# 6-ДӘРІС

## Биотехнологиялық процестерді оңтайландыру

Пән: CHE6281 – Инженерлік биотехнология | Дәріс түрі: теориялық | Ұзақтығы: 2 академиялық сағат

### Дәрістің мақсаты

Биотехнологиялық өндірістің тиімділігін арттыруға бағытталған параметрлік, инженерлік, биологиялық және статистикалық оңтайландыру әдістерін түсіндіру. Студенттерді өндірістік көрсеткіштерді бағалауға, тәжірибелерді жоспарлауға, масштабтау тәуекелдерін талдауға және нәтижелерді ғылыми негізде түсіндіруге үйрету.

### Күтілетін оқу нәтижелері

- Өндірістік процесті оңтайландыру мақсаттарын анықтайды.
- Температура, pH, субстрат және оттегі параметрлерінің әсерін талдайды.
- Биореактордағы массаберу мен араластырудың маңызын түсіндіреді.
- Тәжірибелерді жоспарлау (DOE) қағидаларын сипаттайды.
- Өнім шығымы, өнімділік және ресурстық тиімділік көрсеткіштерін есептейді.

### Дәріс жоспары

- Оңтайландыру ұғымы, мақсаттары және шектеулері
- Параметрлік оңтайландыру
- Биореакторды және жасушалық жүйелерді жетілдіру
- Генетикалық және молекулалық тәсілдер
- Математикалық модельдеу, DOE және деректерді талдау
- Оңтайландыру кезеңдері мен масштабтау
- Өнеркәсіптік мысалдар, экологиялық тиімділік
- Есептер, өндірістік кейс және бақылау сұрақтары

### Кіріспе

Биотехнологиялық өндірісте өнім мөлшерін арттырумен қатар оның сапасын тұрақты ұстау, шикізат пен энергияны үнемдеу және қалдықтарды азайту маңызды. Бір ғана технологиялық параметрді өзгерту кейде бірнеше нәтижеге

қатар әсер етеді: мысалы, араластыру қарқындылығы оттегінің берілуін жақсартуы мүмкін, бірақ энергия тұтынуды арттырады. Сондықтан оңтайландыру – өзара байланысты биологиялық, инженерлік және экономикалық факторларды бір жүйе ретінде қарастыратын процесс.

## 1. Биотехнологиялық процестерді оңтайландырудың мәні

### 1.1. Анықтамасы

Оңтайландыру – белгілі бір мақсатқа жету үшін технологиялық айнымалылардың қолайлы комбинациясын анықтау және процесті осы комбинацияда басқару. Мақсат өнімнің ең жоғары концентрациясы, көлемдік өнімділік, өнім сапасының тұрақтылығы немесе шикізатқа шаққандағы шығым болуы мүмкін. Нақты өндірісте мақсаттар көбіне бірнешеу, ал олардың арасында қайшылық кездеседі.

1.2. Негізгі мақсаттар

Өнімнің шығымы мен сапасын арттыру.

Шикізат, су және энергия шығынын төмендету.

Өндіріс уақытын тиімді пайдалану.

Процестің тұрақтылығын және қайталанымдылығын қамтамасыз ету.

Қалдықтар мен қоршаған ортаға әсерді азайту.

1.3. Мақсаттық функция және шектеулер

Мысалы, мақсаттық функцияны «көлемдік өнімділікті барынша арттыру» деп алуға болады: max QP. Бірақ бұл міндет температураның, pH-тың, аппарат көлемінің, өнім сапасының және технологиялық қауіпсіздіктің рұқсат етілген шектеулері жағдайында шешіледі. Осы себепті бір параметрдің теориялық максимумы әрдайым өндірістік оңтайлы шешім болмайды.

2. Параметрлік оңтайландыру

2.1. Температура

Температура ферменттердің белсенділігіне, мембрана арқылы тасымалдауға, жасушалардың өсуіне және өнім түзілуіне әсер етеді. Белгілі диапазонда температура жоғарылағанда реакция жылдамдығы артуы мүмкін, алайда шамадан тыс қызу фермент тұрақтылығын төмендетеді. Сондықтан

температураны таңдауда тек өсу жылдамдығын емес, мақсатты өнімнің сапасы мен тұрақтылығын да ескеру қажет.

