
- Είτε από την συσσώρευση τοξικών προϊόντων της ανάπτυξης
- Το κύτταρο αναδιοργανώνεται με στόχο να αυξήσει τις πιθανότητες επιβίωσής του σε ένα εχθρικό περιβάλλον.

# Μικροβιακή Ανάπτυξη σε Διαδικασίες Διαλείποντος έργου (Batch Growth): φάση στασιμότητας

- Εδώ ο ρυθμός ανάπτυξης μηδενίζεται ή ο ρυθμός ανάπτυξης ισούται με τον ρυθμό θανάτου των κυττάρων.
- Τα κύτταρα είναι μεταβολικά ενεργά και παράγουν δευτερογενή μεταβολικά προϊόντα.
- Οι δευτερογενείς μεταβολίτες παράγονται ως αποτέλεσμα μεταβολικής απορρύθμισης.
- Τα κύτταρα καταβολίζουν τα αποθέματά τους για το σχηματισμό νέων δομικών συστατικών και μονομερών ουσιών που χρησιμοποιούνται για παραγωγή ενέργειας. (ενδογενής μεταβολισμός).





# Μικροβιακή Ανάπτυξη σε Διαδικασίες Διαλείποντος έργου (Batch Growth): φάση θανάτου

---

- Ο ρυθμός θανάτου των κυττάρων ακολουθεί συνήθως κινητική πρώτης τάξης:
  - $\frac{dN}{dt} = -k'_d N$  ή
  - Μετά την ολοκλήρωση  $\rightarrow N = N_S e^{-k'_d t}$
  - Όπου:  $N_S$  η συγκέντρωση των κυττάρων στο τέλος της φάσης στασιμότητας
  - $k'_d$  η σταθερά για ρυθμού θανάτου πρώτης τάξης
  - Από το διάγραμμα του  **$\ln N$**  ως προς  **$t$**  προκύπτει **ευθεία γραμμή με κλίση  $-k'_d$** .



# Κινητική Μικροβιακής Ανάπτυξης

---

- Οι ρυθμοί μετατροπής μεταβλητών που μας ενδιαφέρουν στις βιοχημικές αντιδράσεις είναι:
  - (α) ο ογκομετρικός ρυθμός ανάπτυξης βιομάζας  $r_X = dX/dt$  με μονάδες π.χ.  $\text{kg}/\text{m}^3/\text{h}$ ,
  - (β) ο ρυθμός κατανάλωσης υποστρώματος  $r_S = -d[S]/dt$ ,
  - (γ) ο ρυθμός σχηματισμού προϊόντος  $r_P = d[P]/dt$ , και
  - (δ) ο ρυθμός παραγωγής θερμότητας  $r_H = dH/dt$ .
- Και έχουμε και τους ειδικούς ρυθμούς:

$$\mu = \frac{1}{x} \frac{dx}{dt} \quad q_S = -\frac{1}{x} \frac{d[S]}{dt} \quad q_P = \frac{1}{x} \frac{d[P]}{dt} \quad q_H = \frac{1}{x} \frac{dH}{dt}$$

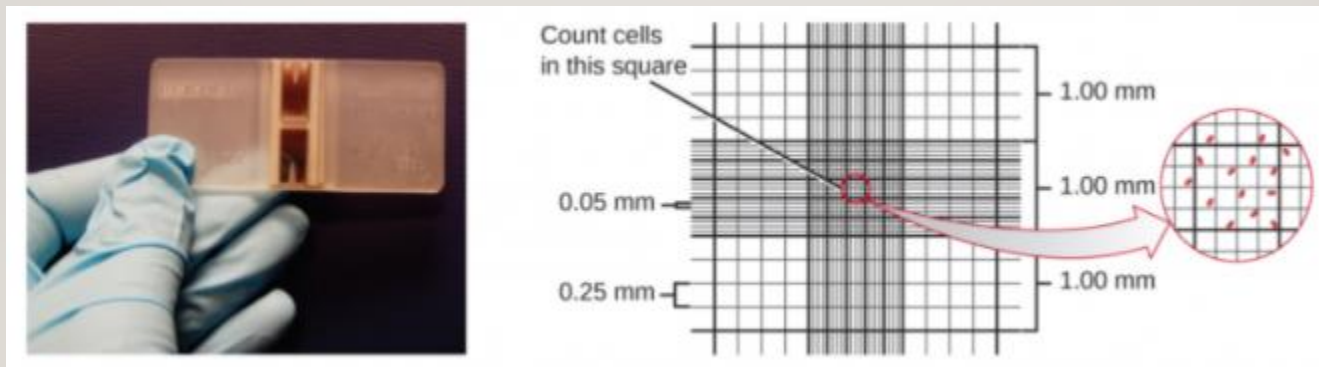
# Πως μετράμε την συγκέντρωση της κυτταρικής μάζας

---

- Υπολογισμός αριθμών κυττάρων
  - Με μικροσκόπιο χρησιμοποιώντας ένα κυτταρόμετρο (βαθμονομημένη πλάκα)
  - Με αρίθμηση των μικροοργανισμών σε τρυβλία (Colony forming units)
- Υπολογισμός της μάζας των κυττάρων
  - Ξηρό βάρος
  - Θολερότητα ή οπτική πυκνότητα δειγμάτων (απορρόφηση φωτός από αιωρούμενα κύτταρα)
  - Έμμεσες μέθοδοι (εσωκυτταρικές ουσίες (DNA, RNA, ATP), υπόστρωμα για αύξηση βιομάζας ή προϊόντα του μεταβολισμού (π.χ. CO<sub>2</sub>))

