اثرات بهم‌زدن در فرمانترها

نوشتهٔ

عنایت فروحی

انستیتو مهندسی شیمی و پتروشیمی

پلی‌تکنیک تهران

چکیده :

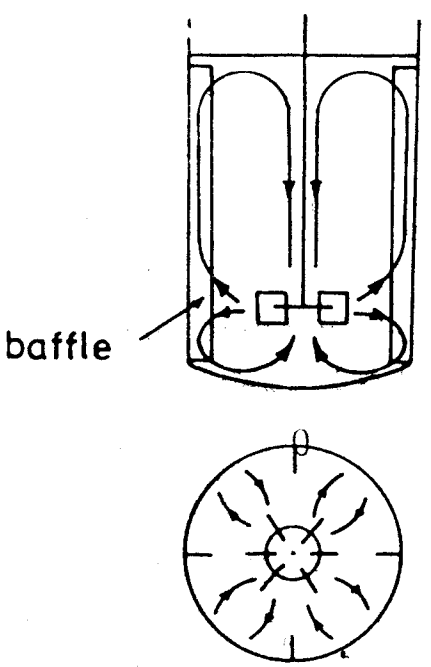
فرایندهای میکروبیولژیکی صنعتی درظرفهائی بنام فرمانتر که دارای سیستم هوادهی وبهمزن میباشد انجام میگیرد. بهمزدن پدیده‌هائی درسیستم داخلی فرمانتر بوجود میاوردکه بررسی جنبه‌های مهندسی وبیولژیکی آن اهمیت خاصی درطراحی وبزرگ کردن مقیاس فرمانتر دارد. دراین مقاله ضمن بررسی کارهای انجام شده درمورد این اثرات، مطالب وتعبیرات تازه‌تری ارائه شده است .

۱ ـ مقدمه :

راکتوری که برای تبدیلات میکروبیولژیکی بکار میرود فرمانتر نامیده می‌شود .اساس این راکتور براین حقیقت استواراست که میکروارگانیسم‌هادرحالت عادی خود دارای مقدار قابل ملاحظه‌ای اب بوده‌و درنتیجه دارای دانسیته‌ای میباشند که‌فقط اختلاف کمی باداانسیته‌آب‌دارد . بهمین جهت‌نیروی هیدرودینامیکی کمی برای معلق نگهداشتن انها لازم می‌شود ، یعنی اگر مایع اطراف انها دارای حرکت جزئی باشد میکروارگانیسم‌ها به‌حالت معلق باقی‌خواهند ماند. پس لازم است که مواد داخل فرمانتر بطریقی بهمزده شود(۱) .روش معمولی در فرمانترهای تانکی بهمزدن مکانیکی همراه باهوادهی بصورت حباب می‌باشد .هدف اصلی بهمزدن وهوادهی اولا ایجاد تعلیق یکنواختی از میکربها به منظور تسریع انتقال جرم‌محصولات‌متا ـ بولیک وثانیاً تأمین اکسیژن میکروارگانیسم‌هااست. این بهمزدن اثراتی در سیستم داخلی فرمانتر بوجود می‌آورد که بررسی جنبه‌های مهندسی وبیولوژیکی آن اهمیت خاصی در طراحی وبزرگ کردن مقیاس فرمانتر پیدامیکند . اثرات هیدرودینامیکی وسینتیکی ناشی از بهمزدن در فرمانترها در مقاله‌ای بوسیله

Blakbrough(۴) مورد بحث قرار گرفته است .(۳و٤) Calderbank جنبه های مهندسی بهم زدن در تسریع انتقال اکسیژن را مورد توجه قرار داده و(٥) Finn کارهائی را که در مورد اثرات بیولوژیکی بهمزدن انجام شده دوره کرده است.

بطور کلی مواد فرمانتاسیون هنگام مخلوط شدن دارای حرکت دورانی،شعاعی ومحوری می‌باشند وبرحسب موقعیت در داخل فرمانتریکی از این حرکات بر انواع دیگر غلبه میکند وبرآیند این حرکات برای نقاط مختلف است که الگوی جریان را که مطابق شکل ۱ می‌باشد بوجود می‌آورد .چنانکه دیده می‌شود - چنین سیستمی دارای دوناحیه جریان یکی در بالا ویکی در پائین پره بهمزن می‌باشد .در حقیقت وجود baffle است که ایجاد دوناحیه را باعث می‌شود وگرنه در سیستم بدون baffle فقط یک‌ناحیه تشکیل می گردد والبته در چنین سیستمی عمل مخلوط شدن خوب انجام نمی‌شود. اگر میله بهمزن‌دارای دو توربین باشد تعداد ناحیه ها ٤ تا خواهد بود .بطور کلی تعداد ناحیه ها دوبرابر تعداد توربین های بهمزن می‌باشد .