2.2. pH көрсеткіші

pH ферменттердің иондалу күйіне, қоректік заттардың қолжетімділігіне және метаболиттердің химиялық формасына әсер етеді. Органикалық қышқылдар түзілетін процестерде pH төмендеуі мүмкін; ал кейбір басқа жүйелерде азот алмасуы pH-тың өсуіне ықпал етеді. pH өзгерісін талдауда буферлік сыйымдылық пен өлшеу датчиктерінің калибрленуі маңызды.

2.3. Субстрат концентрациясы

Субстрат жеткіліксіз болғанда жасуша өсуі немесе өнім түзілуі шектеледі. Субстраттың тым жоғары концентрациясы осмостық қысымды өзгертуі немесе кейбір метаболикалық жолдарға тежегіш әсер етуі мүмкін. Қоректендірілетін мерзімді (fed-batch) режимде субстратты кезеңдеп беру оның концентрациясын бақылауға мүмкіндік береді.

2.4. Оттегі және газ алмасуы

Аэробты процестерде еріген оттегінің жеткілікті болуы маңызды. Оттегінің сұйық фазаға берілуін $OTR = kLa(C^* - CL)$ теңдеуімен жуықтап сипаттауға болады: kLa – көлемдік массаберу коэффициенті, $C^*$ – қанығу концентрациясы, CL – еріген оттегінің нақты концентрациясы. Газ алмасу тиімділігі араластыруға, газ беру жүйесіне, орта тұтқырлығына және аппарат геометриясына байланысты.

2.5. Бірнеше фактордың өзара әсері

Температураның әсері pH деңгейіне, ал араластырудың әсері культураның тұтқырлығына тәуелді болуы мүмкін. Сондықтан әр факторды жеке қарастыру өзара әсерлерді толық ашпайды. Көпфакторлы тәжірибелер процестің нақты заңдылықтарын анықтауға мүмкіндік береді.

| Параметр | Негізгі әсері | Бақылау көрсеткіші |
|---|---|---|
| Температура | Ферменттік белсенділік, өсу | Температура датчигі |
| pH | Ферменттердің жұмысы, метаболиттер | pH датчигі |

| | | |
|---|---|---|
| | күйі | |
| Субстрат | Өсу және өнім түзілуі | Концентрацияны талдау |
| Еріген оттегі | Тыныс алу және биосинтез | DO датчигі |
| Араластыру | Массаберу, біркелкілік | Араластыру режимі, энергия тұтыну |

3. Биореакторларды жетілдіру

3.1. Реактор типін таңдау

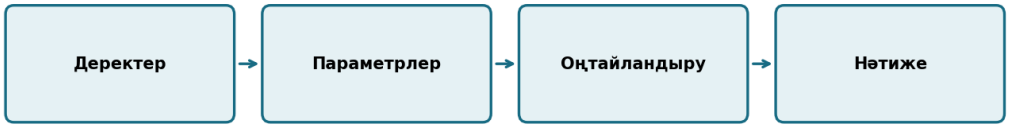
Араластырғышы бар резервуарлық биореакторлар сұйық культуралар үшін кең таралған. Ауа ағынымен араластырылатын жүйелерде сұйықтық қозғалысы газ ағыны есебінен қалыптасады. Иммобилизацияланған жасушалар мен ферменттерге арналған жүйелерде тасымалдағыштың қасиеті және массаберу ерекшеліктері ескеріледі. Реакторды таңдау биологиялық объектіге, өнім түріне және өндірістік талаптарға тәуелді.

3.2. Жасушалар мен ферменттерді иммобилизациялау

Иммобилизация – жасушаларды немесе ферменттерді белгілі бір тасымалдағышта ұстап қалуға негізделген тәсіл. Ол кейбір процестерде биокатализаторды қайта пайдалануға және өнімді бөлуге көмектеседі. Сонымен бірге диффузиялық шектеулер пайда болуы мүмкін, сондықтан тасымалдағыштың құрылымы мен массаберу қасиеттері бағаланады.

3.3. Автоматтандырылған бақылау

Өндірістік жүйелерде температура, pH, еріген оттегі және басқа көрсеткіштер датчиктер арқылы тіркеледі. Басқару жүйесі өлшенген мәндерді мақсатты диапазонмен салыстырып, тиісті атқарушы механизмдердің жұмысын реттейді. Автоматтандыру процестің қайталанымдылығын арттыруға көмектеседі, бірақ датчиктердің жарамдылығын, деректер сапасын және жүйенің сенімділігін тұрақты бағалау қажет.




