

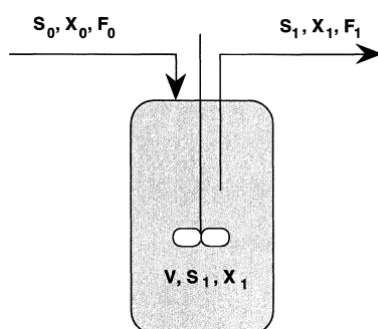
Prozesstypen

Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen

General Balances for Tank-Type Biological Reactors

(Rate of accumulation) = (Input rate) - (Output rate) + (Production rate)



Total mass balance:

$$\frac{d(V \rho)}{dt} = \rho (F_0 - F_1)$$

Substrate balance:

$$\frac{d(V S_1)}{dt} = F_0 S_0 - F_1 S_1 + r_S V$$

Organism balance:

$$\frac{d(V X_1)}{dt} = F_0 X_0 - F_1 X_1 + r_X V$$

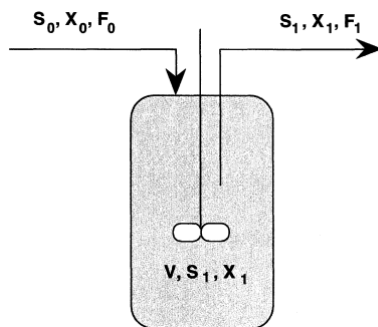
units are: V (m^3), ρ (kg/m^3), F (m^3/s), S (kg/m^3), X (kg/m^3) with r_S and r_X ($kg/m^3 s$)

Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen

General Balances for Tank-Type Biological Reactors

(Rate of accumulation) = (Input rate) - (Output rate) + (Production rate)



rate expressions

$$r_X = \mu X_1$$

$$\mu = \frac{\mu_m S_1}{K_S + S_1}$$

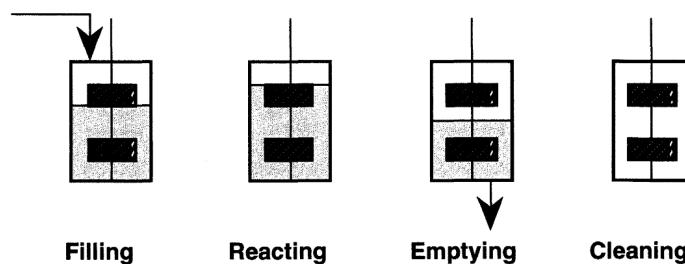
$$r_S = \frac{-r_X}{Y_{X/S}}$$

$$r_P = \left(\frac{\mu}{Y_{X/P}} + b \right) X$$

Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen - Batchprozess

Batch operation



(Rate of accumulation within the reactor) = (Rate of production)

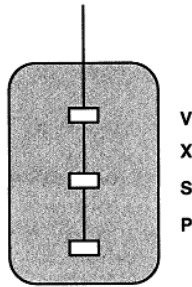
- 1) Time-variant reaction conditions
- 2) Discontinuous production
- 3) Downtime for cleaning and filling

Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen - Batchprozess

Mass Balances: cells

(Rate of accumulation) = (Rate of production)



$$V \frac{dX}{dt} = r_X V$$

$$\frac{dX}{dt} = r_X$$

$$r_X = \mu X$$

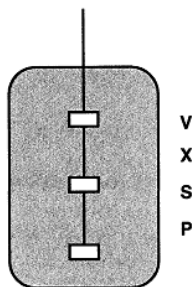
Monod relation
$$\mu = \frac{\mu_m S}{(K_S + S)}$$

Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen - Batchprozess

Mass Balances: substrate

(Rate of accumulation) = (Rate of production)



$$V \frac{dS}{dt} = r_S V$$

$$\frac{dS}{dt} = r_S$$

constant yield relation

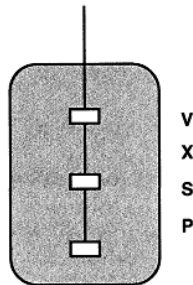
$$r_S = -\frac{r_X}{Y_{X/S}}$$

Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen - Batchprozess

Mass Balances: product

(Rate of accumulation) = (Rate of production)