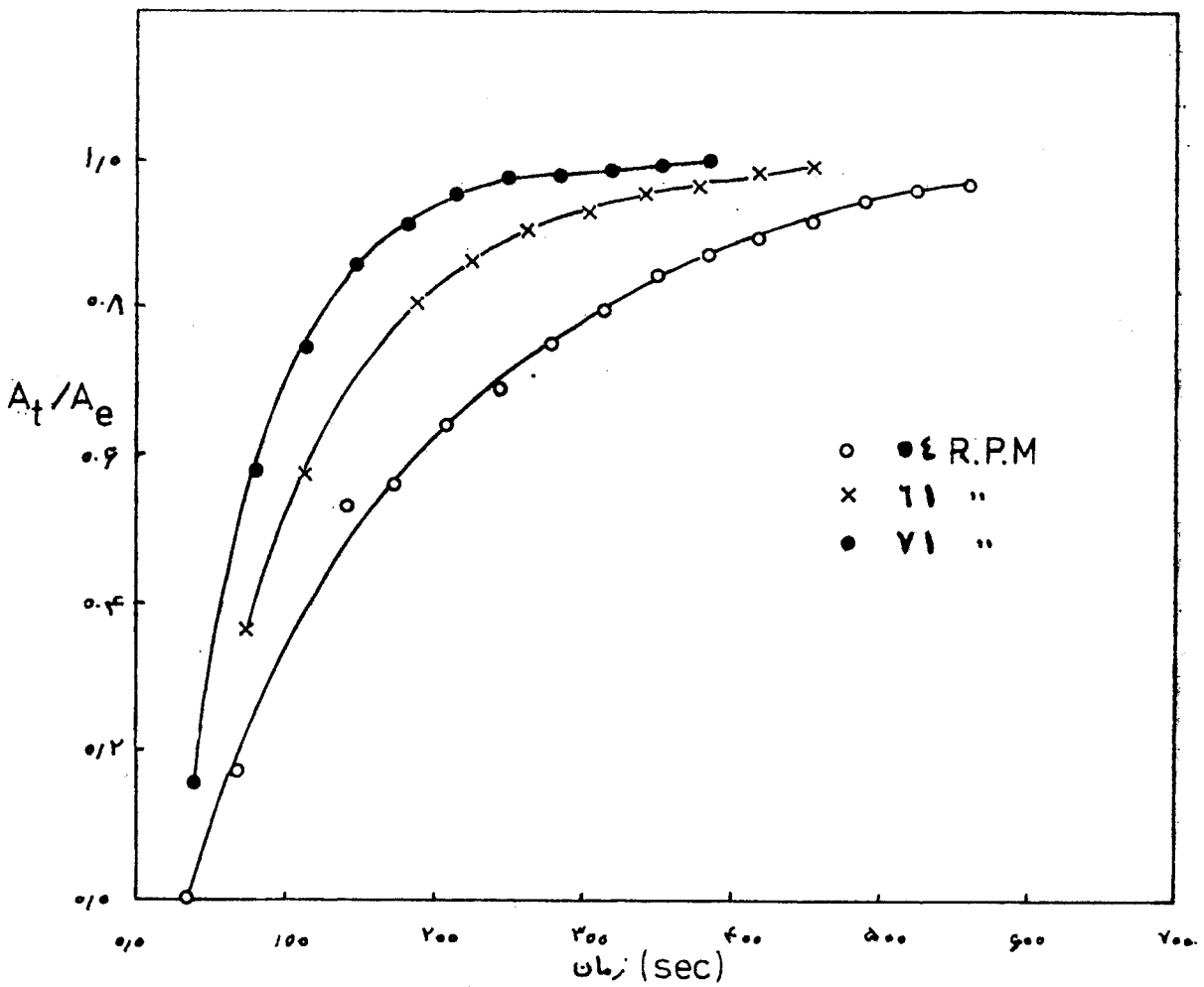
شکل ۱ - الگوی جریان در فرمانتر با بهمزن توربینی و baffle

وجود هوا یا گازهای‌دیگر برروی نحوه اجرای بهمزن بوسیله بهمزدن توربینی اثر می گذارد. این اثر پیچیده‌تر خواهد بود اگر گازها وارد واکنش ها شده ویا ناشی از واکنشها باشند،مانند استفاده ازهیدرو - کربورهای گازی بعنوان ماده غذائی میکروارگانیسم ها در فرمانتر.

به‌علت اختلاف بین دانسیته توده سلولها و دانسیته مایع اطراف آنها لازمست که سرعت (دور در دقیقه)بهمزن از مقدار می‌نیممی بیشتر باشد ودر صورتیکه بخواهیم حبابهای هوا هنگام بالا رفتن الگوی جریان را تعقیب کنند باید سرعت را بالاتر از مقدار معینی انتخاب کنیم(٦).

۲ ـ مدل‌های بهمردن

بهمزن فرایند پیچیده‌ای‌بوده وبنابراین توصیف‌دقیق‌آن مشکل‌است، امانتایج تجربی وتئوریک نشان داده‌است که‌درجه مخلوط شدن تقریباً بطور نمائی بازمان تغییر میکند(۷)،برای مثال هرگاه مایع ویسکوزی مانند مخلوط آب وگلیسیرین با ویسکوزیته c.p ۲۰۰ را بامقداری مایع رنگین (یارنگین شونده در اثـر واکنش)در راکتوری با بهمزن توربینی بهم بزنیم واز ناحیه‌ای باجریان در هم مانند اطراف پره توربیـن بهمزن نمونه برداریم ودرجه مخلوط شدن را بوسیله جذب نور بوسیله نمونه در absorptiometer تعریف کنیم مطابق منحنی‌های شکل ۲ خواهیم دید که درجه مخلوط شدن بطور نمائی بازمان تغییر میکند این منحنی‌ها در کاغذ نیمه لگاریتمی بصورت خط مستقیم در خواهند آمد (۸). A_e و A_t بترتیب جذب نور بوسیله نمونه‌های گرفته شده در پایان مخلوط‌شدن ودر زمان t رانشان می‌دهند.