## Πως μετράμε την συγκέντρωση της κυτταρικής μάζας Με κυτταρόμετρο (βαθμονομημένη πλάκα)

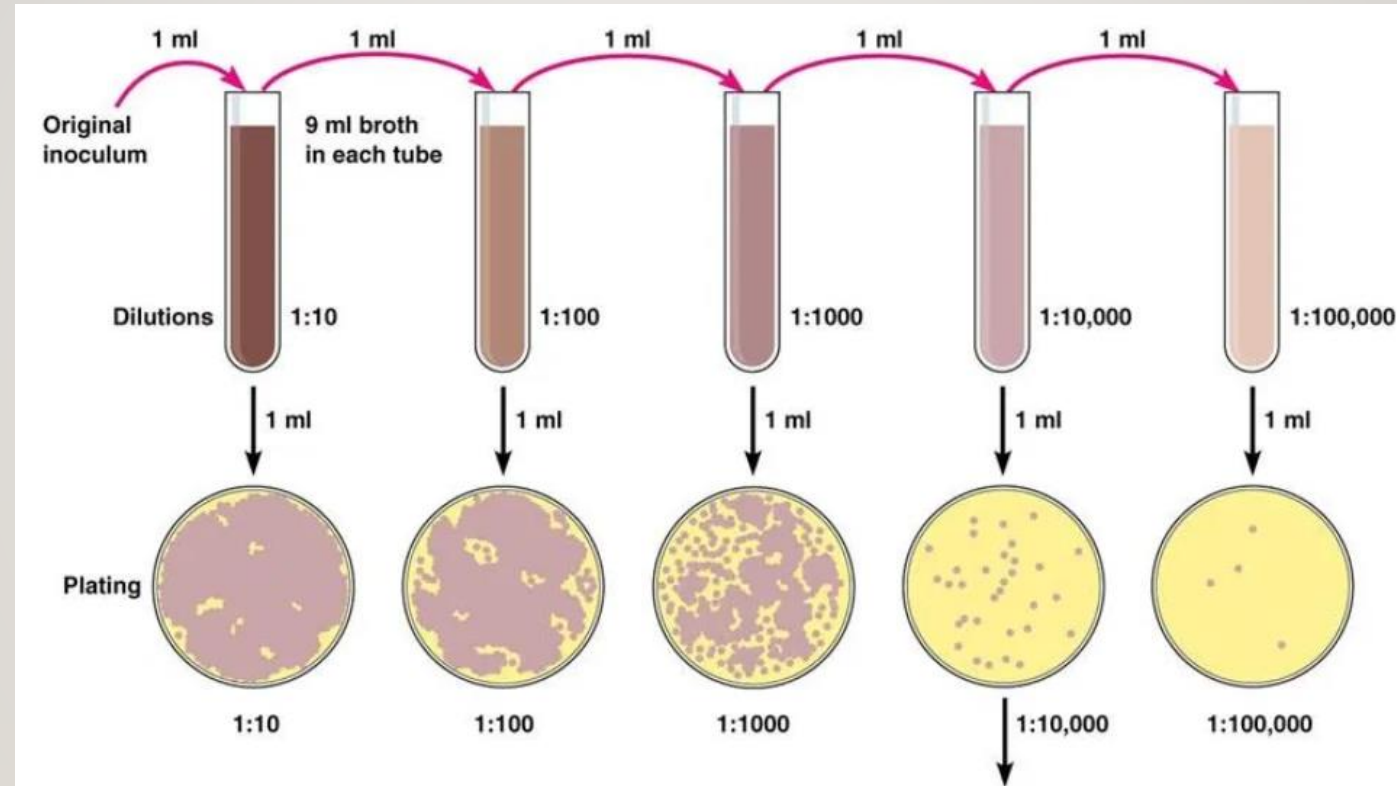
- Ένας θάλαμος Petroff-Hausser είναι μια ειδική διαφάνεια που έχει σχεδιαστεί για τη μέτρηση των βακτηριακών κυττάρων σε γνωστό όγκο δείγματος.
- Ένα πλέγμα χαράσσεται στη διαφάνεια για να διευκολύνει την ακρίβεια στην μέτρηση.
- Η εικόνα που παίρνουμε στο μικροσκόπιο αποτελείται από τετράγωνα γνωστών περιοχών.
- Η μεγεθυμένη προβολή δείχνει το τετράγωνο στο οποίο μετριοούνται τα βακτήρια (ερυθρά κύτταρα).



Η μέθοδος αυτή είναι κατάλληλη για καλλιέργειες στις οποίες τα κύτταρα δε συσσωματώνονται.



# Πως μετράμε την συγκέντρωση της κυτταρικής μάζας Με αρίθμηση των μικροοργανισμών σε τρυβλία **Colony forming units**

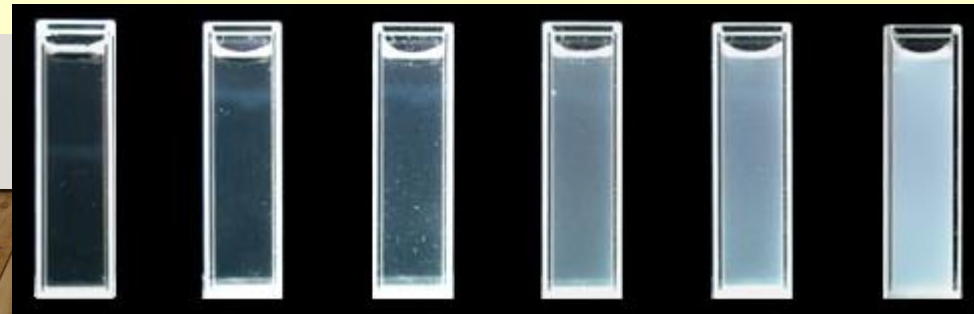
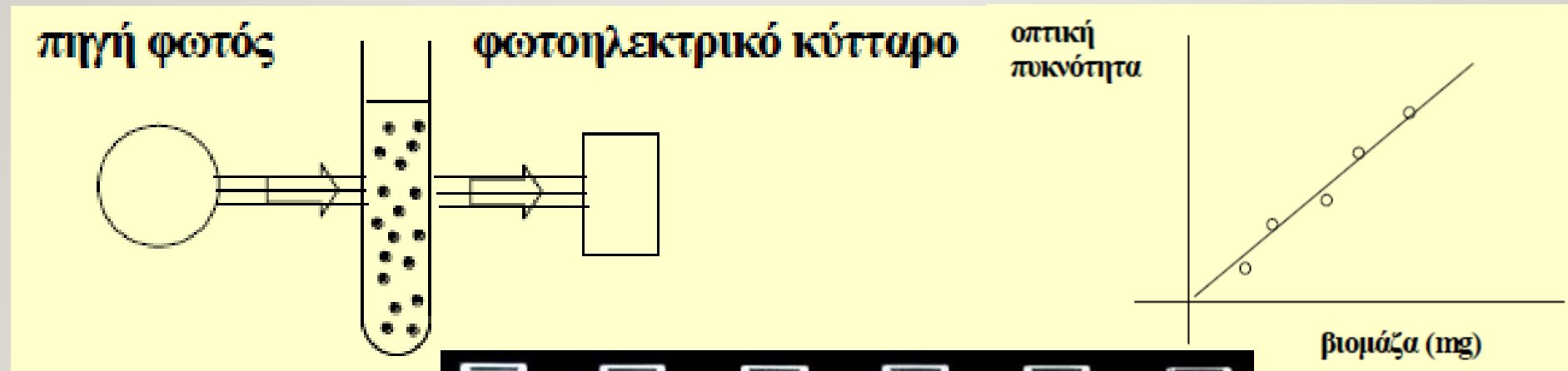


- Οπότε άμα έχουμε 36 αποικίες (colonies) σε 1:10000 αραιώση τότε ο αριθμός βακτηριδίων είναι  $36 * 10000 = 360000$  βακτήρια / ml δείγματος



# Πως μετράμε την συγκέντρωση της κυτταρικής μάζας Με φασματοφωτομετρία

- Βασίζεται στην απορρόφηση του φωτός από τα αιωρούμενα κύτταρα που περιέχονται στο δείγμα μας.
- Η ένταση του απορροφώμενου φωτός μετριέται με τη βοήθεια φωτομέτρου