$$V \frac{dP}{dt} = r_P V$$

$$\frac{dP}{dt} = r_P$$

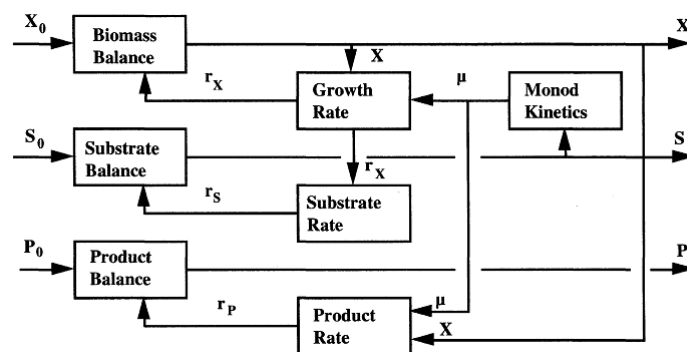
$$r_P = (k_1 + k_2 \mu) X$$

k_1 is the non-growth associated coefficient

k_2 growth associated coefficient of product formation

Grundlagen der Bioprozesstechnik

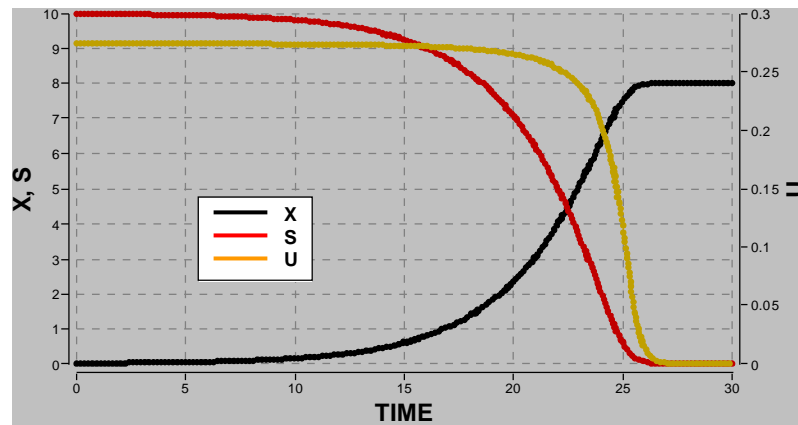
Prozesstypen - Batchprozess



Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen - Batchprozess

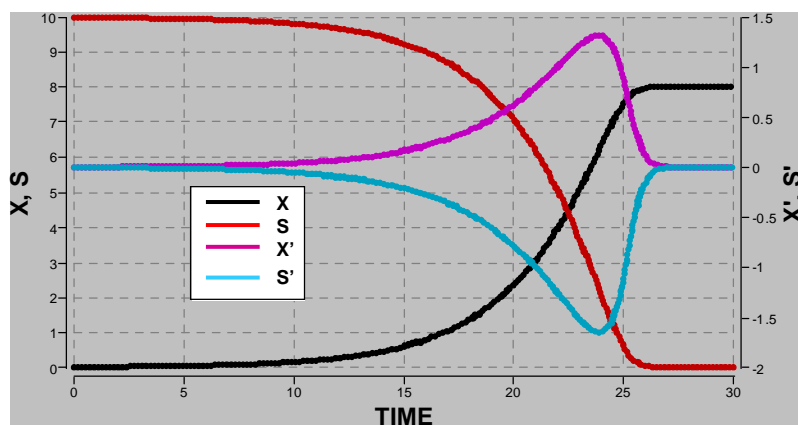
Batchverlauf: Biomasse (X), Substratkonzentration (S)
Wachstumsrate (U)



Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen - Batchprozess

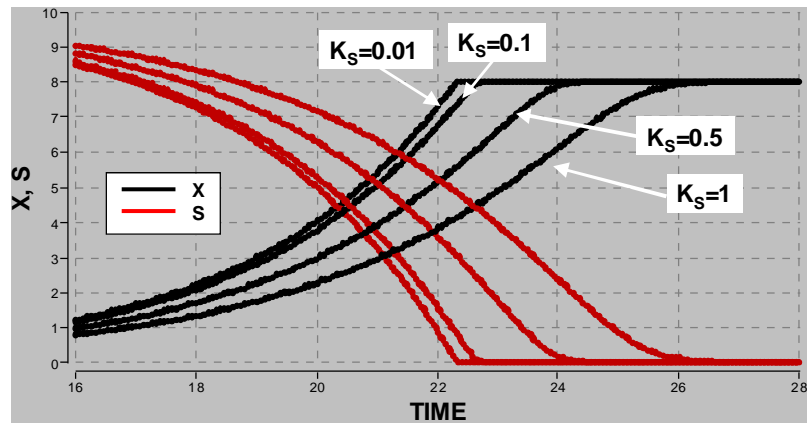
Batchverlauf: Biomasse (X), Substratkonzentration (S)
 $X' = r_X = \mu X$, $S' = r_S = -r_X / Y_{X/S}$



Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen - Batchprozess

Einfluss von K_S -Wert auf Batchverlauf
Biomasse (X), Substratkonzentration (S)

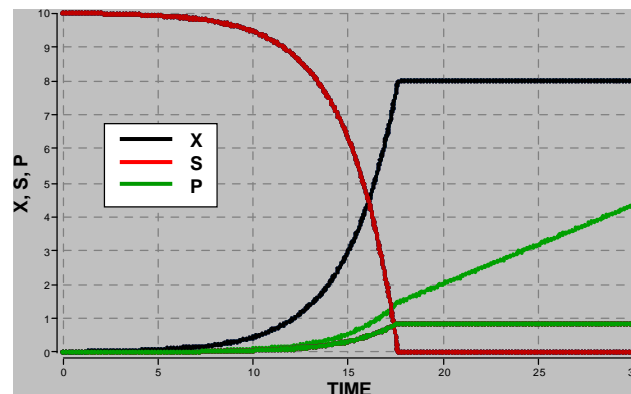


Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen - Batchprozess

Batchverlauf: Biomasse (X), Substratkonzentration (S)
Produkt (P)

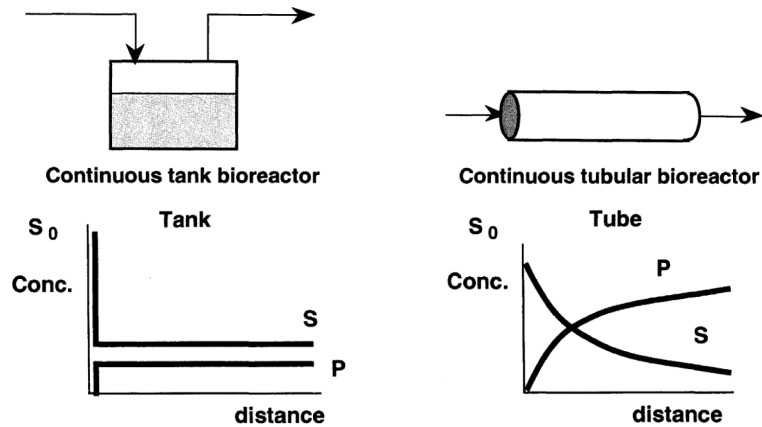
$$r_P = (k_1 + k_2 \mu) X$$



Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen – Chemostat

Continuous operation



Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen – Chemostat

Continuous operation

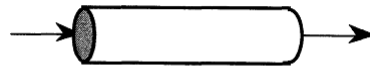
steady state for a well-mixed tank reactor

$$0 = (\text{Input}) - (\text{Output}) + (\text{Production})$$

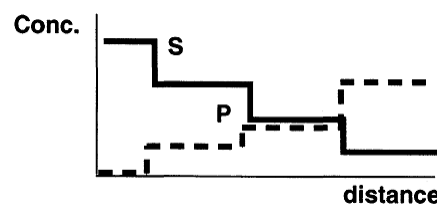
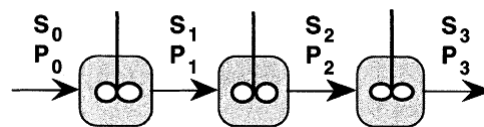
1. Steady state after an initial start-up period (usually)
2. No variation of concentrations with time
3. Constant reaction rate
4. Ease of balancing to determine kinetics
5. No down-time for cleaning, filling, etc.

Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen – Chemostat

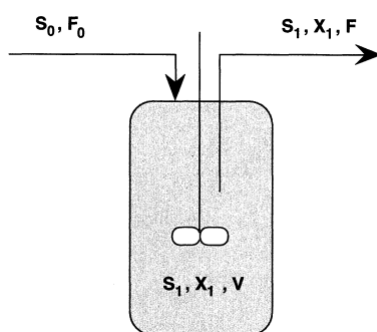


Continuous tubular bioreactor



Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen – Chemostat



assumptions

sterile feed

$$(X_0 = 0)$$

constant volume

$$dV/dt = 0$$

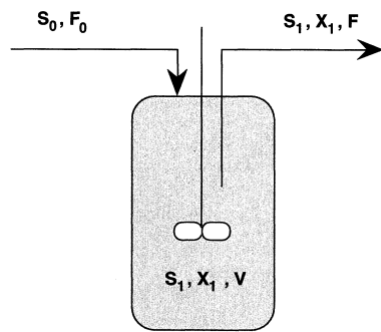
steady state

$$d(VS_1)/dt = 0$$

$$d(VX_1)/dt = 0$$

Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen – Chemostat



mass balance

$$0 = F_0 - F_1$$

Substrate balance

$$\frac{V dS_1}{dt} = F (S_0 - S_1) + r_S V$$

steady state

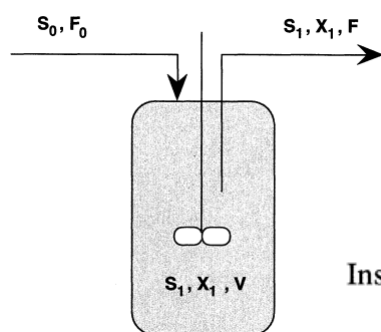
$$0 = F (S_0 - S_1) + r_S V$$

$$F (S_0 - S_1) = \frac{-r_X}{Y_{X/S}} V$$

$$X_1 = Y_{X/S} (S_0 - S_1)$$

Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen – Chemostat



Cell balance

$$\frac{V dX_1}{dt} = F (X_0 - X_1) + r_X V$$

sterile feed steady state

$$0 = -F X_1 + r_X V$$

Inserting the Monod-type rate expressions

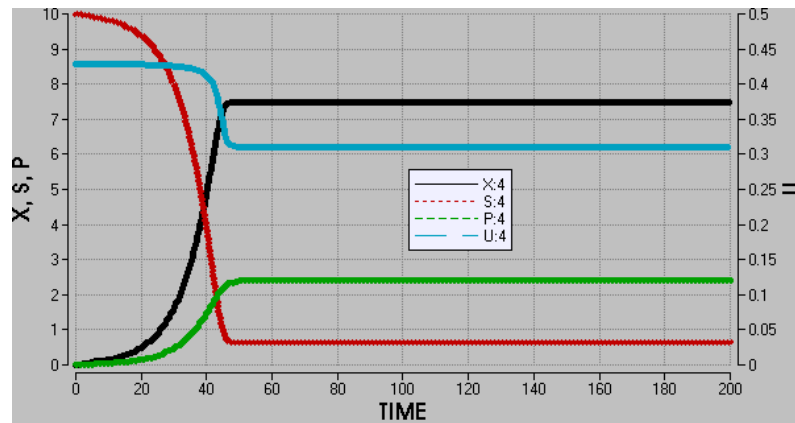
$$\frac{F X_1}{V} = r_X = \mu X_1$$

$$\mu = \frac{F}{V} = D$$

Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen – Chemostat

Chemostat: Biomasse (X), Substratkonzentration (S)
Wachstumsrate (U) Produkt (P)