شکل ۲ ـ منحنی تغیرات درجه مخلوط شدن برحسب زمان

بطورکلی اختلاف غلظت بین دونقطه در فرمانتر به‌دوطریق انجام می‌شود،دیفوزیون که مـدل اساسی آن قانون دوم Fick است وکنوکسیون که در آن حجم‌های کوچک مایع جابجا شده و سطح

تماس را بیشتر میکند(۹). درطریقه اخیر از اینجهت میگوئیم عمل مخلوط شدن رخ داده زیرا اندازه وفاصله بین نواحی باغلظت‌های متفاوت کم‌وکمتر شده است. توزیع عناصر ماکروسکوپیک (حجم‌های کوچک) ـ مایع بوسیله کنوکسیون انجام می‌شود. در سطح تماس بین عناصر ماکروسکوپیک دیفوزیون انجام شده وباعث مخلوط شدن بیشترمیگردد. اگر عدد رینولدز بیشتر از ۱/۰ باشد کنوکسیون کنترل کننده عمل ـ مخلوطشدن بوده ودر صورتیکه این عدد کوچکتر از ۱/۰ گردد دیفوزیون رل کنترل کننده را بازی خواهد کرد. درصورت اخیر برای بزرگ کردن مقیاس عدد اشمیت نیز رل مهمی را بازی میکند (۱۰).

مخلوطشدن درسطح ملکولی را **micromixing** یا مخلوط شدن کامل و مخلوط شدن در سطح گروههای ملکولی(مثلا هرگروه ممکن است شامل $۱۰^{۱۲}$ تا $۱۰^{۱۸}$ ملکول باشد) را **macromixing** می‌نامند. وقتی‌بین گروهها اصلا تبادل‌ملکول انجام نشود میگویند که **segregation** بطورکامل اتفاق افتاده‌است. در اینصورت ملکول‌هائی که باهم وارد راکتور شده‌اند تاآخر باهم باقی میمانند وهرکدام ازحجم‌های کوچک مایع رامیتوان یک راکتور کوچک متناوب تلقی کرد. معمولا در راکتورهانه‌مخلوط شدن درسطح ملکولی و نه **segregation** هیچکدام بطور کامل انجام نمی شود بلکه مخلوط شدن به نسبتی بین این دو حالت حدی است اخیراً (۱۱-۱۴) **Tsai** و همکارانش اثر **segregation** را برروشد میکروارگانیسم در فرمانترهای مداوم بررسی کرده ونشان دادند که این پدیده غلظت‌میکروارگانیسم را درجریان خروجی کم وغلظت‌مواد غذائی میکربها را درهمین جریان بالامی‌برد. غلظت ماده غذائی در حالت **segregation** کامل درحدود ۰ برابر غلظت مذکور درحالت مخلوط شدن کامل است. بررسی **Tsai** و همکارانش براساس روابط سینتیکی **Monod** انجام شده است. چون تشخیص دو حالت حدی بوسیله ردیابی عملی نیست، محققین و طراحان با مسئله تعبیر نحوه عملیات راکتور روبرو هستند. هر نوع انحرافی که نسبت به‌روابط سینتیکی **Monod** مشاهده شود ممکن است بخاطر اثرات **segregation** باشد. البته این درصورتی است که سینتیک **Monod** واقعاً در مورد فرمانتاسیون مورد نظر صادق باشد وگرنه انحراف مشاهده شده را میتوان بعلت عدم برقراری روابط سینتیکی انتخاب شده دانست. بهمین دلیل استفاده از روابط سینتیکی **Contois** (۱۵) (که حالت کلی‌تری از روابط سینتیکی مونود است) در مدل پیشنهاد شده بوسیله **Tsai** و همکارانش همراه بابدست آوردن اعداد تجربی میتواند اطلاعات بیشتری‌در مورد انحرافات مذکور بدهد.

اگر این اثرات بامسائل مربوط به‌رسیدن به‌حالت تعادل وسینتیک باز دارندگی مواد توام شود دیده میشود که تعبیرات داده‌های تجربی چقدر مشکل خواهد بود.

در فرمانتاسیونهائی که درآنها به‌مقدار قابل ملاحظه‌ای کف ایجاد می‌شودویادر آنها فلوکولاسیون‌وته‌نشین شدن توده‌های میکربی انجام میگیرد دومحیط جداگانه قابل مشاهده است وبخوبی میتوان عبور از محیط مخلوط کامل به‌محیط **segregation** را دید. این دو محیط را درمورد رشدمیکروارگانیسم برروی الکانهای نرمال نیز میتوان تشخیص داد. در این فرایند فازهیدروکربور بصورت قطراتی درمحیط فرمانتاسیون وجود داشته ومیکربها اغلب به‌سطح قطرات چسبیده‌اند. دراین مدل دیده می‌شود که

سلولهای آزاد شده در محیط مخلوط کامل و سلولهای چسبیده به قطرات در محیط segregation قرار دارند(۱۴)

