

7

12501

99.27 ✓



دانشگاه تربیت مدرس

دانشکده فنی و مهندسی

بخش مهندسی شیمی

گروه بیوتکنولوژی

مدل سازی و شبیه سازی فرایند تولید اینترفرون گامای
انسانی نو ترکیب در بیوراکتور همزن دار ناپیوسته
خوراک دهی شده

نگارش

سپیده حامدی

اساتید راهنما

دکتر جعفر توفیقی داریان

دکتر سید صفاعلی فاطمی

استاد مشاور

دکتر رسول خلیل زاده

دی ۱۳۸۶

۱۳۸۷ / ۱۵ / ۲۲

۹۹۰۲۷



بسمه تعالی

تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از پایان

خانم سپیده حامدی پایان نامه ۹ واحدی خود را با عنوان مدل‌سازی و شبیه سازی فرآیند تولید اینترفرن گامای انسانی نو ترکیب در بیوراکتور همزن دار ناپیوسته خوراک دهی شده در تاریخ ۱۳۸۶/۱۰/۱۶ ارائه کردند.

اعضای هیات داوران نسخه نهایی این پایان نامه را از نظر فرم و محتوا تایید کرده و پذیرش آنرا برای تکمیل درجه کارشناسی ارشد مهندسی شیمی - بیوتکنولوژی پیشنهاد می کنند.

عضو هیات داوران	نام و نام خانوادگی	رتبه علمی	امضا
استاد راهنما	دکتر جعفر توفیقی هارپان	استاد	
استاد مشاور	دکتر رسول خلیل زاده	استادیار	
استاد ناظر	دکتر سید عباس شجاع الساداتی	استاد	
استاد ناظر	دکتر فاطمه تابنده	استاد	
مدیر گروه (یا نماینده گروه تخصصی)	دکتر سید عباس شجاع الساداتی	استاد	
استاد ناظر	دکتر سید صفاعلی فاطمی	استادیار	

آیین نامه چاپ پایان نامه (رساله) های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه (رساله) های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیتهای علمی - پژوهشی دانشگاه است بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می شوند:

ماده ۱: در صورت اقدام به چاپ پایان نامه (رساله) ی خود مراتب را قبلاً به طور کتبی به «دفتر نشر آثار علمی دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲: در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه) عبارت ذیل را چاپ کند:

رشته تحصیلی است

«کتاب حاضر، حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد / رساله دکتری نگارنده در

دانشگاه تربیت مدرس به

که در سال ۱۳۸۶ در دانشکده فنی - مهندسی

مشاور سرکلونختم / جناب آقای دکتر

راهنمایی سرکلونختم / جناب آقای دکتر حعفر نوری داران

از آن دفاع

و مشاوره سرکار خانم / جناب آقای دکتر

سید رسول خلیل زاده

شده است.»

ماده ۳: به منظور جبران بخشی از هزینه های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به «دفتر نشر آثار علمی» دانشگاه اهدا کند. دانشگاه می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

ماده ۴: در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تادیه کند.

ماده ۵: دانشجو تعهد و قبول می کند در صورت خودداری از پرداخت بهای خسارت، دانشگاه می تواند خسارت مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالعه و وصول کند؛ به علاوه به دانشگاه حق می دهند به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش و تامین نماید.

ماده ۶: اینجانب سیده حامد

دانشجوی رشته مهندسی شیمی - سرکلونختمی مقطع کارشناسی ارشد

تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی

تاریخ و امضاء

۱۳۸۶/۱۲/۱۳

دستورالعمل حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهشهای علمی دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست‌های پژوهشی دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیات علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهشهای علمی که تحت عناوین پایان‌نامه، رساله و طرحهای تحقیقاتی که با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد ذیل را رعایت نمایند:

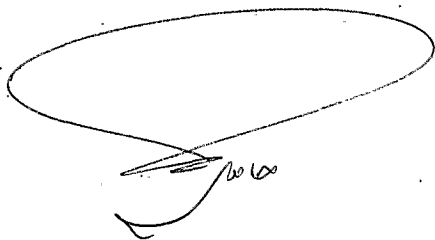
ماده ۱- حقوق مادی و معنوی پایان‌نامه‌ها / رساله‌های مصوب دانشگاه متعلق به دانشگاه است و هرگونه بهره‌برداری از آن باید با ذکر نام دانشگاه و رعایت آیین‌نامه‌ها و دستورالعمل‌های مصوب دانشگاه باشد.