---

# Μη Δομημένα και Μη Κατανεμημένα μοντέλα

# Ταξινόμηση μοντέλων μικροβιακής ανάπτυξης

Ισορροπημένη ανάπτυξη δλδ  
σταθερή κυτταρική σύσταση

«Μέσο»  
κύτταρο

	ΜΗ ΔΟΜΗΜΕΝΑ	ΔΟΜΗΜΕΝΑ
ΜΗ ΚΑΤΑΝΕΜΗΜΕΝΑ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ο κυτταρικός πληθυσμός είναι μία μεταβλητή ενός και μόνο συστατικού.</li> <li>Όλα τα κύτταρα έχουν την ίδια ηλικία.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Διακρίνουμε πολλά συστατικά που απαρτίζουν την κυτταρική μάζα.</li> <li>Όλα τα κύτταρα έχουν την ίδια ηλικία.</li> </ul>
ΚΑΤΑΝΕΜΗΜΕΝΑ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Θεωρούμε την κυτταρική μάζα ως μία μεταβλητή.</li> <li>Διακρίνουμε κατανομή ηλικίας κυττάρων.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Διακρίνουμε πολλά συστατικά που απαρτίζουν την κυτταρική μάζα.</li> <li>Διακρίνουμε κατανομή ηλικίας κυττάρων.</li> </ul>

# Ταξινόμηση μοντέλων μικροβιακής ανάπτυξης

---

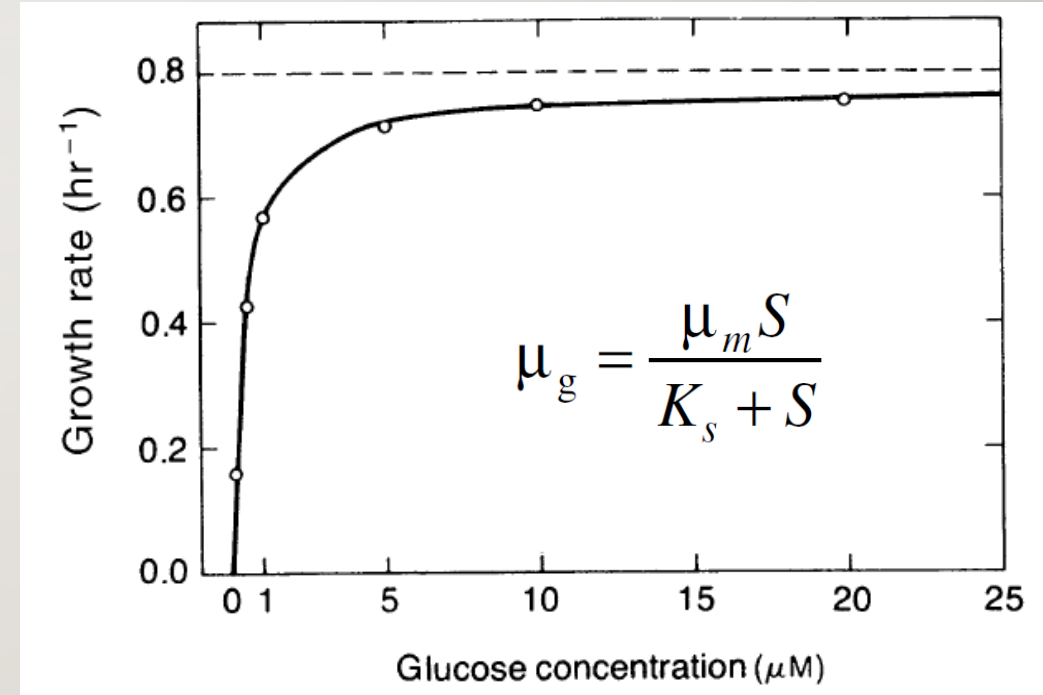
- Η προϋπόθεση ισορροπημένης ανάπτυξης ισχύει κυρίως
  - σε καλλιέργεια συνεχούς έργου ενός σταδίου που βρίσκεται σε μόνιμη κατάσταση
  - Καθώς και στην εκθετική φάση της καλλιέργειας διαλείποντος έργου
  - Ενώ δεν ισχύει κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε μεταβατικής κατάστασης
- Θα επικεντρωθούμε στα Μη Δομημένα και Μη κατανεμημένα μοντέλα



# Ανάπτυξη που περιορίζεται από το υπόστρωμα

## Η εξίσωση κορεσμού του Monod

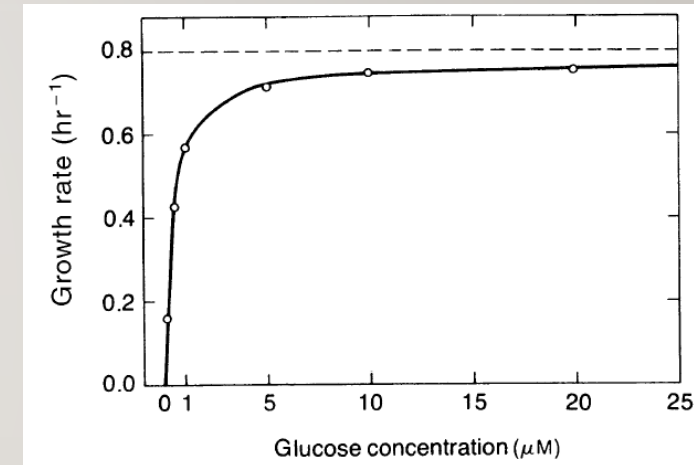
- Εξάρτηση του  $\mu$  από τη συγκέντρωση του υποστρώματος
- Κινητική κορεσμού
- Παρόμοια με την κινητική Michaelis-Menten στην κινητική των ενζύμων
- Όταν έχουμε κυτταρικά συστήματα η εξίσωση που περιγράφει την κινητική κορεσμού είναι η **εξίσωση Monod**.



# Ανάπτυξη που περιορίζεται από το υπόστρωμα

## Η εξίσωση κορεσμού του Monod

- $\mu_{\max}$  είναι ο μέγιστος ειδικός ρυθμός ανάπτυξης και επιτυγχάνεται όταν  $[S] \gg K_S$ .
- Η σταθερά  $K_S$  είναι γνωστή ως σταθερά κορεσμού ή σταθερά ημίσειας ταχύτητας και ισούται με τη  $[S]$  όταν το  $\mu$  είναι ίσος με το μισό της μέγιστης τιμής του
- Δηλαδή,  $K_S = [S]$  όταν  $\mu = \frac{1}{2} \mu_{\max}$
- Για πολύ μικρά  $[S]$  δλδ  $[S] \ll K_S$ ,  $\mu = (\mu_{\max} S / K_S)$ .
- Η εξίσωση Monod είναι ημι-εμπειρική: προκύπτει από την προϋπόθεση ότι ένα ενζυμικό σύστημα που ακολουθεί κινητική Michaelis – Menten είναι υπεύθυνο για την πρόσληψη του  $S$  και ότι η ποσότητα αυτού του ενζύμου είναι αρκετά χαμηλή ώστε να καθίσταται ο ρυθμιστικός παράγοντας της ανάπτυξης.
- Δεν μπορεί να περιγράψει την κινητική όταν έχουμε παρουσία ή συσσώρευση παρεμποδιστικών παραγόντων



$$\mu_g = \frac{\mu_m S}{K_S + S}$$

## Ανάπτυξη που περιορίζεται από το υπόστρωμα Εναλλακτικές εξισώσεις της εξίσωσης Monod

---

- Όταν η φάση ανάπτυξης περιορίζεται από το υπόστρωμα (δλδ το υπόστρωμα είναι ο περιοριστικός παράγοντας) έχουν προταθεί διάφορες εξισώσεις όπως:
- Η εξίσωση Blackman (ή μοντέλο δύο φάσεων). Η ασυνέχεια της εξίσωσης **Blackman** αποτελεί πρόβλημα σε διάφορες εφαρμογές.