۳ ـ اثرات مربوط به خواص ریولژیکی مواد فرمانتاسیون

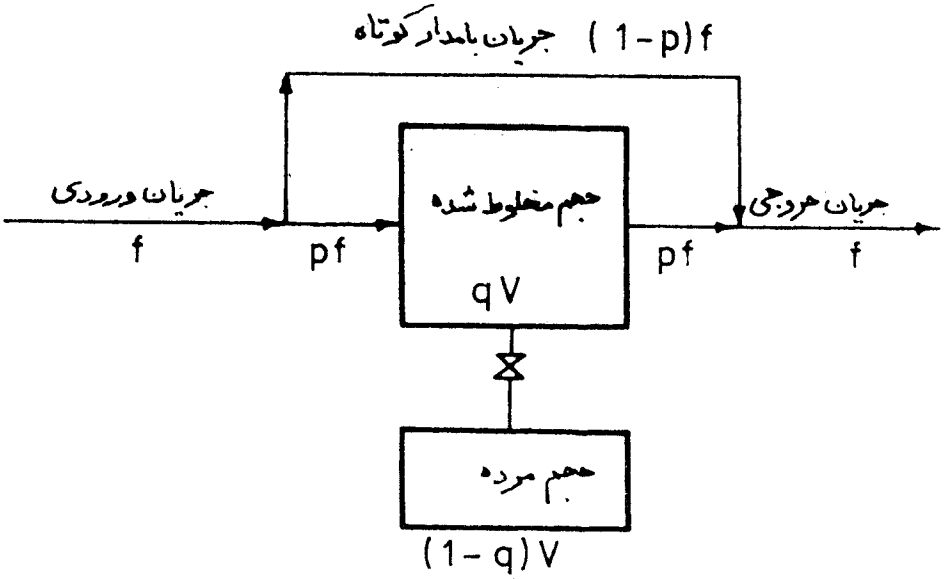
خواص ریولژیکی مواد فرمانتاسیون وتغییراتی‌راکه درطول عمل دراثر رشدوفعالیت‌های‌متابولیکی میکروارگانیسم‌درآن حاصل می‌شود باید مورد توجه قرار داد. بسیاری از محیط‌های کشت دارای ذرات‌جامد هستندکه باید بوسیله‌ی بهمزن بطور یکنواخت داخل فرمانتر پخش شوند. محیط‌های کشتی‌که دارای نشاسته هستند درابتدای عمل دارای ویسکوزیته‌بیشترازآب بوده ولی درطول عمل‌که بتدریج مواد نشاسته‌ای مورد استفاده میکروارگانیسم قرار میگیرد ویسکوزیته پائین میاید. اغلب ویسکوزیته بار شد میکرب زیاد می‌شود. این ازدیاد ممکن‌است‌بخاطر ترشح پلیمرهای‌خارج از سلولی باشد مانند تشکیل‌دکستران بوسیله انواع Leuconostic ویا بعلت رشد رشته‌ای شکل سلولها مانند Streptomyces باشد(۲). گاهی اوقات‌محیط‌فرمانتاسیون‌ابتدا نیوتنی‌بوده،بعد شبه‌پلاستیک Pseudo – plastic شده ودرانتهای عمل دوباره به حالت نیوتنی برمیگردد(۱۶).

هنگامیکه محیط‌های‌فرمانتاسیون‌خاصیت شبه پلاستیکی pseudo – plasticity ازخود نشان میدهند با ازدیاد گرادیان سرعت ویسکوزیته آنها پائین میاید. بنابراین در نزدیکی پره‌توربین بهمزن که جریان درهم وگرادیان سرعت زیاد است ویسکوزیته پائین بوده و حال آنکه در فاصله دور از پره گرادیان سرعت کم،ویسکوزیته زیاد وجریان آرام‌میباشد(۹)وهمین‌پدیده دوناحیه‌بوجود میآوردکه هرکدام تقریباً بصورت راکتور جداگانه‌ای عمل میکنند. یکی در نزدیکی جدارکه مایع درآن تقریباً راکداست و دیگری نزدیک پره بهمزن‌که جریان درآن درهم بوده ومخلوط شدن خوب انجام می‌شود.این پدیده گرچه برای سیستم متناوب خیلی مهم‌است ولی‌اهمیت‌بیشترآن در مورد سیستم‌های مداوم است.برای در نظر گرفتن چنین‌پدیده‌هائی مدلی مطابق شکل ۳ بوسیله محققین‌ارائه شده است.دراین مدل فرض شده‌است‌که که ناحیه‌ای وجود داردکه مخلوطشدن درآن‌کامل است وناحیه‌ای‌هم وجود داردکه مایع راکداست‌وآن را «حجم مرده»می‌نامیم.ضمناً مقداری‌از جریان ورودی‌مدار خیلی‌کوتاهی‌را طی‌کرده‌وتقریباً بلافاصله پس‌از ورود به فرمانتر ازآن خارج می‌شود(۱۷).

حجم‌کل فرمانتر V بوده ولی فقط‌باندازه‌کسر q ازآن خوب مخلوط می‌شودوبقیه حجم‌فرمانتر یعنی $(1-q)V$ حجم مرده میباشد. جریان‌کل f بوده وفقط‌کسر p ازآن واردناحیه‌ی‌مخلوط‌شونده شده وبقیه جریان یعنی $(1-p)f$ طی مدار کوتاهی‌از فرمانتر خارج می‌شود.زمان توقف جریان مدار کوتاه فرضاً صفر می‌باشد.اگر در زمان $t=0$ مقداری‌ازیکی‌از ترکیبات لازم برای فرمانتاسیون واردفرمانتر شود کسر p ازآن وارد ناحیه‌ی مخلوط شونده شده وبقیه‌از فرمانتر خارج می‌شود. غلظت‌ترکیب مذکور در جریان خروجی درزمان $t=0$ ماگزیمم بوده و peak بلندی را نشان داده و سپس کاهش خواهد

یافت. بنابراین برای هرزمانی بعداز $t=0$ میتوان بادرنظرگرفتن فقط حجم مخلوطشده، qV ،روابط ریاضی را برای فرمانتر باسیستم مداوم نوشت

معلوم‌است که هرقدر درجه مخلوطشدن زیادتر باشد متغیرهای p و q به‌یک نزدیکترمی‌شوند اثر مدار کوتاه وحجم مرده اینست که درسرعت ترقیق تغییر بوجود میآورند. برای سیستم‌هائی که در آنها عمل مخلوط شدن کامل است سرعت ترقیق $D=\frac{f}{V}$ است و این سرعت برای سیستم‌هائی که مدل آنها در شکل ۳ نشان داده شده برابر $D\frac{p}{q}$ می‌باشد. در فرمانترها مقدار $\frac{p}{q}$ معمولا باید بیش‌از یک باشد .