ماده ۲- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه / رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و استاد راهنما مسئول مکاتبات مقاله باشند. تبصره: در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه / رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده ۳- انتشار کتاب حاصل از نتایج پایان‌نامه / رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی دانشگاه باید با مجوز کتبی صادره از طریق حوزه پژوهشی دانشگاه و بر اساس آئین‌نامه‌های مصوب انجام می‌شود.

ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه / رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق حوزه پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این دستورالعمل در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۱۳۸۴/۴/۲۵ در شورای پژوهشی دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب لازم‌الاجرا است و هرگونه تخلف از مفاد این دستورالعمل، از طریق مراجع قانونی قابل پیگیری خواهد بود.



تقدیم بہ

روان پاک مادرم

فصح ترین قصیدہ عذوفت، صبر و ایثار

و

پدرم

اسطورہ عشق و غزل ناب استقامت

شکر و قدردانی:

نون و القلم و مایطرون

از اساتید محترم آقایان دکتر جعفر توفیقی در ایران و دکتر سید صفا علی فاطمی به خاطر حمایت‌ها و راهنمایی‌های ارزشمندشان در راستای پیشرفت این پروژه کمال تشکر و امتنان را دارم. از جناب آقای دکتر رسول خلیل زاده به دلیل مشورت‌های بی‌دریغشان سپاسگزارم. همچنین از مسئولین آزمایشگاه تخمیر پژوهشگاه ملی ژنتیک و زیست‌فناوری که در طول این تحقیق از هیچ کجی فروگذار ننمودند، تشکر و قدردانی می‌نمایم.

چکیده

اینترفرون گاما به عنوان یکی از پروتئین‌های نو ترکیب تولید شده در دو دهه گذشته، به واسطه کاربرد بالینی آن از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردار است. هدف عمده این پژوهش، مدل‌سازی و شبیه‌سازی فرایند تولید اینترفرون گامای انسانی توسط باکتری نو ترکیب /شریشیاکلی در فرایند ناپیوسته خوراک‌دهی شده می‌باشد. در ابتدا به منظور بررسی رفتار رشد باکتری قبل از القا، پرکاربردترین مدل‌های رشد زیستی انتخاب شدند. ثابت‌های سینتیکی این مدل‌ها با استفاده از برازش غیرخطی نتایج تجربی فرایند ناپیوسته با معادلات مدل حاصل شدند. اختلاف میان نتایج تجربی و مدل‌های رشد با شاخص‌های آماری فیشر (FC) و δ^2 بررسی شد. کمترین مقدار این شاخص‌ها مربوط به مدل رشد تسیر ($\delta^2 = 1/17 \times 10^{-9}$) و $(FC=1/0.2)$ بود. رشد ریزسازواره در فرایند ناپیوسته خوراک‌دهی شده پس از القا با انتخاب چند مدل رشد وابسته به غلظت محصول و سوبسترا بررسی شد. نتایج آماری بر مناسب بودن مدل رشد لونشپیل ($\delta^2 = 1/8 \times 10^{-4}$) و $(FC= 1/1)$ دلالت داشت. برای بررسی نتایج تجربی تولید اینترفرون گاما بعد از القا، از مدل تولید لودکینگ-پیرت استفاده شد. ثابت‌های وابسته و غیروابسته به رشد در شرایط ثابت بودن شدت رشد ویژه قبل از القا به ترتیب برابر با $0/0.21$ و $0/0.35$ و در شرایط متغیر بودن آن، به ترتیب برابر با $0/96$ و $0/0.35$ گزارش شد. مصرف سوبسترا، آمونیم و فسفات و تولید توده سلولی و اینترفرون گاما در فرایندهای ناپیوسته و ناپیوسته خوراک‌دهی شده از طریق حل عددی معادله‌های موازنه جرم با استفاده از روش رانگ-کوتای مرتبه چهار در محیط نرم‌افزاری ویزوال بیسیک شبیه‌سازی شد. نتایج شبیه‌سازی با 95% اطمینان با نتایج تجربی مطابقت داشت (روش آماری T-test). در پایان شدت مصرف اکسیژن با یک رابطه مشابه با لودکینگ-پیرت مدل‌سازی شد و ثوابت وابسته و غیروابسته به رشد $1/10.24$ و $0/0.009$ به دست آمد. ضریب انتقال جرم حجمی اکسیژن ($k_L a$) با استفاده از روش‌های دینامیک و موازنه اکسیژن در مدت رشد محاسبه شد. با استفاده از نرم‌افزار Table Curve، یک رابطه چند جمله‌ای کاهشی برای $k_L a$ بر حسب وزن خشک توده سلولی ($k_L a = 0.087(1 + 2.109x + 0.212x^2)^{-0.25}$) در فرایند ناپیوسته خوراک‌دهی شده به دست آمد.