1-сурет. Биотехнологиялық процесті оңтайландырудың жалпыланған технологиялық схемасы.

4. Генетикалық және молекулалық оңтайландыру

4.1. Өндірістік штаммдардың қасиеттерін жетілдіру

Өнім түзу қабілеті жоғары продуценттерді таңдау және олардың генетикалық қасиеттерін зерттеу өндірістің маңызды бағыты. Генетикалық инженерия метаболикалық жолдарды талдауға, өнім түзілуімен байланысты гендердің қызметін зерттеуге және биосинтездік жүйелерді қайта жобалауға мүмкіндік береді. Мысал ретінде рекомбинантты ақуыз өндіретін жасушалық платформаларды келтіруге болады.

4.2. Ферменттердің тұрақтылығын арттыру

Ферменттің технологиялық тиімділігі оның каталитикалық белсенділігімен қатар температураға, pH-қа және орта компоненттеріне тұрақтылығына тәуелді. Ферменттерді иммобилизациялау, қолайлы орта таңдау және молекулалық қасиеттерін зерттеу арқылы қолданылу мүмкіндіктері кеңейтіледі. Әр әдістің тиімділігі нақты ферментке байланысты бағаланады.

4.3. Заманауи геномдық тәсілдер

CRISPR-Cas технологиялары мен басқа молекулалық әдістер гендердің қызметін анықтау және биологиялық жүйелерді зерттеу үшін пайдаланылады. Мұндай тәсілдердің өндірістік маңызы өнімділікпен қатар генетикалық тұрақтылық, өнім сапасы және нормативтік талаптар тұрғысынан қарастырылады.

5. Математикалық модельдеу және статистикалық әдістер

5.1. Кинетикалық модельдер

Микроорганизмдердің өсуін кейбір жағдайларда Моно теңдеуімен сипаттауға болады: $\mu = \mu max \times S/(Ks + S)$, мұндағы $\mu$ – меншікті өсу жылдамдығы, $\mu max$ – оның шекті мәні, S – шектеуші субстрат концентрациясы,

Ks – μ = μmax/2 болатын концентрация. Бұл қарапайым модель ингибирлеу, бірнеше субстрат немесе күрделі реттелу жағдайларын толық сипаттамауы мүмкін.

5.2. Тәжірибелерді жоспарлау (DOE)

DOE (Design of Experiments) – бірнеше фактордың нәтижеге әсерін жүйелі зерттеуге арналған статистикалық тәсіл. Бір факторды ғана өзгерту әдісінен айырмашылығы, факторлық дизайн өзара әсерлерді анықтауға мүмкіндік береді. Мысалы, температура мен pH деңгейлерін екі факторлы дизайнда бірге қарастыруға болады.

DOE-дің жалпы кезеңдері: зерттеу мақсатын белгілеу; факторлар мен жауап айнымалысын таңдау; тәжірибе жоспарын жасау; деректерді жинау; статистикалық модель құру; нәтижені тексеру. Тәжірибелердің рандомизациясы, қайталануы және өлшеу дәлдігі қорытындының сенімділігі үшін маңызды.

5.3. Жауап беті әдісі (RSM)

Response Surface Methodology процестің нәтижесін бірнеше фактордың функциясы ретінде жуықтауға мүмкіндік береді. Екі факторға арналған қарапайым екінші ретті модель: $Y = \beta0 + \beta1X1 + \beta2X2 + \beta11X1^2 + \beta22X2^2 + \beta12X1X2 + \varepsilon$. Мұнда Y – өлшенетін нәтиже, Xi – факторлар, β – модель коэффициенттері, ε – қалдық қате. Модель арқылы қолайлы аймақ анықталады, бірақ болжанған оңтайлы нүкте қосымша тәжірибемен тексерілуі тиіс.

5.4. Деректердің сапасы

Бірдей жағдайдағы биологиялық қайталанулар процестің табиғи өзгергіштігін бағалауға мүмкіндік береді. Техникалық қайталанулар өлшеудің дәлдігін сипаттайды. Статистикалық қорытынды жасағанда тәуелсіз тәжірибелер санын, ықтимал ауытқуларды және модельдің жарамдылығын ескеру қажет.