شکل ۳ ـ مدل برای مخلوط شدن ناکامل در فرمانتر

احتمال وجود حجم مرده در داخل فرمانتر سوالهائی را در مورد اثرآن بر فرایند پیش میآورد. این اثر محدود به‌سرعت ترقیق‌نیست‌بلکه چون مرز مشخصی بین ناحیه مخلوط شونده وناحیه راکد وجود ندارد تبادل حجم‌های کوچک یابزرگی از مواد بین دو ناحیه مذکور پایداری **(stability)** فرایند بیولژیکی را به مخاطره میاندازد.

٤ ـ اثرات بهمزدن و تئوری تجدید

وقتی صحبت از مخلوطشدن کامل می‌کنیم فرض ما اینست که فرمانتر بعنوان یک تک راکتور عمل ـ کند ولی بایک آزمایش میتوان ثابت کرد که یک فرمانتر بایک پره بهمزن در حقیقت ازدوراکتور تشکیل شده‌است. اگر درقسمت‌پائین یک ظرف بهمزن که حاوی مایع‌شفاف ویسکوزی است مقداری مایع رنگین باهمان ویسکوزیته تزریق کنیم وسپس بهمزن را بکار بیاندازیم پس‌از مدتی می‌بینیم که فقط‌قسمت پائین پره بهمزن رنگین‌شده وقسمت بالای‌پره هنوز شفاف مانده است‌ومدت‌زیادتری طول‌میکشد تارنگین‌شود

هر قدر مایع ویسکوزتر باشد این پدیده بیشتر قابل مشاهده میشود. حجم هرناحیه بوسیله موقعیت توربین بهمزن نسبت به ته فرمانتر معین می‌شود، اگر چه تحت تأثیر هوادهی نیز هست. وجود حبابهای هوا وسلولهای میکربی چون خواص فیزیکی مخلوط را تغییرمیدهد به تقسیم‌شدن فرمانتر به دوناحیه کمک میکند، بهمین جهت زمان مخلوط شدن را بالا میبرد.

ارتباط اصلی بین دوراکتور مذکور بوسیله ناحیه اطراف پره بهمزن که جریان درآن درهم‌ومخلوط شدن Random میباشد برقرار میگردد. هرقدر تبادل مایع بین دو ناحیه بیشتر باشد سیستم به مخلوط شدن کامل نزدیکتر می‌شود.

داده‌های کشت مداوم باحالت یکنواخت معمولا بصورت منحنی تغییرات غلظت‌خروجی ماده غذائی میکرب، s ،وغلظت سلول ، x ،برحسب سرعت ترقیق ، D ، ارائه می‌شود. درصورتیکه مخلوط شدن کامل نباشد مدل بهمزدن تأثیر قابل توجهی برروی مشخصات حالت یکنواخت این منحنی‌ها خواهد داشت.

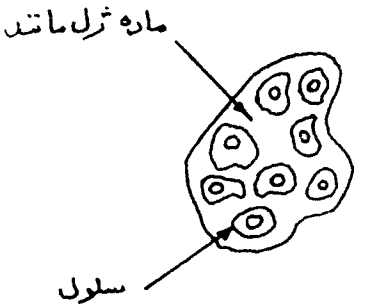
اگر تمام مواد فرمانتاسیون از ابتداء بطور همگون در فرمانتر باشند تفاوتی بین دوراکتور نخواهد بود ولی اگر مواد درحین عمل به ظرف اضافه شوندپدیده مذکور اهمیت خاصی پیداخواهد کرد. اهمیت این پدیده دراینست که اگرغلظت موددرهریک از نواحی از حدمعینی کمترشود فعالیت بیولوژیکی میکروارگا - نیسم به‌غلظت بستگی‌پیدا خواهد کرد(۱۸ و ۲). یکی از ترکیباتی که کمبودآن محدودیت دراین فعالیت بوجود میآورد اکسیژن است. سرعت رشد میکروارگانیسم مستقل از غلظت اکسیژن خواهد بود اگر این غلظت بیشتراز ۱ تا ۱۰ درصدمقدار اشباع باشد. مقدار اشباع ۶ تا ppm ۱۰ (وزنی) است. در پائین‌تراز غلظت بحرانی، سرعت رشد بسرعت کاهش یافته ودر فرایند تغییراتی بوجود میآید، برای مثال سیستم تبدیل به غیر هوازی می‌شود. اگرهوادهی‌متوقف‌شود، غلظت اکسیژن‌حل‌شده درعرض چنددقیقه کمتراز مقداربحرانی می‌شود. این زمان رازمان بحرانی میگویند ونمایاننده زمان دیفوزیون اکسیژن حل‌شده‌از مقاومت‌های‌مختلف و واکنش‌های گوناگون میباشد(۹).

اکسیژن موجود در هوائی که واردناحیه‌پره بهمزن می‌شود درمایع این ناحیه حل‌شده وسپس بوسیله جریانهائی وارد قسمت‌های بالائی وپائینی میگردد. غلظت اکسیژن در ناحیه پره‌در حدود ۷۰ تا ۹۰ درصد مقدار اشباع بوده وانتظار میرود که مقدار اکسیژن حل‌شده در قسمت‌های بالا وپائین پره کمترازاین حدود بوده‌وگاهی کمتراز مقدار بحرانی باشد.

الگوی جریان فرمانتر طوری‌است که بعضی از سلولها (یاتوده سلولها) پس‌از ترک ناحیه‌پره‌بهمزن مسیر کوتاهی راطی کرده ودوباره بهمین ناحیه برمیگردند وحال‌آنکه بعضی دیگر مسیر طولانی‌تری را تا برگشت مجدد باین‌ناحیه‌طی میکنند(۲). بنابراین آنهائی که زودتر به‌ناحیه پره برمیگردند از اکسیژن‌بیشتری برخوردار خواهند بود. بهرحال زمان برگشت مجدد یازمان سیرکولاسیون نباید از زمان بحرانی بیشترباشد چون سلول دچار کمبود اکسیژن خواهد شد ولی بدون تردید در یک‌سیرکولاسیون سلولها یاتوده‌سلولهای مختلف زمان تماسشان با ناحیه کم‌اکسیژن متفاوت خواهد بود.