واژه های کلیدی: اشريشياکلی نوترکیب، اینترفرون گاما، مدل سازی، شبیه سازی، ضریب انتقال جرم
حجمی اکسیژن

فصل اول مقدمه	۱
۱-۱- مقدمه	۲
فصل دوم مروری بر مطالعات پیشین	۵
۱-۲- فناوری DNA نو ترکیب	۶
۱-۱-۲- سامانه‌های بیان‌کننده پروتئین نو ترکیب	۶
۱-۱-۱-۲- باکتری / اشریشیا کلی	۷
۲-۱-۲- اصول بیان پروتئین‌های نو ترکیب در اشریشیا کلی	۸
۳-۱-۲- پایداری پلاسمید	۸
۴-۱-۲- پروموتور	۹
۵-۱-۲- مکان پروتئین در سلول	۱۰
۱-۵-۱-۲- بیان سیتوپلاسمی	۱۰
۲-۵-۱-۲- بیان پری پلاسمی	۱۱
۳-۵-۱-۲- بیان به صورت ترشح خارج سلولی	۱۱
۲-۲- ایتترفرون گاما	۱۱
۱-۲-۲- ایتترفرون	۱۱
۲-۲-۲- ویژگی‌های ایتترفرون گاما	۱۲
۳-۲-۲- کاربردهای ایتترفرون گاما	۱۳
۴-۲-۲- سابقه تولید ایتترفرون گامای نو ترکیب در جهان	۱۳
۵-۲-۲- سابقه تولید ایتترفرون گامای نو ترکیب در ایران	۱۵
۳-۲- کشت با تراکم سلولی بالا	۱۵
۱-۳-۲- فرآیند ناپیوسته خوراک‌دهی شده	۱۶
۲-۳-۲- اجرای روش‌های مختلف خوراک‌دهی	۱۸
۱-۲-۳-۲- خوراک‌دهی با شدت ثابت	۱۹
۲-۲-۳-۲- خوراک‌دهی نمائی	۲۰

۲۲.....	pH-stat -۳-۲-۳-۲
۲۲.....	DO-stat -۴-۲-۳-۲
۲۲.....	خوراک‌دهی دوره‌ای -۵-۲-۳-۲
۲۳.....	سایر روش‌های خوراک‌دهی -۶-۲-۳-۲
۲۳.....	روش‌های خوراک‌دهی پس از القاء در تولید پروتئین در اشریشیاکلی -۷-۲-۳-۲
۲۴.....	بهینه‌سازی محیط کشت -۳-۳-۲
۲۴.....	بهینه‌سازی شرایط القاء -۴-۳-۲
۲۴.....	بهبود شرایط هیدرودینامیک -۵-۳-۲
۲۵.....	اکسیژن -۱-۵-۳-۲
۲۵.....	اختلاط -۲-۵-۳-۲
۲۵.....	کف -۳-۵-۳-۲
۲۶.....	مدل‌سازی و شبیه‌سازی بیوراکتور ناپیوسته خوراک‌دهی شده -۴-۲
۲۸.....	طبقه‌بندی مدل‌های رشد زیستی -۱-۴-۲
۳۴.....	فرمول‌بندی معادلات موازنه -۲-۴-۲
۳۴.....	موازنه جرم -۱-۲-۴-۲
۳۵.....	مدل‌سازی‌های انجام شده در فرایند ناپیوسته خوراک‌دهی شده -۲-۲-۴-۲
۳۶.....	شاخص‌های آماری -۳-۴-۲
۳۶.....	انتقال جرم گاز-مایع -۵-۲
۳۷.....	تعیین ضریب انتقال جرم حجمی اکسیژن -۱-۵-۲
۳۸.....	روش ضریب بازده -۱-۱-۵-۲
۳۸.....	روش دینامیک -۲-۱-۵-۲
۴۰.....	روش دینامیک اصلاح شده -۳-۱-۵-۲
۴۱.....	روش اکسیداسیون سولفیت سدیم -۴-۱-۵-۲
۴۱.....	روش موازنه اکسیژن -۵-۱-۵-۲
۴۲.....	فصل سوم مواد و روش‌ها