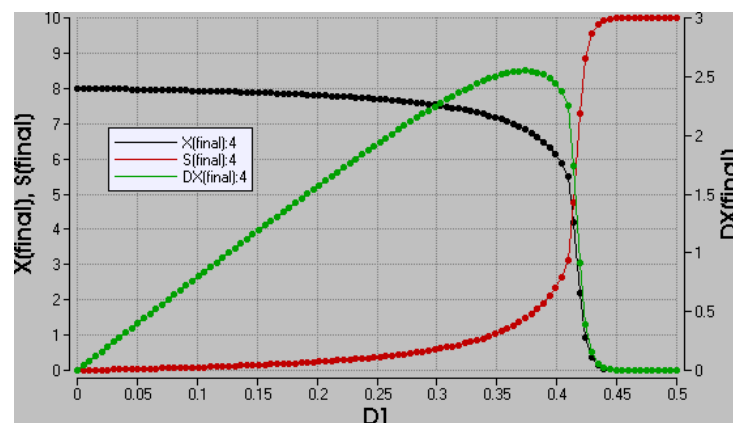


Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen – Chemostat

Chemostat: D-X-Diagramm
Zusammenhang zwischen D, X und S

$$K_s = 0.3 \text{ [g/l]}, \mu_{\max} = 0.45 \text{ [1/h]}$$

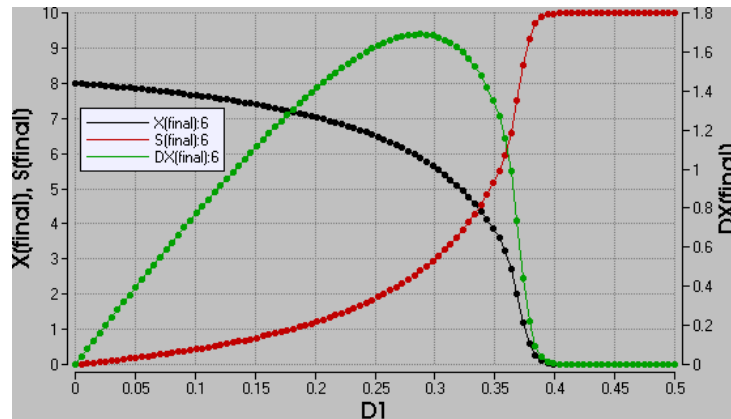


Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen – Chemostat

Chemostat: D-X-Diagramm
Zusammenhang zwischen D, X und S

$$K_s = 1 \text{ [g/l]}, \mu_{\max} = 0.45 \text{ [1/h]}$$

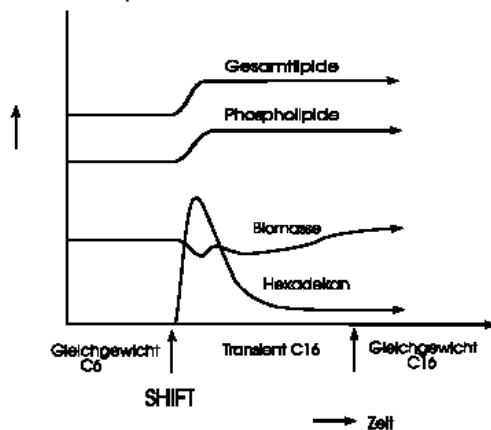


Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen – Chemostat

Physiologische Untersuchungen: Shift Technik

Analyse von Übergangszuständen. Wechsel von einem Gleichgewichtszustand zu einem anderen und Analyse der Veränderungen.
Hauptsächlich Substratshifts und D (Verdünnungsrate)-shifts.



Vorwärts - shift

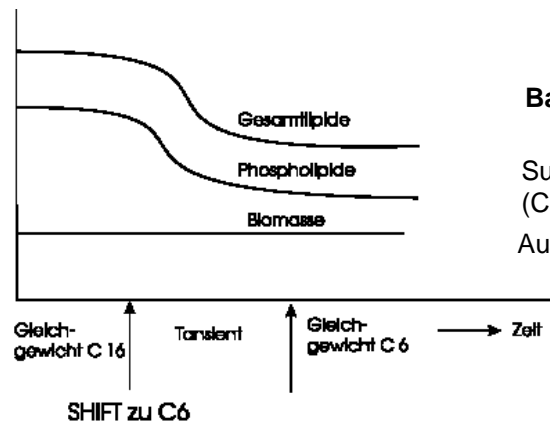
Substratshift von Glucose (C6)
zu Hexadekan (C16)

Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen – Chemostat

Physiologische Untersuchungen: Shift Technik

Zur Beweisführung Rückwärtsshift. Exponentielle Auswaschung der Zellen mit höherem Lipidgehalt



Back- shift

Substratshift von Hexadekan (C16) zu Glucose (C6)

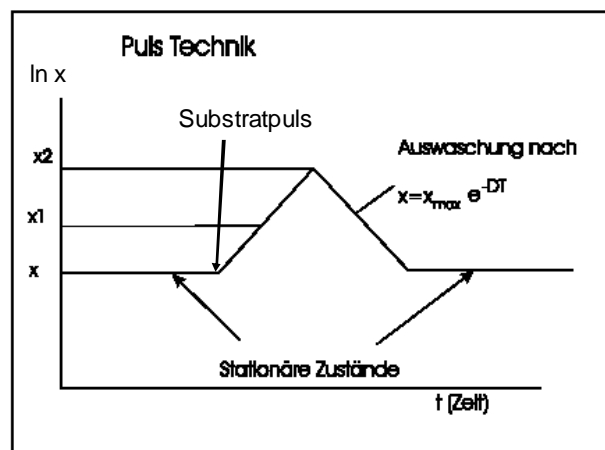
Auswaschung nach $X = X_a \cdot e^{-Dt}$

Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen – Chemostat

Physiologische Untersuchungen: Puls Technik

Kultur im Gleichgewicht (steady state) gezielt gestört, z.B. durch eine erhöhte Substratgabe und Analyse des Verhaltens während dieser Störung.



Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen – Chemostat

Berechnung der Auswaschung der Biomasse, z.B. bei Veränderungen der Wachstumsgeschwindigkeit

$$-\frac{dx}{dt} = Dx$$

$$\frac{dx}{x} = -Ddt \rightarrow \int_{x_a}^x \frac{dx}{x} = -D \int_{t_1}^{t_2} dt \rightarrow x = x_a \cdot e^{-D\Delta t}$$

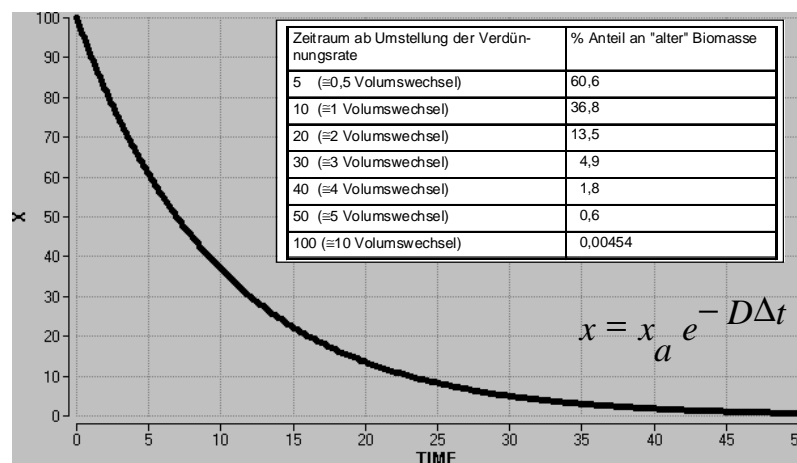
x_a Anfangskonzentration der Biomasse

Δt Zeitdauer der Auswaschung (nach Änderung der Verdünnungsrate)

Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen – Chemostat

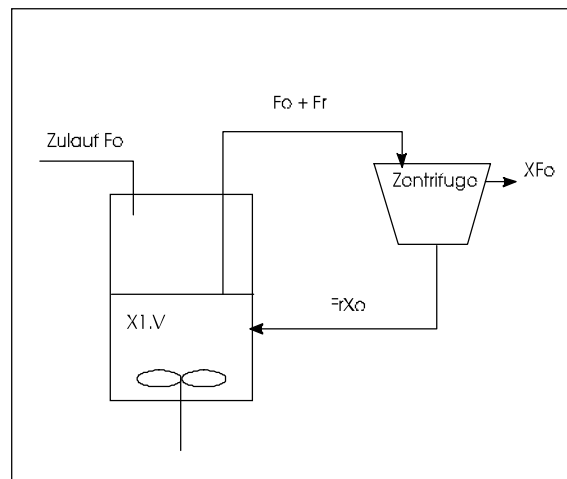
Beispiel Auswaschung: Anteil der ursprünglichen Biomasse in Abhängigkeit von der Zeit. Zeitraum für einen Volumswechsel ist definiert als $1/D$, er beträgt beispielsweise bei $D=0,1\text{h}^{-1}$ 10 Stunden.



Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen - Chemostat mit Rückführung Biomasse

Die Anreicherung der Biomasse durch Zentrifugation oder Sedimentation führt generell zu höheren Substratsatzraten



Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen - Chemostat mit Rückführung Biomasse

Bilanzgleichung für die Biomasse:

$$\frac{dx}{dt} = \underbrace{\mu x_1}_{\text{Wachstum}} + \underbrace{F_R x_o}_{\text{Rückführung}} - \underbrace{(F_o + F_R) x_1}_{\text{Ablauf aus Fermenter}}$$

Für die Funktion des Systems müssen folgende Bedingungen eingehalten werden:

$$x_o > x_1 > x; \quad a = \frac{F_R}{F_o}; \quad x_o = b \cdot x_1; \quad b > 1$$