مدلی که برای توده سلولها انتخاب می‌شود مطابق شکل ٤ است. دراین مدل فرض شده که میکروارگانیسم‌ها بطور یکنواخت در ماده ژل مانندی که از نقطه نظربیوشیمیائی بی‌اثراست توزیع‌شده‌اند. حجم این ماده در حدود ۳۲ تا ۳۷ درصد حجم کل میباشد[۱]. در ناحیه پره بهمزن که جریان درهم‌است به علت گسسته‌شدن، بین توده‌ها تبادل میکروارگانیسم بعمل میاید.

بیلان اکسیژن برای فیلم‌میکربی (یعنی توده میکربی که بصورت فیلمی روی جسم جامدی قرار دارد) درحالت کلی بصورت زیر میباشد.



شکل ٤ - توده میکربی

$$D_e \frac{d^2c}{dx^2} - \frac{a\alpha c}{\beta + c} = \frac{dc}{dt} \qquad (۱)$$

که درآن

D_e = ضریب دیفوزیون ملکولی اکسیژن

c = غلظت درفاصله x در داخل ماده‌ژل مانند

x = فاصله

a = سطح مخصوص توده میکربی

t = زمان

α و β = ضرایب سرعت

در مرجع شماره ۱۹ معادله (۱) در حالت یکنواخت $\left(\frac{dc}{dt} = ۰\right)$ برای یک‌توده میسیلیومی کروی به روش انالیز عددی حل شده است. حل معادله (۱) در حالت کلی صورتی به‌فرم زیر خواهدداشت

$$z = f(x, D_e, a\alpha, \beta, L, c^*, t) \qquad (۲)$$

که درآن c^* غلظت اکسیژن‌در فصل مشترك توده میکربی ومایع و L ضخامت فیلم میکربی میباشد. از روی این رابطه N یعنی سرعت جریان اکسیژن بین محیط وتوده میکربی بدست میآید

$$N = -D_e \frac{dc}{dx} = f(D_e, a\alpha, \beta, L, c^*, t) \qquad (۳)$$

اگر برای یک توده میکربی که مدل آن درشکل ٤ داده شده طول مشخصه را بصورت زیرتعریف کنیم

$$L=\frac{V_p}{A_p} \qquad (۴)$$

رابطه (۳) برای آن بشکل زیر خواهد بود

$$N=f(D_e\ ,\ a\alpha\ ,\ \beta\ ,\ V_p/A_p\ ,\ c^*\ ,\ t) \qquad (۵)$$

که درآن V_p = حجم توده سلول میکربی

A_p = سطح خارجی توده سلول میکربی

در بالا درمورد سیرکولاسیون توده سلولهاوهمچنین جریان اکسیژن از مایع به‌توده سلول‌میکربی صحبت کردیم اکنون اثر این سیرلاکوسیون برسرعت جریان اکسیژن از مایع توده سلولها را مورد بررسی قرار میدهیم. خروج توده سلولها از ناحیه پراکسیژن (یا ورود به ناحیه کم اکسیژن)وبرگشت آنها به این ناحیه را میتوان از نقطه نظر تئوری تجدید **renewal theory** مورد بررسی قرار داد. تصور کنید که تعدادزیادی توده سلول میکربی باسطح مخصوص a در داخل فرمانترقرار دارد وزمان مجاورت‌آنها باناحیه کم اکسیژن متغیر T میباشد. در حقیقت سطح تماس بین مایع وجامد (توده های سلولهای میکربی) از یک سری عناصر سطحی تشکیل شده که هریک از آنها زمان مجاورتشان باناحیه کم اکسیژن دارای تاریخچه مختلف است وچون سرعت انتقال اکسیژن به‌این زمان بستگی دارد بنابراین برای بدست آوردن سرعت متوسط انتقال اکسیژن باید مجموع سرعت های مربوط به عناصر سطحی را مورد نظر قرار داد. اگر توزیع متغیر T نمائی وبا تابع دانسیته احتمالات $f(t)=\rho.e^{-\rho t}$ باشد در اینصورت فرایند تجدید را فرایند **Poisson** باسرعت ρ می‌نامند(۲۰). ضمناً میدانیم که

$$\int_0^\infty f(t)\cdot dt=1 \qquad (۶)$$

باتوجه به تجدید عناصر سطحی متوسط سرعت جریان اکسیژن از مایع به توده سلول عبارت خواهدبوداز.

$$N_{av}=\int_0^\infty f(D_e\ ,\ a\alpha\ ,\ \beta\ ,\ V_p/A_p\ ,\ c^*\ ,\ t)\,\rho\cdot e^{-\rho t}\cdot dt \qquad (۷)$$

$$N_{av}=f(D_e\ ,\ a\alpha\ ,\ \beta\ ,\ V_p/A_p\ ,\ c^*\ ,\ \rho) \qquad (۸)$$

بنابراین اثر سیرکولاسیون در اینکه N_{av} تابعی از ρ خواهد بود ظاهر می‌شود.