۴۳	۱-۳- مواد و وسایل
۴۳	۱-۱-۳- میزبان و پلاسمید
۴۳	۲-۱-۳- محیط کشت
۴۴	۳-۱-۳- آنتی بیوتیک
۴۴	۴-۱-۳- اسپکتروفتومتر
۴۵	۵-۱-۳- انکوباتور
۴۵	۶-۱-۳- فرماتور
۴۵	۱-۶-۱-۳- مخزن فرماتور
۴۶	۲-۶-۱-۳- همزن
۴۶	۳-۶-۱-۳- هوادهی
۴۷	۴-۶-۱-۳- کنترل pH
۴۷	۵-۶-۱-۳- کنترل اکسیژن محلول
۴۷	۶-۶-۱-۳- کنترل کف
۴۷	۷-۶-۱-۳- سیستم گاز خروجی
۴۸	۷-۱-۳- پمپ خوراک دهی
۴۸	۸-۱-۳- دستگاه آنالیزور گاز
۴۸	۲-۳- روش ها
۴۸	۱-۲-۳- تهیه مایه تلقیح
۴۸	۲-۲-۳- اندازه گیری جذب نوری (OD) تعلیق میکروبی
۴۹	۳-۲-۳- سنجش وزن خشک سلول
۴۹	۴-۲-۳- آماده سازی فرماتور
۵۰	۵-۲-۳- کشت ناپیوسته
۵۰	۶-۲-۳- کشت ناپیوسته خوراک دهی شده
۵۰	۷-۲-۳- تعیین ضریب انتقال جرم
۵۰	۱-۷-۲-۳- روش دینامیک
۵۱	۲-۷-۲-۳- روش موازنه اکسیژن

- ۵۱.....۳-۲-۸- روش انتخاب بهترین مدل سینتیکی رشد و تولید.....
- ۵۲.....۳-۲-۹- روش حل عددی معادلات موازنه جرم.....
- ۵۴..... فصل چهارم نتایج و بحث.....
- ۵۵.....۴-۱- مدل سازی.....
- ۵۵.....۴-۱-۱- مدل سازی فرایند ناپیوسته.....
- ۵۶.....۴-۱-۱-۱- بررسی نتایج تجربی با مدل مونود.....
- ۵۸.....۴-۱-۱-۲- بررسی نتایج تجربی با مدل تسیر.....
- ۵۹.....۴-۱-۱-۳- بررسی نتایج تجربی با مدل کونتویس.....
- ۶۰.....۴-۱-۱-۴- بررسی نتایج تجربی با مدل هالدان.....
- ۶۱.....۴-۱-۱-۵- بررسی نتایج تجربی با مدل موزر.....
- ۶۲.....۴-۱-۱-۶- بررسی نتایج تجربی با مدل ورهالست.....
- ۶۳.....۴-۱-۱-۷- بررسی نتایج تجربی با مدل های بون و ادواردز.....
- ۶۴.....۴-۱-۱-۸- انتخاب بهترین مدل رشد.....
- ۶۶.....۴-۱-۲- مدل سازی فرایند ناپیوسته خوراک دهی شده.....
- ۶۶.....۴-۱-۲-۱- مدل سازی فرایند ناپیوسته خوراک دهی شده قبل از القا.....
- ۶۶.....۴-۲-۱-۲- مدل سازی فرایند ناپیوسته خوراک دهی شده پس از القا.....
- ۶۷.....۴-۱-۲-۲- تعیین سینتیک رشد باکتری نو ترکیب.....
- ۶۹.....۴-۲-۲-۲- تعیین سینتیک تولید محصول.....
- ۷۰.....۴-۱-۲-۳- فرمول بندی معادلات موازنه جرم.....
- ۷۰.....۴-۱-۲-۳- مدل سازی مصرف فسفات و آمونیوم در فرایند ناپیوسته خوراک دهی شده...۷۰
- ۷۱.....۴-۲- شبیه سازی.....
- ۷۱.....۴-۱-۲- شبیه سازی فرایند ناپیوسته.....
- ۷۱.....۴-۱-۱-۲- شبیه سازی تغییرات غلظت گلوکز موجود در محیط کشت.....
- ۷۳.....۴-۱-۲-۲- شبیه سازی غلظت توده سلولی (رشد ریزسازواره).....
- ۷۴.....۴-۲- شبیه سازی فرایند ناپیوسته خوراک دهی شده.....

