

Introduction à l'USP - Opération Fed-batch

Vos objectifs:

A la fin de cette leçon, vous devriez être capable de décrire une opération de fed-batch.

Il existe trois stratégies pour la culture de cellules :

La culture à haute densité cellulaire

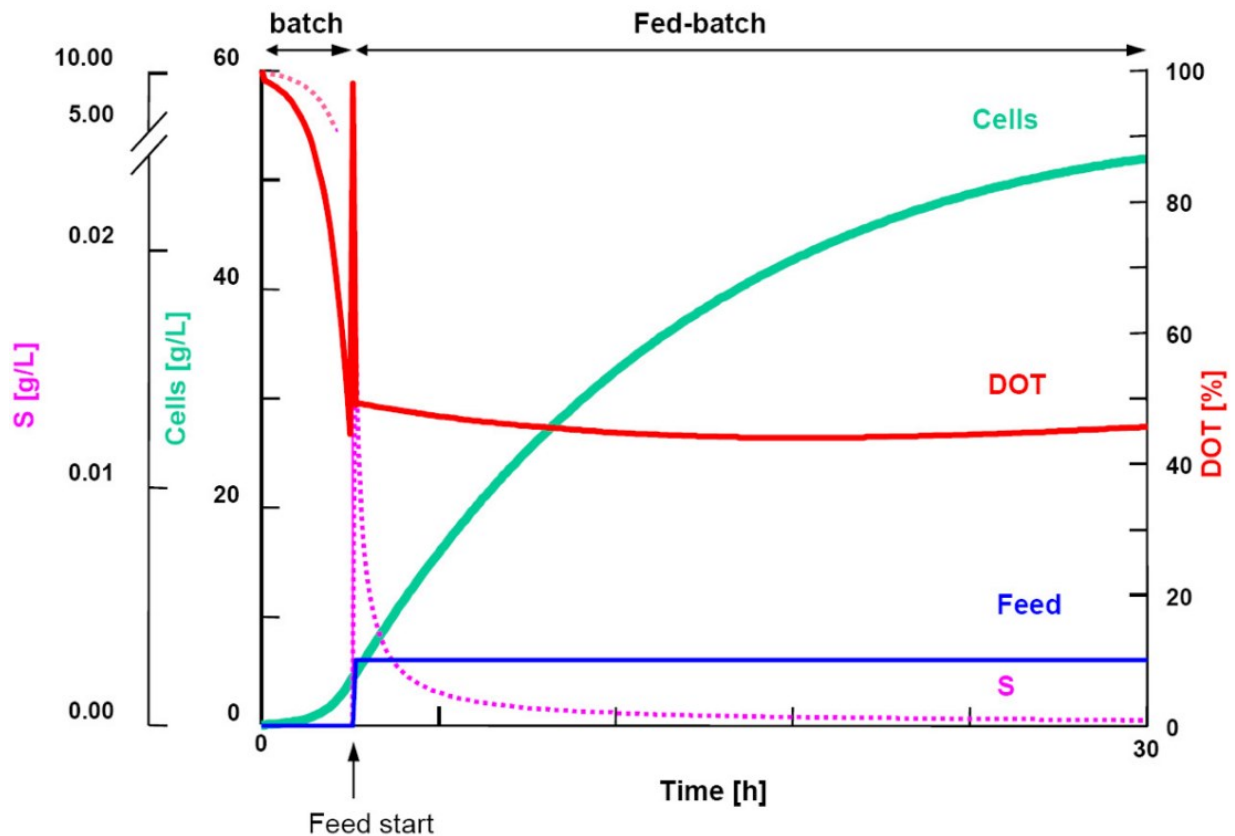
La stratégie fed-batch est généralement utilisée dans les procédés bio-industriels pour atteindre une densité cellulaire élevée dans le bioréacteur. La plupart du temps, la solution d'alimentation est très concentrée afin d'éviter la dilution dans le bioréacteur. La production de protéines hétérologues par des cultures discontinues de micro-organismes recombinants a été largement étudiée.

L'ajout contrôlé d'un nutriment affecte directement le taux de croissance de la culture et permet d'éviter le métabolisme de débordement (formation de métabolites secondaires, tels que l'acétate pour *Escherichia coli*, l'acide lactique dans les cultures de cellules de mammifères et l'éthanol dans *Saccharomyces cerevisiae*) ainsi que la limitation en oxygène (anærobiose).

Culture discontinue à alimentation constante

La culture discontinue à alimentation constante la plus simple est celle dans laquelle le taux d'alimentation d'un substrat limitant la croissance est constant. En d'autres termes, la vitesse d'alimentation est invariable pendant la culture, comme c'est le cas dans le graphique (où le volume de la culture est variable). Ce type de culture en discontinu, appelé culture en discontinu à alimentation constante (CFBC), est bien établi, et tant la CFBC à volume fixe que la CFBC à volume variable ont été étudiées mathématiquement et expérimentalement.

Le graphique montre le principe d'une culture discontinue à alimentation limitée en substrat avec une phase initiale de lot. Après consommation du substrat initial (lignes pointillées roses), une alimentation continue et constante du substrat peut commencer.



Culture en lot à alimentation exponentielle

Dans des conditions idéales, les cellules ont une croissance exponentielle. Lorsque le taux d'alimentation du substrat limitant la croissance est augmenté proportionnellement au taux de croissance exponentielle des cellules, il est possible de maintenir le taux de croissance spécifique des cellules de manière prolongée tout en maintenant la concentration du substrat dans le liquide de culture à un niveau constant. Pour que ce mode de culture discontinue alimentée puisse être qualifié de culture discontinue alimentée de manière exponentielle (CBAE), le taux d'alimentation requis (volumétrique ou massique) doit augmenter de manière exponentielle avec le temps.

Limitation du substrat

La limitation du substrat permet de contrôler les taux de réaction. Cela permet d'éviter les limitations technologiques liées au refroidissement du réacteur et au transfert d'oxygène. La limitation du substrat permet également un contrôle métabolique afin d'éviter les effets osmotiques, la répression des catabolites et le métabolisme par débordement des produits secondaires (impuretés qui apparaissent au cours de la réaction).