$$\mu_g = \mu_m, \quad \text{if } S \geq 2K_s$$

$$\mu_g = \frac{\mu_m}{2K_s} S, \quad \text{if } S < 2K_s$$

- Η εξίσωση **Tessier** έχει 2 σταθερές ( $\mu_{\max}$ ,  $K$ ):
- Η εξίσωση **Moser** έχει 3 σταθερές ( $\mu_{\max}$ ,  $K_s$ ,  $n$ ). Για  $n=1$  η εξίσωση παίρνει τη μορφή της εξίσωσης Monod.

$$\mu_g = \frac{\mu_m S^n}{K_s + S^n} = \mu_m (1 + K_s S^{-n})^{-1}$$

## Ανάπτυξη που περιορίζεται από το υπόστρωμα Εναλλακτικές εξισώσεις της εξίσωσης Monod

---

- Η εξίσωση Contois:  $\mu_g = \frac{\mu_m S}{K_{sx} X + S}$  (εδώ εκτός από το S, το  $\mu$  εξαρτάται και από το X).
- Η εξίσωση αυτή μπορεί να περιγράψει την κυτταρική ανάπτυξη σε υψηλές κυτταρικές πυκνότητες.
- Η εξίσωση Konak:  $\frac{d[\frac{\mu}{\mu_{\max}}]}{d[S]} = k \mu_{\max}^{p-1} (1 - \frac{\mu}{\mu_{\max}})^p$
- Η εξάρτηση του  $\mu$  από το S προκύπτει από την επίλυση μίας συνήθους διαφορικής εξίσωσης πρώτης τάξης.



# Ανάπτυξη που περιορίζεται από το υπόστρωμα

## Γενικευμένη εξίσωση Kargi και Shuler

$$\frac{d\mu_{rel}}{d[S]} = K(\mu_{rel})^m (1 - \mu_{rel})^p$$

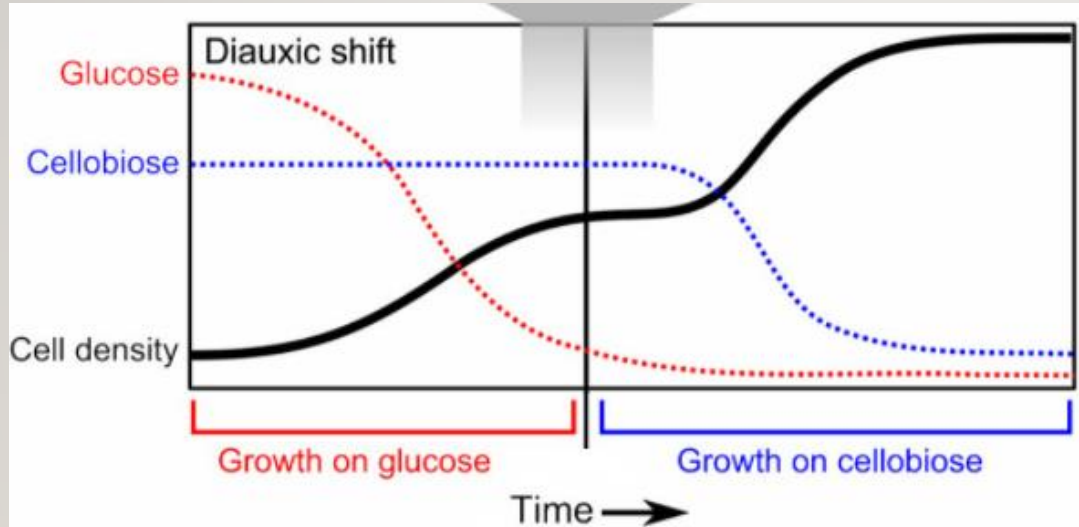
- Όπου  $\mu_{rel} = \mu / \mu_{max}$

Σταθερές της γενικής διαφορικής εξίσωσης του  $\mu$  για διάφορα μοντέλα

	$m$	$p$	$K$
Monod	0	2	$1/K_s$
Tessier	0	1	$1/K$
Moser	$1 - 1/n$	$1 + 1/n$	$n/K_s^{1/n}$
Contois	0	2	$1/K_{sx}$

# Μοντέλο Πολλαπλών υποστρωμάτων

- Διαδοχική χρήση (διαυξική ανάπτυξη εναλλακτικών υποστρωμάτων)



$$\mu_g = \frac{\mu_m S}{K_s + S}$$

- Ταυτόχρονη χρήση (συμπληρωματικών υποστρωμάτων)
- Οι περιπτώσεις της **ταυτόχρονης χρήσης** διακρίνονται περαιτέρω επί τη βάσει του αν ο περιορισμός είναι ταυτόχρονος ή όχι.

# Μοντέλο Πολλαπλών υποστρωμάτων

## Ταυτόχρονη χρήση

- Ταυτόχρονος Περιορισμός

$$\mu = \mu_{\max} \frac{[S_1]}{K_{S1} + [S_1]} \frac{[S_2]}{K_{S2} + [S_2]}$$

- Μη ταυτόχρονος Περιορισμός

$$\mu = \frac{\mu_{\max 1} [S_1]}{K_{S1} + [S_1]}, \frac{[S_1]}{K_{S1}} < \frac{[S_2]}{K_{S2}}$$

$$\mu = \frac{\mu_{\max 2} [S_2]}{K_{S2} + [S_2]}, \frac{[S_1]}{K_{S1}} > \frac{[S_2]}{K_{S2}}$$

# Μοντέλα με παρεμπόδιση υποστρώματος Haldane - Andrews

---

- Μερικές φορές σε υψηλές συγκεντρώσεις υποστρώματος, η ανάπτυξη αναστέλλεται και ο ρυθμός ανάπτυξης επηρεάζεται από το [S].
- Το μοντέλο αναστολής (ή παρεμπόδισης) της μικροβιακής ανάπτυξης είναι ανάλογο του μοντέλου ενζυμικής αναστολής.
- Μοντέλο Haldane - Andrews (1968)
- Εισαγωγή της σταθεράς παρεμπόδισης του υποστρώματος  $K_I$