۷۴.....	۱-۲-۲-۴- شیبیه‌سازی فرایند ناپیوسته خوراک‌دهی شده بدون القا.....
۷۴.....	۱-۱-۲-۲-۴- شیبیه‌سازی گلوکز موجود در محیط کشت.....
۷۶.....	۲-۱-۲-۲-۴- شیبیه‌سازی غلظت توده سلولی.....
۷۸.....	۳-۱-۲-۲-۴- شیبیه‌سازی شدت حجمی خوراک ورودی.....
۷۹.....	۴-۱-۲-۲-۴- شیبیه‌سازی مصرف فسفات در فرایند ناپیوسته خوراک‌دهی شده.....
۸۰.....	۵-۱-۲-۲-۴- شیبیه‌سازی آمونیوم موجود در محیط کشت.....
۸۱.....	۲-۲-۲-۴- شیبیه‌سازی فرایند ناپیوسته خوراک‌دهی شده همراه با القا.....
۸۱.....	۱-۲-۲-۲-۴- شیبیه‌سازی تغییرات غلظت گلوکز موجود در محیط کشت.....
۸۲.....	۲-۲-۲-۲-۴- شیبیه‌سازی تغییرات وزن خشک توده سلولی.....
۸۴.....	۳-۲-۲-۲-۴- شیبیه‌سازی تولید پروتئین نو ترکیب درون سلولی.....
۸۶.....	۳-۴- تعیین ضریب انتقال جرم حجمی اکسیژن در فرایند ناپیوسته خوراک‌دهی شده.....
۸۸.....	۱-۳-۴- مدل‌سازی و شیبیه‌سازی شدت مصرف اکسیژن.....
۹۰.....	فصل پنجم جمع‌بندی و پیشنهادها.....
۹۱.....	۱-۵- جمع‌بندی.....
۹۳.....	۲-۵- پیشنهادها.....
۹۵.....	فصل ششم مراجع.....
۱۰۹.....	واژه نامه فارسی به انگلیسی.....
۱۱۱.....	واژه نامه انگلیسی به فارسی.....

فهرست جدول‌ها:

- جدول ۱-۲- مدلهای رشد غیر ساختاری وابسته به غلظت سوبسترا..... ۲۹
- جدول ۲-۲- مدلهای رشد غیر ساختاری وابسته به غلظت توده سلولی..... ۳۰
- جدول ۳-۲- مدلهای رشد غیر ساختاری وابسته به غلظت سوبسترا و توده سلولی..... ۳۱
- جدول ۴-۲- مدلهای رشد غیر ساختاری وابسته به غلظت محصول..... ۳۱
- جدول ۵-۲- مدلهای رشد غیر ساختاری وابسته به غلظت سوبسترا و محصول..... ۳۲
- جدول ۶-۲- مدلهای سینتیکی رشد در بیوراکتور ناپیوسته خوراک‌دهی شده..... ۳۵
- جدول ۱-۳- ترکیب شیمیایی محیط کشت M9 اصلاح شده و محلول خوراک در فرایندهای ناپیوسته و ناپیوسته خوراک‌دهی شده ۴۴
- جدول ۲-۳- شرایط عملیاتی فرمانتور ۵۰
- جدول ۱-۴- مدلهای رشد بررسی شده جهت انتخاب مدل بهینه به منظور پیش‌بینی رفتار باکتری..... ۵۶
- جدول ۲-۴- محاسبه متغیرهای مورد نیاز برای به‌دست آوردن ثابت‌های مدل مونود..... ۵۷
- جدول ۳-۴- ثابت‌های حاصل از برازش نتایج تجربی با مدل مونود در فرایند ناپیوسته..... ۵۸
- جدول ۴-۴- ثابت‌های حاصل از برازش نتایج تجربی با مدل تسیر در فرایند ناپیوسته..... ۵۹
- جدول ۵-۴- محاسبات به منظور به‌دست آوردن ثابت‌های مدل کونتویس در فرایند ناپیوسته..... ۵۹
- جدول ۶-۴- ثابت‌های به‌دست آمده از برازش نتایج تجربی با مدل کونتویس در فرایند ناپیوسته..... ۶۰
- جدول ۷-۴- ثابت‌های حاصل از برازش غیرخطی نتایج تجربی با مدل موزر در فرایند ناپیوسته..... ۶۲
- جدول ۸-۴- ثابت‌های حاصل از برازش خطی نتایج تجربی با مدل ورهالست در فرایند ناپیوسته..... ۶۳
- جدول ۹-۴- ثابت‌های حاصل از برازش غیرخطی نتایج تجربی با مدل بون در فرایند ناپیوسته..... ۶۳
- جدول ۱۰-۴- ثابت‌های حاصل از برازش غیرخطی نتایج تجربی با مدل ادواردز در فرایند ناپیوسته..... ۶۴
- جدول ۱۱-۴- مقادیر شاخص‌های آماری فیشر و δ^2 برای تعیین مناسب‌ترین مدل رشد باکتری..... ۶۴
- جدول ۱۲-۴- مدلهای رشد منتخب برای بررسی تولید اینترفرون گامای انسانی پس از القا..... ۶۷
- جدول ۱۳-۴- ثابت‌های مدلهای رشد و مقادیر آماری δ^2 و FC برای تعیین مناسب‌ترین مدل رشد پس از القا در فرایند ناپیوسته خوراک‌دهی شده (خوراک‌دهی نمائی با μ ثابت قبل از القا)..... ۶۸
- جدول ۱۴-۴- ثابت‌های مدلهای رشد و مقادیر آماری δ^2 و FC برای تعیین بهترین مدل پس از القا در فرایند ناپیوسته خوراک‌دهی شده (خوراک‌دهی نمائی با μ متغیر)..... ۶۹