- a Verhältnis Rückführung zu Zulauf
- b Aufkonzentrierung der Biomasse

$$dx/dt = 0 \Rightarrow \mu x_1 + a F_o b x_1 - (F_o + a F_o) x_1 = 0 : x_1$$

$$\mu + a F_o b - (1 + a) F_o = 0 \quad D = F/V \quad V=1, D = F$$

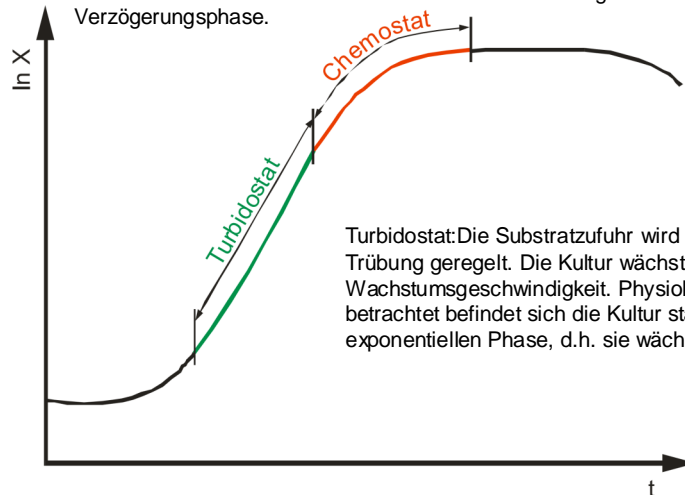
$$\mu + F_o(ab - 1 + a) = 0$$

$$\mu = D(1 + a - ab) = D(1 - a(b - 1))$$

Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen – Chemostat

Chemostat: Durch Limitierung der Substratzufuhr wird eine bestimmte Wachstumsgeschwindigkeit zwischen nahe 0 und μ_{\max} eingestellt. Physiologisch betrachtet befindet sich die Kultur in einem Zustand vergleichbar mit dem der Verzögerungsphase.



Turbidostat: Die Substratzufuhr wird über die Trübung geregelt. Die Kultur wächst mit maximaler Wachstumsgeschwindigkeit. Physiologisch betrachtet befindet sich die Kultur ständig in der exponentiellen Phase, d.h. sie wächst mit $\approx \mu_{\max}$.

Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen – Fedbatch

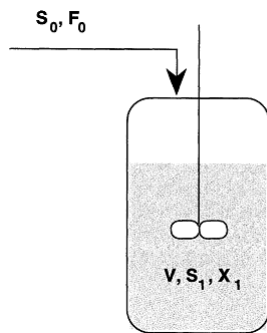
Ablauf einer fed batch Kultur:

- Ausgehend von einer batch Kultur wird nach Erreichen der Verzögerungsphase Substrat zugeführt.
- Das Substrat wird in der Folge in dem Maße metabolisiert, wie es zugeführt wird (quasi steady state) d.h. mit der Substratzufuhr kann eine bestimmte Wachstumsrate eingestellt werden. Die Wachstumsgeschwindigkeit μ ist in einem weiten Bereich bis nahe an μ_{\max} frei wählbar.

Die fed batch - Strategie wird bei verschiedenen Produktionsprozessen (rekombinante Proteine, Backhefe, Antibiotika etc.) angewendet.

Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen – Fedbatch



Volume $\frac{dV}{dt} = F_0$

Substrate

$$V \frac{dS_1}{dt} = F_0 (S_0 - S_1) + r_S V$$

Biomass

$$\frac{d(V X_1)}{dt} = r_X V$$

The kinetics are

$$r_X = \mu X \quad \mu = \frac{\mu_m S}{(K_S + S)}$$

$$r_S = -\frac{r_X}{Y}$$

Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen – Fedbatch

Linearer Substratzulauf

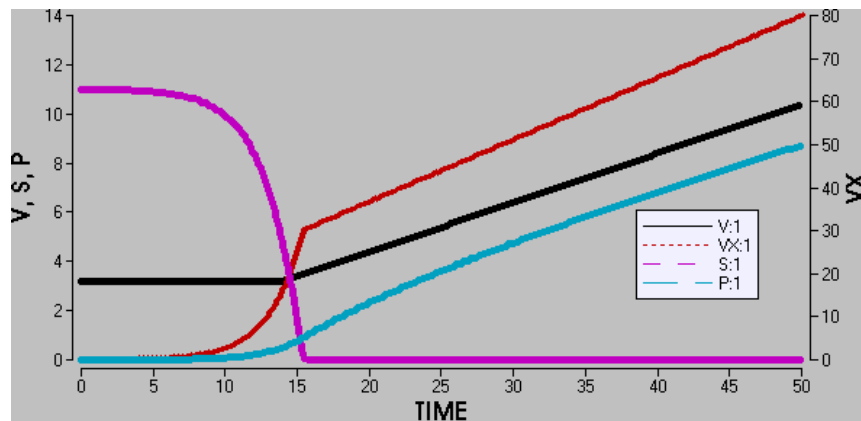
Konstante Zunahme der Biomasse pro Zeiteinheit bedingt eine Abnahme der Wachstumsgeschwindigkeit (μ) im Laufe der Kultivierung.

Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen – Fedbatch

Linearer Substratzulauf

Konstante Zunahme der Biomasse pro Zeiteinheit bedingt eine Abnahme der Wachstumsgeschwindigkeit (μ) im Laufe der Kultivierung.



Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen – Fedbatch

Zulauf nach einer Exponentialfunktion:

Aufrechterhaltung einer konstanten Wachstumsgeschwindigkeit (μ). Das Substrat wird entsprechend der exponentiellen Zunahme der Biomasse (x) zugeführt. Nachdem das Substrat in dem Maße zugeführt wird wie es umgesetzt wird, befindet sich die Kultur während der fed batch Phase in einem Fließgleichgewicht (steady state), ähnlich der Kultivierung im Chemostaten.

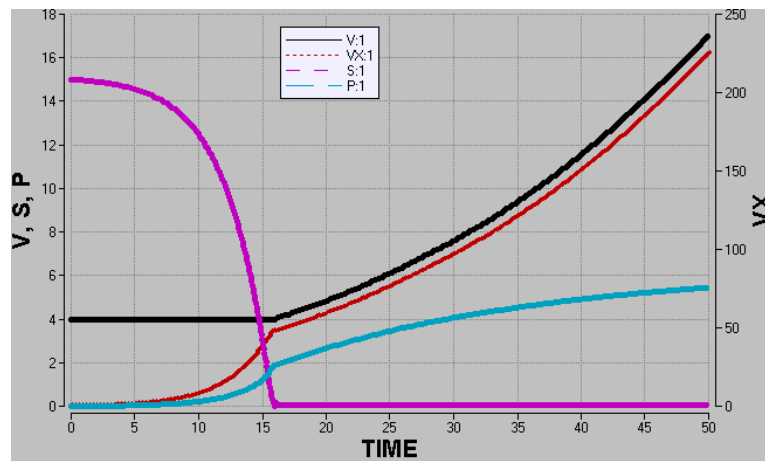
Biomassebildung und Substratverbrauch hängen über Ausbeutekoeffizient (Y) zusammen, die in der Gesamtzeiteinheit zuzuführende Substratmenge (S) errechnet sich nach folgender Formel:

$$S = \frac{1}{Y} x_o \cdot e^{\mu t} \rightarrow$$

Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen – Fedbatch

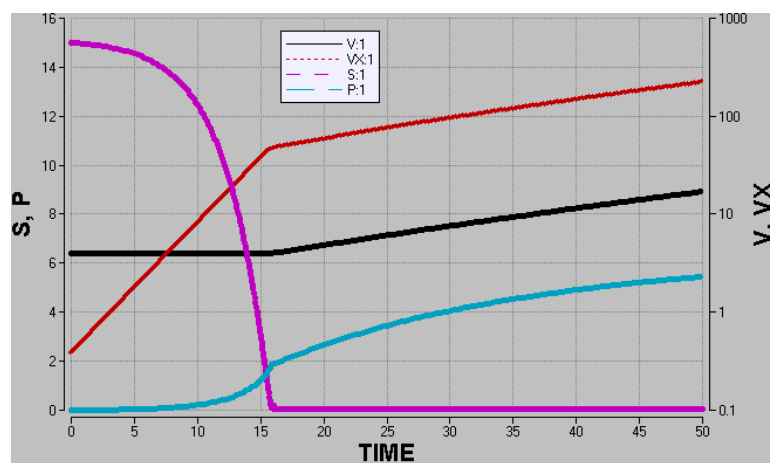
Fed-Batch: exponentieller Feed
Feedrate steigt, Wachstumsrate konstant



Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen – Fedbatch

Fed-Batch: exponentieller Feed
Feedrate steigt, Wachstumsrate konstant
Gesamtbiomasse (VX) im log-scale



Grundlagen der Bioprozesstechnik

Prozesstypen - Zusammenfassung

Table 2.1. Summary of reactor modes.

Mode of operation	Advantages	Disadvantages
Batch	Equipment simple. Suitable for small production.	Downtime for loading and cleaning. Reaction conditions change with time.
Continuous	Provides high production. Better product quality due to constant conditions. Good for kinetic studies.	Requires flow control. Culture may be unstable over long periods.
Fed batch	Control of environmental conditions, e.g. substrate concentration.	Requires feeding strategy to obtain desired concentrations.

Grundlagen der Bioprozesstechnik