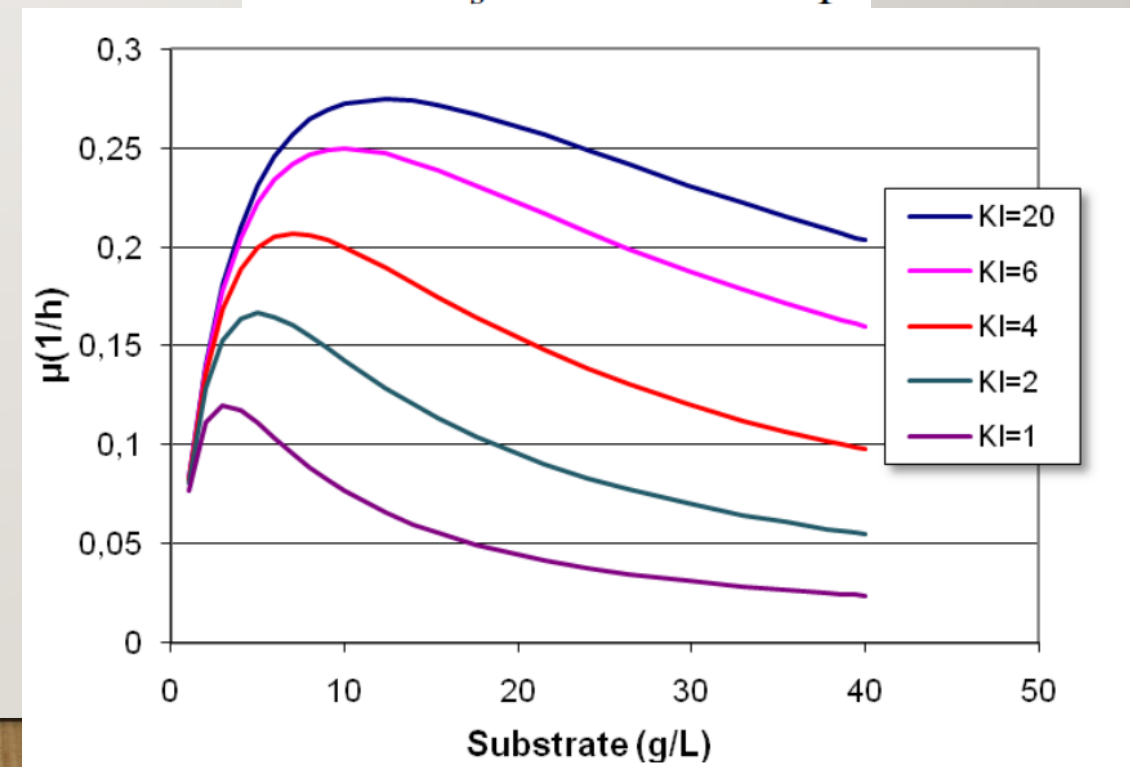
$$\mu_g = \frac{\mu_m S}{K_s + S + S^2 / K_I}$$



# Μοντέλα με παρεμπόδιση υποστρώματος Haldane - Andrews

- Η συμπεριφορά της εξίσωσης Haldane απεικονίζεται στο διπλανό γράφημα
  - για διαφορετικές σταθερές αναστολής υποστρώματος ( $K_I$ ) σε μονάδες g / L)
  - ενώ η σταθερά κορεσμού υποστρώματος ( $K_S$ ) παραμένει σταθερή.
- Καθώς το  $K_I$  αυξάνει το αποτέλεσμα αναστολής υποστρώματος μειώνεται και η εξίσωση Haldane συγκλίνει στην απλή εξίσωση Monod
- Δλδ ο όρος  $S^2 / K_I$  είναι ίσος με μηδέν.

$$\mu_g = \frac{\mu_m S}{K_s + S + S^2 / K_I}$$



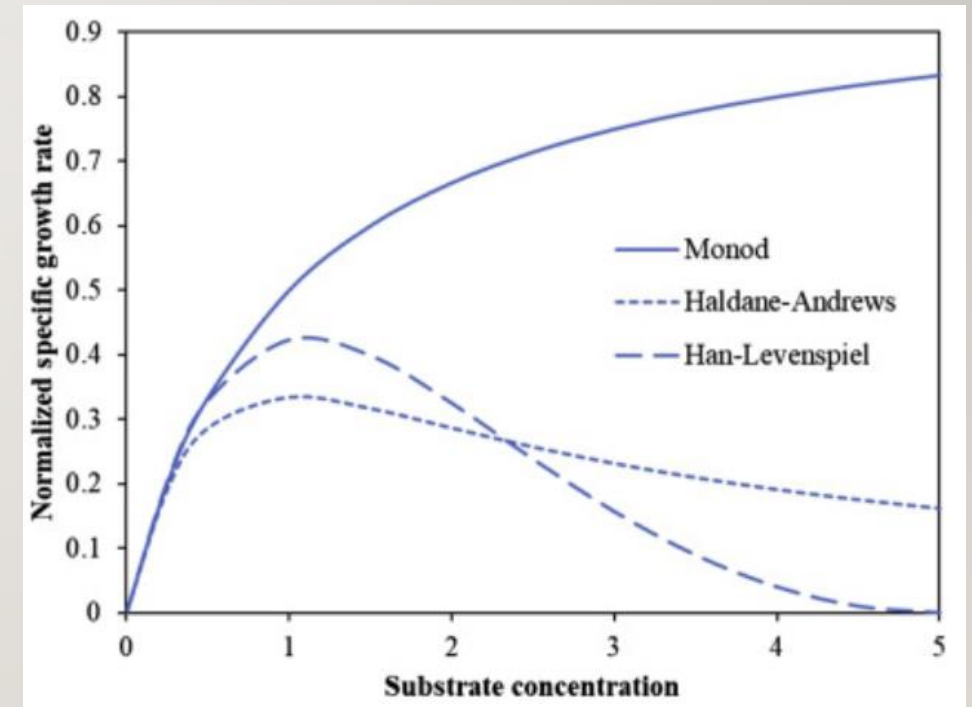
# Μοντέλα με παρεμπόδιση υποστρώματος

## Το μοντέλο του Han–Levenspiel

- Το μοντέλο του Han–Levenspiel περιγράφει την παρεμπόδιση υποστρώματος:

$$\mu = \mu_{max} \frac{S}{S+K_S} \left(1 - \frac{S}{S_{max}}\right)^m \left(1 - \frac{S}{S_{max}}\right)^n$$

- Όπου το  $S_{max}$  είναι η μέγιστη συγκέντρωση υποδρώματος όπου το  $\mu$  γίνεται 0
- Ενώ το  $m$  και  $n$  είναι σταθερές παράμετροι της εξίσωσης παρεμπόδισης



Η αναστολή από το υπόστρωμα μπορεί να αποφευχθεί με αργή, σταδιακή προσθήκη του υποστρώματος στο θρεπτικό υλικό.