فهرست شکل‌ها:

- شکل ۱-۲- اهمیت نحوه خوراک‌دهی در فرایندهای ناپیوسته خوراک‌دهی شده ۱۹
- شکل ۲-۲- ترکیب راکتور و مدل رشد زیستی ۲۷
- شکل ۳-۲- طبقه بندی مدل‌های رشد زیستی ۲۸
- شکل ۴-۲- مراحل انتقال اکسیژن از حباب‌های هوا به درون سلول ۳۷
- شکل ۵-۲- تغییرات درصد اکسیژن بر حسب زمان در روش دینامیک ۳۹
- شکل ۶-۲- تغییرات غلظت اکسیژن محلول با زمان در روش دینامیک اصلاح‌شده ۴۱
- شکل ۱-۳- نمایی از عملکرد فرمانتور بیوفلو ۳۰۰۰ ۴۵
- شکل ۱-۴- تغییرات شدت رشد ویژه باکتری / اشریشیاکلی نو ترکیب بر حسب غلظت گلوکز ۵۵
- شکل ۲-۴- تغییرات عکس شدت رشد ویژه باکتری اشریشیاکلی نو ترکیب بر حسب عکس متوسط غلظت گلوکز در فرایند ناپیوسته ۵۸
- شکل ۳-۴- عکس شدت رشد ویژه بر حسب نسبت متوسط غلظت توده سلولی به گلوکز برای محاسبه ثابت‌های مدل کونتویس در فرایند ناپیوسته ۶۰
- شکل ۴-۴- تغییرات عکس شدت رشد ویژه با متوسط غلظت گلوکز برای محاسبه ثابت‌های مدل هالدان در فرایند ناپیوسته ۶۱
- شکل ۵-۴- تغییرات شدت رشد ویژه بر حسب متوسط وزن خشک توده سلولی در حضور گلوکز برای به‌دست آوردن ثابت‌های مدل ورهالست در فرایند ناپیوسته ۶۳
- شکل ۶-۴- شبیه‌سازی مصرف گلوکز در فرایند ناپیوسته در عدم حضور IPTG (بدون در نظر گرفتن ضریب بقا) ۷۲
- شکل ۷-۴- شبیه‌سازی مصرف گلوکز در فرایند ناپیوسته در عدم حضور IPTG (با در نظر گرفتن ضریب بقا) ۷۲
- شکل ۸-۴- شبیه‌سازی رشد باکتری مولد اینترفرون گاما در فرایند ناپیوسته در عدم حضور IPTG ۷۳
- شکل ۹-۴- شبیه‌سازی غلظت گلوکز در فرایند ناپیوسته خوراک‌دهی شده در عدم حضور IPTG با مدل رشد تسیر در فاز ناپیوسته و $\mu_{set} = 0.15$ در فاز ناپیوسته خوراک‌دهی شده ۷۵
- شکل ۱۰-۴- شبیه‌سازی غلظت گلوکز در فرایند ناپیوسته خوراک‌دهی شده در حضور IPTG با مدل رشد تسیر در فاز ناپیوسته و μ متغیر در فاز ناپیوسته خوراک‌دهی شده ۷۶