لازم‌است که یادآوری شود که واقعاً فصل مشترك معینی بین ناحیه پره بهمزن (ناحیه‌پراکسیژن) وناحیه کم اکسیژن یعنی دوراز پره وجود ندارد زیرا جریانی که از ناحیه پره به‌طرف خارج ادامه پیدامیکند تاوقتیکه به گردابها وعناصرکوچکتری از مایع تقسیم نشده است‌وخوب باقسمت‌کم اکسیژن مخلوط نشده هنوز از اکسیژن بیشتری برخورداراست .ضمناً در خود ناحیه کم اکسیژن وپراکسیژن نا همگونی وجود دارد،یعنی در ناحیه کم اکسیژن نیز توده سلولها از قسمت‌هائی عبور میکنند که احتمالا از اکسیژن غنی

هستند واین شاید بصورت تغییری در p ظاهر شود. تئوری بالا اندازه‌گیری توزیع سیرکولاسیون توده‌سلولهای میکربی را ایجاب میکند که البته کار غیر ممکنی نیست. بعنوان مدل میتوان خمیر کاغذ در آب را را بعنوان مایع شبه پلاستیک انتخاب کرده ویک گلوله کوچک لاستیکی یا پلاستیکی را که دانسیته‌آن با دانسیته مایع شبه پلاستیک تقریباً یکسان باشد بعنوان توده سلول میکربی در مایع مذکور قرار داده و ـ توزیع سیرکولاسیون آنرا تعیین کرد. اگرزمان مخلوط شدن را در سرعت‌های مختلف اندازه گرفته ودرهمین سرعت برای زمانهای مخلوط شدن تعداد سیرکولاسیون را تعیین کنیم‌احتمالا مفاهیم دقیق‌تری‌ازبهمزدن بدست خواهدآمد.

۵ ـ مقاومت درمقابل بهمزدن

مقاومت در مقابل بهمزدن تاحد زیادی بوسیله خاصیت چسبندگی مواد وایجاد توده‌های سلولی میکروارگانیسم تعیین می‌شود. تمایل‌اینکه یک ملکول به ملکولهای از جنس خودش بچسبد مقاومت در مقابل بهمزن را زیاد کرده وبنابراین‌نیروی برشی بیشتری برای جدا کردن لازمست. اما اگر تمایل این ملکول بچسبیدن به ملکولهای مواد دیگر بیشتر باشد مقاومت در مقابل مخلوط کردن کم میگردد.

انبوه شدن ذرات (مثلا میکروارگانیسم‌ها) مقاومتی در مقابل‌بهمزن بحساب میآید زیرا ازتوزیع‌و پراکنده شدن جلوگیری میکند. گاهی اوقات بهمزدن خود باعث تشکیل توده ذرات میشود مانند بهمزدن خمیر کاغذ در اب که بعنوان مدلی برای مواد فرمانتاسیون بکار میرود. نوع دیگر از انبوه شدن اجتماع توده‌های سلولی بصورت خوشه است که وقتی وارد ناحیه پره بهمزن میگردد از هم پاشیده می‌شود. پراکنده شدن توده‌ها از گیرافتادن مواد غذائی سلول در داخل خوشه جلوگیری میکند ولی بهرحال ممکن است ـ بعضی از خوشه‌ها مقدار بیشتری از مواد غذائی را در خود نگهداشته وبنابراین بیشتر از خوشه های دیگر رشد نمایند. اندازه توده‌ها یا خوشه‌های سلولی از نقطه نظر بیولژیکی مهم است زیرا انتقال جرم بین توده سلولی وفاز آبکی در خوشه‌ها وهمچنین انتقال جرم بین خوشه ها ومایع بوسیله فرایند دیفوزیون انجام شود که این خود میتواند فعالیت بیولژیکی را محدود کند(۲).

موضوع انبوه شدن سلولهای مختلف در کشت‌های مخلوط (mixed culture) نیز حائز اهمیت است. بررسی انبوه شدن سلولهای مخمر درکشت مخلوطی از Kyokai No 7 با باکتری اسید لاکتیک نشان داده شده است که این پدیده بخاطر جمع شدن اسید لاکتیک، پائین آمدن PH کمبود اینوسیتول یاهر عامل دیگر نیست بلکه بخاطر تماس مخمر با باکتری اسید لاکتیک‌میباشد. مشاهده شده است که مخمر sake با Lactobacillus Plantarum تولید توده سلولی می‌نماید وحال آنکه تمایلی به‌ایجاد توده سلولی با Lactobacillus casei ندارد. مخمرهای شراب،الکل، نان پزی و آبجو سازی تمایلشان در مورد ایجاد توده سلولی‌بادو باکتری مذکور عکس مخمر sake است. تحقیقات نشان داده‌است که جمع شدن مخمرها و باکتری‌های نامبرده بخاطر نیروی الکترواستاتیک در سطح سلولها میباشد(۲۱).

اضافه کردن‌دور بهمزن وشدت بهمزدن نمیتواند گرادیان غلظت را در مجاورت سلول کاملا از

بین ببرد وبهمین جهت موانعی راکه به‌غلظت بستگی دارند نمیشود بطور کامل از بین برد[۲۲] ، بنابراین محدودیتی در فعالیت ورشد میکروارگانیسم بوجود میاید.این محدودیت در تولیدمخمر غذائی ونانوائی مشاهده شده[۲۳] یعنی ظرفیت تولید فرمانتر از حدی بالاتر نرفت.

۶ ـ اثرات بیولژیکی بهمزدن

کارهای نسبتاً کمی در مورد اثرات بیولژیکی بهمزدن انجام شده است . در مورد **Penicillium chrysogenum** اگر بهمزدن شدید باشد رشته‌های کوتاه شاخه‌ای شکل تشکیل شده و درصورتی‌که بهمزدن آرام باشد رشته‌ها نازك خواهد بود. بهمزدن خیلی شدید باعث **autolysis** شده وبازده پنسیلین کم میگردد. از هم پاشیده شدن توده‌های قارچی وهمچنین صدمه دیدن آنها دراثر بهمزدن نیزمورد بررسی قرار گرفته است.صدمه دیدن سلولها بخاطر نیروی برشی میباشد.تفاوتی‌که از نظر شکل‌بین سلولهای رشد داده شده در ارلین‌مایر وفرمانتر دیده میشود بیشتر بخاطر بهمزدن است تاهوادهی.این‌موضوع با آزمایشاتی‌که روی **Aspergillus flavus** بعمل‌آمده نشان‌داده‌است[۵].