6. Оңтайландырудың негізгі кезеңдері

| Кезең | Негізгі міндет | Нәтиже |
|---|---|---|
| 1. Деректер жинау | Бастапқы көрсеткіштерді өлшеу | Базалық деңгей |
| 2. Мақсат қою | Шығым, сапа, уақыт және шығын көрсеткіштерін таңдау | Мақсаттық функция |

| | | |
|---|---|---|
| 3. Факторларды талдау | Маңызды параметрлер мен шектеулерді анықтау | Тәжірибе жоспары |
| 4. Модельдеу | Факторлардың әсерін бағалау | Болжамды оңтайлы аймақ |
| 5. Тексеру | Нәтижені тәуелсіз тәжірибемен растау | Расталған параметрлер |
| 6. Масштабтау | Үлкен көлемдегі массаберу мен жылу алмасуды бағалау | Өндірістік шешім |

Өндірістік масштабқа көшіру (scale-up) кезінде көлем өзгерісімен қатар араластыру, жылу алмасу, оттегімен қамтамасыз ету және ортадағы концентрация градиенттері өзгереді. Сондықтан зертханалық нәтижені сол күйінде үлкен биореакторға көшіру дұрыс емес. Масштабтау үшін биологиялық және инженерлік өлшемдер бірге талданады.

7. Өнеркәсіптік оңтайландыру мысалдары

7.1. Тамақ өнеркәсібі

Йогурт өндірісінде өнімнің қышқылдығы, құрылымы және сенсорлық қасиеттері микроорганизмдердің белсенділігі мен технологиялық уақытқа байланысты. Оңтайландыруда температура, культура қасиеттері және өнім сапасының көрсеткіштері бірге қарастырылады. Нан өндірісінде ашытқының газ түзу қабілеті қамырдың көтерілуіне әсер етеді, бірақ соңғы өнім сапасы ұн қасиеттеріне және технологиялық жағдайларға да тәуелді.

7.2. Фармацевтика

Биофармацевтикалық процестерде мақсатты өнімнің концентрациясымен қатар тазалығы, биологиялық белсенділігі және партиялар арасындағы тұрақтылығы маңызды. Мысалы, рекомбинантты ақуыз өндірісін жетілдіру жасушалық жүйені, қоректік ортаны, биореактор режимін және тазарту кезеңін кешенді бағалауды қажет етеді.

7.3. Биоотын және биоконверсия

Лигноцеллюлозалық шикізатты биологиялық өңдеуде шикізат құрамы мен ферменттік гидролиздің тиімділігі маңызды. Биогаз өндірісінде органикалық

заттардың ыдырауы микробтық қауымдастықтың тұрақтылығына байланысты. Бұл салаларда технологиялық тиімділікпен қатар энергия балансы және экологиялық әсер бағаланады.

8. Оңтайландырудың артықшылықтары мен шектеулері

Тиімді ұйымдастырылған оңтайландыру өнім шығымын арттыруға, энергия мен шикізат шығынын азайтуға, сапаның тұрақтылығын жақсартуға және өндірістік ауытқуларды ертерек анықтауға көмектеседі. Алайда оңтайландыру нәтижелері нақты шикізатқа, продуцентке, аппаратқа және өндірістік масштабқа тәуелді. Сондықтан кез келген ұсыныс тәжірибелік растауды және экономикалық бағалауды қажет етеді.

9. Заманауи технологиялар және инновациялар

Жасанды интеллект пен машиналық оқыту үлкен көлемдегі технологиялық деректер арасындағы байланыстарды табуға көмектеседі. Сандық егіз (digital twin) тұжырымдамасы өндірістік жүйенің цифрлық моделін нақты өлшеулермен байланыстыруға бағытталған. Нанобиотехнологияда наноқұрылымды материалдар ферменттерді иммобилизациялау мен биосенсорларда зерттеледі. Бұл тәсілдер дәстүрлі биохимиялық талдауды алмастырмайды, оны толықтырады.

## 10. Инженерлік есептер

### 10.1. Өнім шығымын есептеу

Мысал: бастапқыда 100 г субстрат бар, процесс соңында оның 20 г қалды. 32 г мақсатты өнім түзілді. Жұмсалған субстрат = 100 − 20 = 80 г. Өнім шығымы $Y_{P/S}$ = 32/80 = 0,40 г/г. Егер бастапқы режимде шығым 0,32 г/г болса, салыстырмалы өсім (0,40 − 0,32)/0,32 × 100% = 25%.