- شکل ۴-۱۱- شبیه‌سازی تولید توده سلولی در فرایند ناپیوسته خوراک‌دهی شده در عدم حضور IPTG با سینتیک رشد تسیر در فاز ناپیوسته و $\mu_{set} = 0/15$ در فاز ناپیوسته خوراک‌دهی شده ۷۷.
- شکل ۴-۱۲- شبیه‌سازی تولید توده سلولی در فرایند ناپیوسته خوراک‌دهی شده در عدم حضور IPTG با مدل رشد تسیر در فاز ناپیوسته و μ متغیر در فاز ناپیوسته خوراک‌دهی شده... ۷۷.....
- شکل ۴-۱۳- شبیه‌سازی شدت حجمی خوراک در فرایند ناپیوسته خوراک‌دهی شده در عدم حضور IPTG و با $\mu_{set} = 0/15$ ۷۸.....
- شکل ۴-۱۴- شبیه‌سازی شدت حجمی خوراک در فرایند ناپیوسته خوراک‌دهی شده در عدم حضور IPTG و با μ متغیر ۷۹.....
- شکل ۴-۱۵- شبیه‌سازی میزان مصرف فسفات در فرایند ناپیوسته خوراک‌دهی شده در عدم حضور IPTG و با $\mu_{set} = 0/15$ ۸۰.....
- شکل ۴-۱۶- شبیه‌سازی میزان مصرف آمونیوم در فرایند ناپیوسته خوراک‌دهی شده در عدم حضور IPTG و با $\mu_{set} = 0/15$ ۸۰.....
- شکل ۴-۱۷- شبیه‌سازی تغییرات غلظت گلوکز در فرایند ناپیوسته خوراک‌دهی شده توام با القا با $\mu_{set} = 0/12$ قبل از القا و استفاده از مدل‌های رشد لونشپیل و تولید لودکینگ-پیرت بعد از القا... ۸۱
- شکل ۴-۱۸- شبیه‌سازی تغییرات غلظت گلوکز در فرایند ناپیوسته خوراک‌دهی شده توام با القا با μ متغیر قبل از القا و استفاده از معادله‌های رشد لونشپیل و تولید لودکینگ-پیرت بعد از القا... ۸۲.....
- شکل ۴-۱۹- شبیه‌سازی تولید توده سلولی در فرایند ناپیوسته خوراک‌دهی شده توام با القا با $\mu_{set} = 0/12$ قبل از القا و استفاده از مدل‌های رشد لونشپیل و تولید لودکینگ-پیرت بعد از القا.. ۸۳..
- شکل ۴-۲۰- شبیه‌سازی تولید توده سلولی در فرایند ناپیوسته خوراک‌دهی شده توام با القا با μ متغیر قبل از القا و استفاده از مدل‌های رشد لونشپیل و تولید لودکینگ-پیرت بعد از القا... ۸۴.....
- شکل ۴-۲۱- شبیه‌سازی غلظت اینترفرون گاما در فرایند ناپیوسته خوراک‌دهی شده توام با القا و با $\mu_{set} = 0/12$ قبل از القا و استفاده از مدل تولید لودکینگ-پیرت بعد از القا... ۸۵.....
- شکل ۴-۲۲- شبیه‌سازی غلظت اینترفرون گاما در فرایند ناپیوسته خوراک‌دهی شده توام با القا با شدت رشد ویژه متغیر قبل از القا و استفاده از مدل تولید لودکینگ-پیرت بعد از القا... ۸۵.....
- شکل ۴-۲۳- میزان مصرف اکسیژن در فرایند ناپیوسته خوراک‌دهی شده با خوراک‌دهی نمائی با شدت رشد ویژه ثابت ($\mu_{set} = 0/15$) در عدم حضور IPTG ۸۶.....