## Μοντέλα με παρεμπόδιση προϊόντος (ή από τοξικές ενώσεις)

- Ο ρυθμός μικροβιακής ανάπτυξης αναστέλλεται από το προϊόν όταν αυτό βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις.
- Έχουμε διάφορες εξισώσεις που μπορούν να περιγράψουν την παρεμπόδιση προϊόντος

$$\mu_g = \frac{\mu_m S}{K_s \left(1 + \frac{P}{K_p}\right) + S}$$

$$\mu_g = \frac{\mu_m}{\left(1 + \frac{K_s}{S}\right) \left(1 + \frac{P}{K_p}\right)}$$

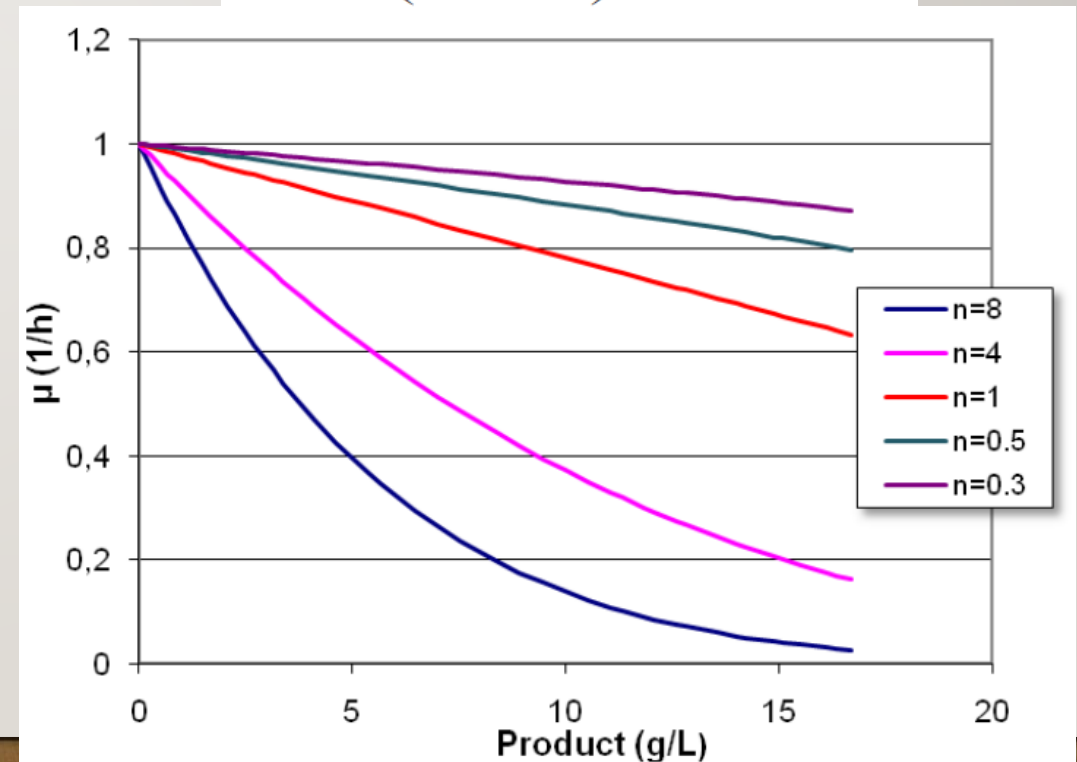
$$\mu_g = \frac{\mu_m}{\left(1 + \frac{K_s}{S}\right)} \left(1 - \frac{P}{P_m}\right)^n$$

- [P] είναι η συγκέντρωση προϊόντος (g-P/L).
- $P_m$  είναι η κρίσιμη [P] πάνω από την οποία τα κύτταρα σταματάνε να αναπτύσσονται (g-P/L),
- Ο εκθέτης  $n$  (δεν έχει μονάδες) δείχνει την παρεμπόδιση μεταξύ του  $\mu$  και των συγκεντρώσεων του προϊόντος.

## Μοντέλα με παρεμπόδιση προϊόντος (ή από τοξικές ενώσεις)

- Καθώς το  $n$  αυξάνεται: αυξάνεται η παρεμπόδιση που προκαλεί το προϊόν και μειώνεται το  $\mu$ .
- Προφανώς, καθώς το  $n$  μειώνεται στο 0 το αποτέλεσμα αναστολής του το προϊόν καθίσταται αμελητέο.
- Για το  $n$  ισούται με 1, ο ειδικός ρυθμός ανάπτυξης ( $\mu$ ) εξαρτάται γραμμικά από τη συγκέντρωση του αναστολέα.

$$\mu_g = \frac{\mu_m}{\left(1 + \frac{K_s}{S}\right)} \left(1 - \frac{P}{P_m}\right)^n$$





---

# Παραγωγή βιομάζας

# Παραγωγή βιομάζας

---

$$\frac{dX}{dt} = \mu \cdot X$$

$$\mu = \frac{\mu_m S}{K_s + S}$$

$$\frac{dX}{dt} = \frac{\mu_m S}{K_s + S} X$$

# Παραγωγή βιομάζας

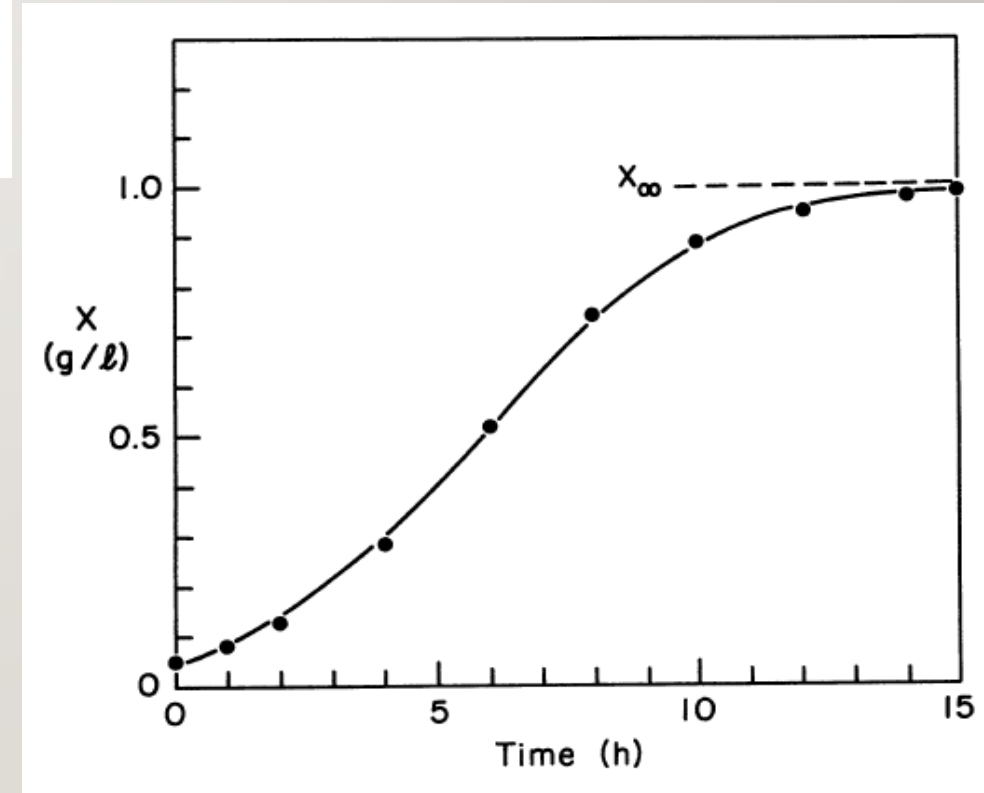
## Το λογιστικό μοντέλο

$$\mu = k \left( 1 - \frac{X}{X_{\infty}} \right)$$

$$\frac{dX}{dt} = kX \left( 1 - \frac{X}{X_{\infty}} \right)$$

- Όπου  $X_{\infty}$  η μέγιστη τιμή κυτταρικής μάζας
- $k$  ο συντελεστής δυναμικού μεταφοράς
- Ολοκλήρωση της σχέσης με συνθήκες  $X(0) = X_0$  μας δίνει τη λογιστική εξίσωση:

$$X = \frac{X_0 e^{kt}}{1 - \frac{X_0}{X_{\infty}} (1 - e^{kt})}$$



## Παράδειγμα: Λογιστική Εξίσωση

- Παράγεται αιθανόλη από γλυκόζη με τη ζύμη *Saccharomyces cerevisiae* σε καλλιέργεια διαλείποντος έργου και λαμβάνονται τα ακόλουθα δεδομένα:

Time (h)	Glucose (S), g/L	Biomass (X), g/L	Ethanol (P), g/L
0	100	0.5	0.0
2	95	1.0	2.5
5	85	2.1	7.5
10	58	4.8	20.0
15	30	7.7	34.0
20	12	9.6	43.0
25	5	10.4	47.5
30	2	10.7	49.0

**α)** Να προσδιοριστεί ο συντελεστής δυναμικού μεταφοράς  $k$ , προσαρμόζοντας τα δεδομένα κυτταρικής μάζας στη λογιστική εξίσωση.

**β)** Να προσδιοριστούν οι συντελεστές απόδοσης  $Y_{P/S}$  και  $Y_{X/S}$

$$\frac{dX}{dt} = kX \left( 1 - \frac{X}{X_{\infty}} \right)$$



# Λύση Άσκησης

- Το  $(\beta)$  υπολογίζεται εύκολα από τα δεδομένα του πίνακα.

$$Y_{P/S} = \frac{-\Delta P}{\Delta S} = \frac{-(49 - 0)}{(2 - 100)} = 0.5 \frac{\text{gP}}{\text{gS}}$$

$$Y_{X/S} = \frac{-\Delta X}{\Delta S} = \frac{-(10.7 - 0.5)}{(2 - 100)} = 0.104 \frac{\text{gX}}{\text{gS}}$$

Time (h)	Glucose (S), g/L	Biomass (X), g/L	Ethanol (P), g/L
0	100	0.5	0.0
2	95	1.0	2.5
5	85	2.1	7.5
10	58	4.8	20.0
15	30	7.7	34.0
20	12	9.6	43.0
25	5	10.4	47.5
30	2	10.7	49.0

# Λύση Άσκησης

- Για τον υπολογισμό του k λυνουμε την εξίσωση ως προς k χρησιμοποιώντας τα δεδομένα του πίνακα για κάθε μία χρονική στιγμή.

$$\frac{dX}{dt} = kX \left( 1 - \frac{X}{X_{\infty}} \right)$$

$$k = \frac{\frac{1}{\bar{X}} \frac{\Delta X}{\Delta t}}{\left( 1 - \frac{\bar{X}}{X_{\infty}} \right)}$$

Όπου  $\bar{X}$  η μέση συγκέντρωση κυτταρικής μάζας για το χρόνο  $\Delta t$   
 Και  $X_{\infty}$  η μέγιστη τιμή κυτταρικής μάζας ~ 10.8 g/L εφόσον η ανάπτυξη έχει ολοκληρωθεί σε περίπου 30 ώρες

Time (h)	Glucose (S), g/L	Biomass (X), g/L	Ethanol (P), g/L
0	100	0.5	0.0
2	95	1.0	2.5
5	85	2.1	7.5
10	58	4.8	20.0
15	30	7.7	34.0
20	12	9.6	43.0
25	5	10.4	47.5
30	2	10.7	49.0

$\Delta t$ (h)	$\bar{X}$ (g/L)	$\frac{1}{\bar{X}} \Delta X / \Delta t$ (h <sup>-1</sup> )	$\left( 1 - \frac{\bar{X}}{X_{\infty}} \right)$	k (h <sup>-1</sup> )
2	0.75	0.333	0.931	0.36
3	1.55	0.236	0.856	0.28
5	3.45	0.156	0.681	0.23
5	6.25	0.093	0.416	0.22
5	8.65	0.044	0.200	0.22
5	10.00	0.016	0.074	0.22
5	10.55	0.0057	0.023	0.25

Η τιμή  $k=0.24 \text{ h}^{-1}$  μπορεί να περιγράψει την πλειονότητα των δεδομένων



---

# Κατανάλωση υποστρώματος και Παραγωγή προϊόντος

# Εξίσωση για την Περιγραφή της κατανάλωσης υποστρώματος

- Το ισοζύγιο μάζας της κατανάλωσης του υποστρώματος για παραγωγή διαφόρων μεταβολιτών.
- Ένας συντελεστής διατήρησης χρησιμοποιείται για να περιγράψει τον ειδικό ρυθμό κατανάλωσης υποστρώματος για τη διατήρηση των κυττάρων

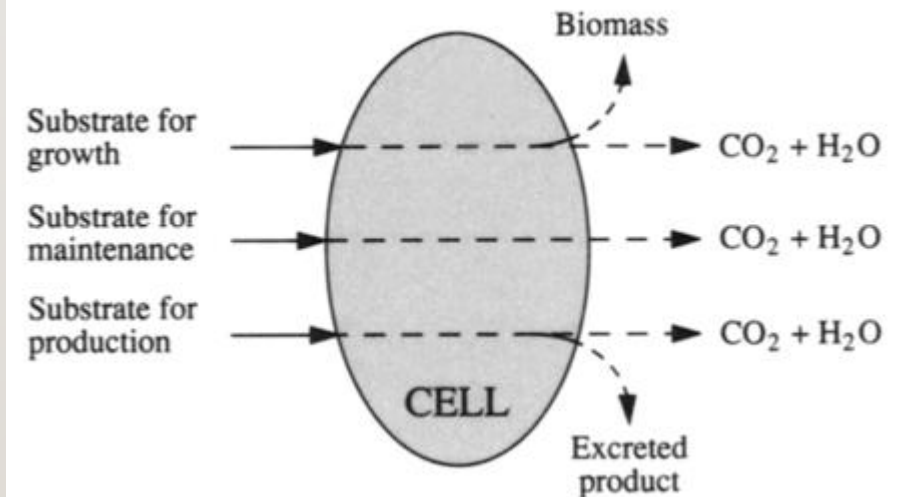
$$m \equiv - \frac{[dS/dt]_m}{X}$$

$$\frac{dS}{dt} = - \frac{1}{Y_X} \frac{dX}{dt} - m_s X - \frac{1}{Y_P} \frac{dP}{dt}$$