چون تغییرات فیزیولژیکی بستگی به‌تغییرات مرفولژیکی دارد بنابراین تأثیر بهمزدن در شکل سلولها از نقطه نظر تولید محصولات فرمانتاسیون اهمیت پیدا میکند.قبلا گفته‌شد که‌هرفرمانتر شامل دو ـ ناحیه یعنی حجم مخلوط شونده وحجم مرده میباشد وچون میزان بهمزدن در این نواحی باهم فرق میکند بنابراین تغییرات مرفولژیکی ودر نتیجه تغییرات فیزیولژیکی دراین نواحی‌مختلف خواهد بود که این خود البته برروی نتیجه کار فرمانتاسیون اثر میگذارد.درسیستم مداوم وقتی‌هنوز بعضی‌ازسلولها در حال تقسیم شدن هستند سلولهای دیگر که در حال رشد میباشند از فرمانتر خارج میشوند بنابراین دیده میشود که‌برای ساختمان و شکل سلول توزیعی وجود خواهد داشت [۲۴]. اگر چه تغییرات مرفولژیکی با سیلوس **E.coli** در سیستم متناوب ومداوم‌تعیین شده ولی بطور کلی هنوز بررسی‌های زیادی در مورد اثرات بهمزدن برروی توزیع مرفولژیکی بعمل نیامده است. بااندازه‌گیری بعضی از خواص ریولژیکی کشت‌همراه با تعیین وزن ـ خشك توده سلولهای میکربی توصیف کمی مرفولژی عملی میباشد[۲۰].

۷ ـ ترکیبات جزئی

بعضی از مواد ممکن است به‌مقدار کمی (مثلا کمتراز ۱ در صد) در طول عمل فرمانتاسیون به فرمانتر اضافه شود مانند ترکیبات کنترل کننده **PH** وغیره،دراین صورت توزیع یکنواخت آنهادرمحیط فرمانتاسیون مشکل‌تر از وقتی‌است که‌دوجزءمخلوط شونده بطور ۵۰ درصد باهم مخلوطمی‌شوند[۹]، بخصوص که حجم‌های مرده نیز در فرمانتر وجود دارد.دلایل این مشکل باید شناخته شده وپیداکردن روشهائی برای توزیع یکنواخت ترکیبات جزئی ضروری است .

مراجع

1 - Coulson , J.M.and J.F. Richardson « Chemical Engineeing » 1971 , vol. 3,p. 347 (pergamon Press).

2 - Blakebrough, N. , The Chem. Engrs, 1972, Feb. p. 58

3 - Calderbank , P.H., in Blakebrough , N. (Ed.) « Biochemical and Biological Engineering Science » 1967, vol. 1, p. 101 (New York, London : Academic Press).

4 - Calderbank , P.H. in Uhl, V.W. and J.B. Gray (Ed.) « Mixing Theory and Practice » vol. 2, 1967, P. 1 (New York , London : Academic Press).

5 - Finn, R. K., in Blakebrough , N. (Ed.) « Biochemical and Biological Engineering Science » 1967, vol. 1, p. 69 (New York, London: Academic Press).

6 - Blakebrongh, N. and K. Sambamurthy, J. Appl. Chem., 1964, Oct., p.413.

7 - Valentin, H.H., The Chem. Engrs, 1967, May, CE. 99.

8 - Forouhi, E. , MSc thesis, University of Birmingham, 1972.

9 - Bourne, J.R., The Chem. Engrs, 1964, Sept. CE. 202.

10 - Johnson, D.N. and D.W. Humbard, Biotech. & Bioengng , 1974, **16**, p. 1283.

11 - Tsai, B.I., etal., Biotech. & Bioengng, 1969, **11**, p. 181.

12 - Fan, L.T., etal., Biotech. & Bioengng, 1970,**12**, p. 1019.

13 - Fan, L.T., etal., AIChE. Journal, 1971, **17** , p. 689.

14 - Tsai, B.I., etal., J. Appl. Chem. Biotech, 1971, **21**, p. 307.

15 - Luedeking, p., in Blakebrough, N. (Ed.) «Biochemical and Biological Engineering Science » 1967, vol. 1, p. 181 (New York , London : Academic Press).

16 - Leduy, A., etal., Biotech. & Bioengng, 1974, **16**, p. 61

17 - Kirsch, E.J. & R.M. Sykes, in Hockenhill, D.J.D. (Ed.) « Progress in Industrial Micro - biology » 1971, vol. 9, p. 155.

18 - Sinclair , C.G. and D.E. Brown, Biotech & Bioengng, 1970 **12**, p. 1001.

19 - Aiba, S. etal. « Biochemical Engineering » 1973 , p. 167, New York, London: Academic Press .

20 - Cox, D.R. « Renewal Theory » 1962, Methuen & Co. LTD.

21 - Kodama, K., in Rose and J.S. Harrison (Ed.) « The Yeasts » 1970, vol. 3, p. 225 (New York and London : Academic Press).

22 - Stoker, M.G.P. and H. Rubin, Nature, 1967, **215**, p. 171.

23 - Burrows, S., in A.H. Rose and J.S. Harrison (Ed.). «The Yeasts » 1970, vol. 3, p. 349 (New York and London : Academic Press).

24 - Tsuchiya, H.M., etal., Adv. Chem. Engng, 1966, vol. 8 p. 125 (New York and London Academic Press).

25 - Roels, J.A., etal., Biotech. & Bioengng, 1974, **16**, p. 181