شکل ۴-۲۴- تغییرات ضریب انتقال جرم حجمی اکسیژن در فرایند ناپیوسته خوراک‌دهی شده با خوراک‌دهی نمائی با شدت رشد ویژه ثابت ($\mu_{set} = 0.15$) در عدم حضور IPTG..... ۸۸

شکل ۴-۲۵- تغییرات شدت مصرف ویژه اکسیژن بر حسب شدت رشد ویژه در فرایند ناپیوسته خوراک‌دهی شده در عدم حضور IPTG..... ۸۹

علائم

علامت اختصاری

عنوان

V	حجم کاری فرماتور (m^3)
V_i	حجم فرماتور در زمان i ام (m^3)
$F(t)$	شدت جریان حجمی خوراک ورودی ($m^3 S^{-1}$)
$M_s(t)$	شدت جریان جرمی خوراک ورودی ($g S^{-1}$)
x	وزن خشک توده سلولی ($g L^{-1}$)
x_i	وزن خشک توده سلولی در آغاز هر مرحله خوراک‌دهی ($g L^{-1}$)
x_m	بیشینه غلظت توده سلولی (ثابت سینتیکی معادله ورهالست) ($g L^{-1}$)
S	غلظت سوبسترا ($g L^{-1}$)
S_0	غلظت اولیه سوبسترای محدودکننده در فرماتور ($g L^{-1}$)
S_i	غلظت سوبسترای داخل فرماتور در شروع هر مرحله خوراک‌دهی ($g L^{-1}$)
S_F	غلظت سوبسترای محدود کننده در خوراک ورودی در فرایند ناپیوسته خوراک‌دهی شده ($g L^{-1}$)
μ_{set}	شدت رشد ویژه تنظیم شده در فرایند ناپیوسته خوراک‌دهی شده (S^{-1})
μ_{max}	بیشینه شدت رشد ویژه (S^{-1})
k_s	ثابت اشباع ($g L^{-1}$)
k_i	ثابت بازدارندگی در معادلات رشد ($g L^{-1}$)
k_1	ثابت مدل رشد استانیسکیس ($L g^{-1} t^{-1}$)
k_2	ثابت مدل رشد استانیسکیس ($L g^{-1} t^{-1}$)
k'_1	ثابت مدل رشد هاگلند (S^{-1})
k'_2	ثابت مدل رشد هاگلند (S^{-1})
k'_3	ثابت مدل رشد هاگلند ($g L^{-1}$)
h	بازه زمانی خوراک‌دهی نمائی در فرایند ناپیوسته خوراک‌دهی شده (S)

$Y_{x/S}$	ضریب بازدهی تولید توده سلولی به ازای مصرف سوبسترا
t	زمان فرایند (S)
t_b	زمان پایان فرایند ناپیوسته (S)
P	غلظت محصول ($g L^{-1}$)
P_L	غلظت محدود کننده محصول ($g L^{-1}$)
k_p	ثابت سینتیکی در معادلات رشد وابسته به تولید محصول ($g L^{-1}$)
$Y_{p/x}$	ضریب بازدهی تولید محصول به ازای تولید توده سلولی
$Y_{p/S}$	ضریب بازدهی تولید محصول به ازای مصرف سوبسترا
β	عبارت غیر وابسته به رشد در معادله لودکینگ-پیرت (S^{-1})
α	عبارت وابسته به رشد در معادله لودکینگ-پیرت
k_d	ضریب مرگ (S^{-1})
m	ضریب بقا (S^{-1})
y_{exp}	نتیجه تجربی
y_{mod}	نتایج بدست آمده از مدل سازی
\bar{y}_{exp}	میانگین نتایج تجربی
\bar{y}_{mod}	میانگین نتایج مدل سازی
n	تعداد نتایج تجربی
k	تعداد متغیرهای مجهول
Δ_{ij}^2	مربع تفاضل نتایج مدل و تجربی
ω_j	وزن هر متغیر (اغلب بیشینه مقدار هر متغیر)
C_L	غلظت اکسیژن محلول در محیط کشت ($g L^{-1}$)
C_L^*	غلظت اشباع اکسیژن در محیط کشت ($g L^{-1}$)
q_{O_2}	شدت مصرف (جذب) ویژه اکسیژن (S^{-1})
$k_L a$	ضریب انتقال جرم حجمی اکسیژن (S^{-1})
P_g	توان ورودی به محیط کشت توسط همزن