$$r_S = \frac{r_X}{Y_{XS}} + \frac{r_P}{Y_{PS}} + m_s x$$

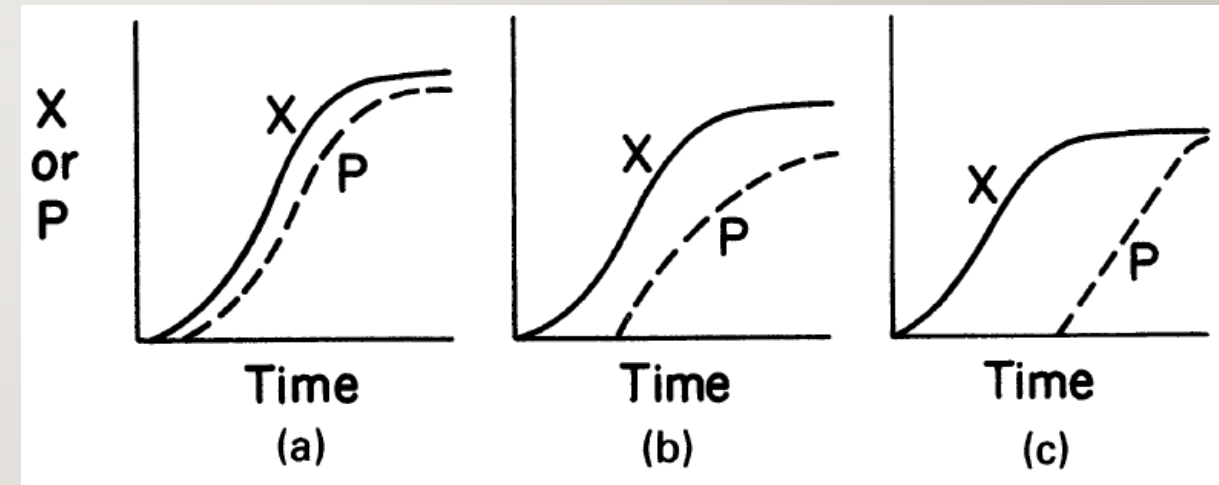
$$\Delta S = \Delta S_{\text{assimilation into biomass}} + \Delta S_{\text{assimilated into an extracellular product}} + \Delta S_{\text{growth energy}} + \Delta S_{\text{maintenance energy}}$$





# Εξίσωση για την Περιγραφή της Παραγωγής Προϊόντος

- Ταξινόμηση μεταβολικών προϊόντων με βάση την κινητική
- (α) Προϊόντα συσχετιζόμενα με την ανάπτυξη, με ρυθμό παραγωγής ανάλογο του ρυθμού ανάπτυξης:  $r_P = \alpha r_X$
- (β) Προϊόντα μικτής κινητικής:  $r_P = \alpha r_X + \beta X$
- (γ) Προϊόντα μη συσχετιζόμενα με την ανάπτυξη, με ρυθμό παραγωγής ανάλογο της συγκέντρωσης της βιομάζας:  $r_P = \beta X$



$$r_P = \alpha r_X + \beta X \quad \longrightarrow \quad \text{Εξίσωση Luedeking–Piret}$$

# Παράδειγμα

---

- Κατά την ανάπτυξη ενός μύκητα σε διεργασία διαλείποντος έργου με υπόστρωμα γλυκόζη παρατηρήθηκαν τα ακόλουθα δεδομένα:

Time (h)	Cell concentration (g/l)	Glucose concentration (g/l)
0	1.25	100
9	2.45	97
16	5.1	90.4
23	10.5	76.9
30	22	48.1
34	33	20.6
36	37.5	9.38
40	41	0.63

A) Υπολογίστε τον μέγιστο ειδικό ρυθμό ανάπτυξης.

B) Υπολογίστε την απόδοση της κυτταρικής μάζας.

Γ) Ποια η μέγιστη συγκέντρωση κυττάρων που αναμένει κανείς αν χρησιμοποιηθούν 150 g γλυκόζης με το ίδιο εμβόλιο;

## ΛΥΣΗ

**Solution** A plot of  $\ln X$  versus  $t$  yields a slope of  $0.1 \text{ h}^{-1}$ .

$$\text{a) } \mu_{\text{net}} = \frac{\ln X_2 - \ln X_1}{t_2 - t_1} = \frac{\ln 37.5 - \ln 5.1}{36 - 16} \cong 0.1 \text{ h}^{-1}$$

$$\text{b) } Y = -\frac{\Delta X}{\Delta S} = -\frac{41 - 1.25}{0.625 - 100} \cong 0.4 \text{ g cells/g substrate}$$

$$\text{c) } X_{\text{max}} = X_0 + YS_0 = 1.25 + 0.4(150) = 60.25 \text{ g cells/l}$$

# Δομή Μαθήματος

Δρ. Ανέστης Βλυσίδης

Ισοζύγια μάζας  
& Στοιχειομετρία

Κινητική Ενζυμικών  
αντιδράσεων

Κινητική ανάπτυξης  
μικροβίων & παραγωγή  
Μεταβολικών προϊόντων

Εισαγωγικό  
Μάθημα

Ανάντι και κατάντι  
διεργασίες σε  
συστήματα  
βιοδιεργασιών



Σχεδιασμός &  
Μηχανική  
Βιοαντιδραστήρων

Κλιμάκωση βιοδιεργασιών,  
μικτές καλλιέργειες,  
αντιδραστήρες ετερογενούς  
ανάπτυξης

Φαινόμενα μεταφοράς  
μάζας και ενέργειας σε  
έναν αντιδραστήρα



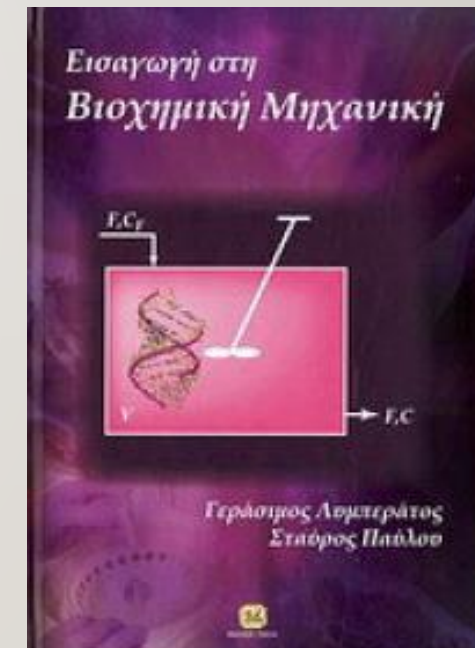
# Βιβλιογραφία

---



Michael L. Shuler, Fikret Kargi, ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΒΙΟΔΙΕΡΓΑΣΙΩΝ Βασικές Έννοιες, 2005, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις ΕΜΠ.

Λυμπεράτος Γ., Παύλου Στ., Εισαγωγή στη ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΜΗΧΑΝΙΚΗ, Εκδόσεις Τζιόλα, 2011



# Τι μάθαμε σήμερα

---

- Πως μπορούμε να εκφράσουμε το ρυθμό μιας αντίδρασης στις βιοδιεργασίες
- Υπολογισμός του ρυθμού της αντίδρασης από πειραματικά δεδομένων χρησιμοποιώντας την μέθοδο κλίσης μεσαίου σημείου
- Κινητική Μικροβιακής Ανάπτυξης σε Διαδικασίες Διαλείποντος έργου (Batch Growth)
- Πως μετράμε την συγκέντρωση της κυτταρικής μάζας
- Εξέταση Μη Δομημένων και Μη Κατανεμημένων μοντέλων
- Ανάπτυξη μοντέλων για την περιγραφή της βιομάζας
- Ανάπτυξη μοντέλων για την περιγραφή της κατανάλωσης του υποστρώματος και της παραγωγής Προϊόντος