

Einführung in USP - Fed-batch Betrieb

Ihre Ziele:

Am Ende dieser Lektion sollten Sie in der Lage sein, einen Fed-Batch-Betrieb zu beschreiben.

Es gibt drei Strategien für die Zellkultivierung:

Kultur mit hoher Zelldichte

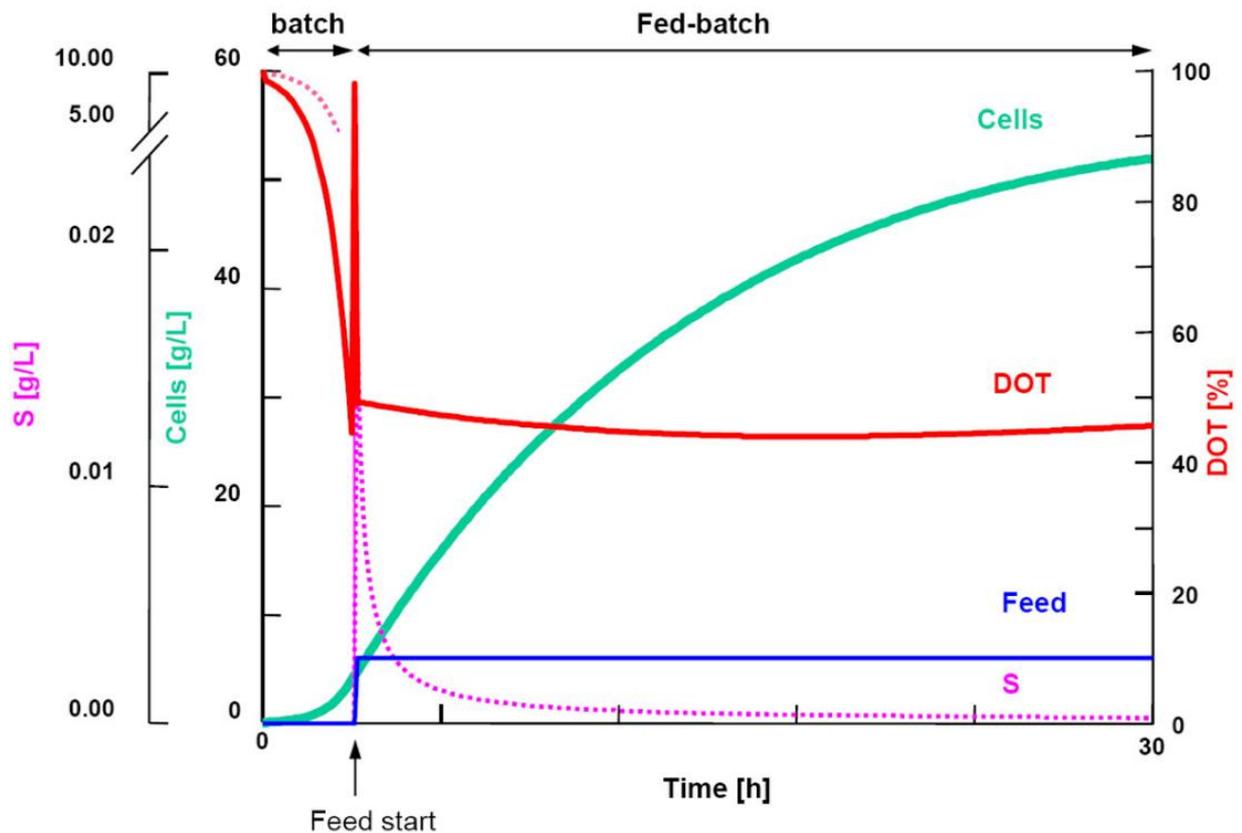
Die Fed-Batch-Strategie wird typischerweise in bio-industriellen Prozessen eingesetzt, um eine hohe Zelldichte im Bioreaktor zu erreichen. Meistens ist die Feed-Lösung hochkonzentriert, um eine Verdünnung im Bioreaktor zu vermeiden. Die Produktion heterologer Proteine durch Fed-Batch-Kulturen rekombinanter Mikroorganismen ist ausgiebig untersucht worden.

Die kontrollierte Zugabe eines Nährstoffs wirkt sich direkt auf die Wachstumsrate der Kultur aus und hilft, einen Überschussmetabolismus (Bildung von Nebenmetaboliten, wie z. B. Acetat bei *Escherichia coli*, Milchsäure bei Säugetierzellkulturen und Ethanol bei *Saccharomyces cerevisiae*) sowie eine Sauerstofflimitierung (Anærobiosis) zu vermeiden.

Konstant-gefütterte-Batch-Kultur

Die einfachste Fed-Batch-Kultur ist eine Kultur, bei der die Zufuhr rate eines wachstumslimitierenden Substrats konstant ist. Mit anderen Worten, die Zufuhr rate ist während der Kultur unveränderlich, wie in der Grafik dargestellt (wobei das Kulturvolumen variabel ist). Diese Art der Fed-Batch-Kultur, die als Constant-Fed-Batch-Kultur (CFBC) bezeichnet wird, ist gut etabliert, und sowohl die CFBC mit festem Volumen als auch die CFBC mit variablem Volumen sind mathematisch und experimentell untersucht worden.

Die Grafik zeigt das Prinzip einer substratbegrenzten Fed-Batch-Kultur mit einer anfänglichen Batch-Phase. Nach Verbrauch des Anfangssubstrats (rosa gestrichelte Linien) kann eine kontinuierliche und konstante Zufuhr des Substrats beginnen.



Exponential-fed-batch-Kultur

Unter idealen Bedingungen wachsen die Zellen exponentiell. Wird die Fütterungsrate des wachstumslimitierenden Substrats proportional zur exponentiellen Wachstumsrate der Zellen erhöht, ist es möglich, die spezifische Wachstumsrate der Zellen länger aufrechtzuerhalten, während die Substratkonzentration in der Kulturflüssigkeit konstant gehalten wird. Damit diese Art der Fed-Batch-Kultur als Exponentially-Fed-Batch-Kultur (EFBC) bezeichnet werden kann, muss die erforderliche (volumetrische oder Massen-) Fütterungsrate mit der Zeit exponentiell gesteigert werden.

Substratbegrenzung

Die Substratlimitierung ermöglicht die Steuerung der Reaktionsgeschwindigkeiten. Dadurch werden technologische Einschränkungen, die mit der Kühlung des Reaktors und dem Sauerstofftransfer verbunden sind, vermieden. Die Substratlimitierung ermöglicht auch eine Stoffwechselkontrolle, um osmotische Effekte, Katabolitenunterdrückung und Überlaufmetabolismus von Nebenprodukten (Verunreinigungen, die während der Reaktion auftreten) zu vermeiden.