### 10.2. Көлемдік өнімділікті есептеу

Мысал: көлемі 50 л биореакторда 20 сағат ішінде 150 г өнім түзілді. Орташа көлемдік өнімділік $Q_P$ = 150/(50 × 20) = 0,15 г/(л·сағ). Бұл қарапайым есеп жұмыс көлемі тұрақты деп алынған жағдайда қолданылады.

### 10.3. Факторлардың өзара әсерін талдау

Екі факторлы тәжірибеде температураның екі деңгейі және pH-тың екі деңгейі қарастырылсын. Егер температураның өнімге әсері pH деңгейіне байланысты өзгерсе, онда факторлар арасында өзара әсер бар деп тұжырымдауға болады.

Мұндай жағдайда «температураның ең жақсы мәнін» pH-тан тәуелсіз таңдау қате болуы мүмкін.

## 11. Өндірістік кейс

Органикалық қышқыл өндіретін биореакторда субстрат қалыпты жұмсалады, бірақ өнім шығымы төмендеді. Бақылау жүйесінде еріген оттегі мөлшерінің тұрақсыздығы және pH-тың ауытқуы байқалды. Өндірістік талдауда бұл өзгерістерді өнім түзілуінің төмендеуімен салыстырып, биомасса, жанама метаболиттер, субстрат пен газ алмасу көрсеткіштерін бірге бағалау керек.

- Қандай көрсеткішті мақсаттық функция ретінде таңдау орынды?
- Қай факторларды алғашқы статистикалық талдауға енгізуге болады?
- Бір факторды өзгерту тәсілінің қандай шектеулері бар?
- Жақсартылған режимнің өндірісте тұрақты жұмыс істейтінін қалай бағалауға болады?

## Қорытынды

Биотехнологиялық процестерді оңтайландыру – өнімнің шығымы мен сапасын арттыруға, ресурстарды тиімді пайдалануға және өндірістік тұрақтылықты қамтамасыз етуге бағытталған кешенді міндет. Параметрлік басқару, биореакторларды жетілдіру, биологиялық жүйелерді зерттеу, статистикалық тәжірибелер және математикалық модельдеу бір-бірін толықтырады. Нәтижелі оңтайландыру үшін өндірістің нақты мақсаты мен шектеулерін анықтап, алынған нәтижелерді тәжірибелік және экономикалық тұрғыдан растау қажет.

## Бақылау сұрақтары

1. Биотехнологиялық процестерді оңтайландыру дегеніміз не?
2. Оңтайландырудың негізгі мақсаттары мен шектеулері қандай?
3. Температураның өнім түзілуіне әсерін түсіндіріңіз.
4. pH пен буферлік сыйымдылықтың маңызы қандай?
5. Субстраттың жоғары концентрациясы неліктен әрдайым тиімді емес?
6. OTR теңдеуінің негізгі шамаларын атаңыз.
7. Биореактор типін таңдау қандай факторларға тәуелді?
8. Иммобилизацияланған ферменттердің артықшылықтары мен шектеулері қандай?

9. Генетикалық және молекулалық оңтайландырудың жалпы мақсаттары қандай?
10. Моно теңдеуіндегі μmax және Ks нені білдіреді?
11. DOE әдісі қандай міндеттерді шешеді?
12. Факторлардың өзара әсері дегеніміз не?
13. RSM моделінің нәтижесін не үшін тәжірибемен тексеру керек?
14. Өндірістік масштабтау кезінде қандай қиындықтар туындайды?
15. Өнім шығымы мен көлемдік өнімділікті салыстырыңыз.

## Пайдалануға ұсынылатын әдебиеттер


16. Пәннің жүктелген оқу материалы: «Лекция 6.docx» – «Биотехнологиялық процестердің оптимизациясы».
17. Doran P. M. Bioprocess Engineering Principles. 2nd ed. Academic Press, 2013.
18. Shuler M. L., Kargi F., DeLisa M. Bioprocess Engineering: Basic Concepts. 3rd ed. Pearson, 2017.
19. Stanbury P. F., Whitaker A., Hall S. J. Principles of Fermentation Technology. 3rd ed. Butterworth-Heinemann, 2017.
20. Montgomery D. C. Design and Analysis of Experiments. 10th ed. Wiley, 2019.