

# Bioprozesstechnik

## Einführung in die Bioverfahrenstechnik

2., neu bearbeitete Auflage

Herausgegeben von Horst Chmiel

Unter Mitwirkung von

Sebastian Briechle, Lutz Fischer, Lutz Hilterhaus, Michael Howaldt,  
Ralph Kempken, Karl-Heinz Klempnauer, Andreas Liese,  
Manfred Karl Otto, Thomas Röthig, Harald Schneppe,  
Bernhard Sonnleitner, Eckehard Walitza, Franz Walz



ELSEVIER  
SPEKTRUM  
AKADEMISCHER  
VERLAG

Spektrum  
K - / T. AKADEMISCHER VERLAG

# TOC

# Inhalt

<b>1 Einführung in die Zellbiologie . . . . .</b>	
<i>Lutz Fischer, Horst Chmiel</i>	
1.1 Die Zelle als kleinste lebende Einheit . . . . .	1
1.2 Verschiedene Zelltypen, Viren und Phagen . . . . .	7
1.3 Fortpflanzung und Evolution . . . . .	16
<b>2 Einführung in die Biochemie . . . . .</b>	<b>23</b>
<i>Karl-Heinz Klemptner, Lutz Fischer, Manfred Karl Otto</i>	
2.1 Bausteine der Zelle . . . . .	23
2.2 Stoffwechsel . . . . .	41
2.3 Regulation zellulärer Vorgänge . . . . .	49
2.4 Gentechnik . . . . .	58
<b>3 Enzymkinetik . . . . .</b>	<b>67</b>
<i>Andreas Liese, Lutz Hilterhaus, Michael Howaldt, Horst Chmiel</i>	
3.1 Aktivität und Stabilität . . . . .	68
3.2 Reaktionsmechanismen enzymatischer Ein-Substrat-Reaktionen . . . . .	69
3.3 Einfluss der Umgebungsbedingungen . . . . .	73
3.4 Bestimmung der kinetischen Konstanten . . . . .	78
3.5 Lineare und nicht-lineare Regression . . . . .	81
3.6 Effektorkinetik . . . . .	84
3.7 Reversible Enzymreaktionen . . . . .	89
3.8 Allosterie und Kooperativität . . . . .	91
3.9 Enzymreaktionen mit zwei Substraten . . . . .	95
<b>4 Wachstum: Kinetik und Prozessführung . . . . .</b>	<b>99</b>
<i>Bernhard Sonnleitner, Horst Chmiel</i>	
4.1 Ideale Prozesse zur Messung der Kinetik . . . . .	102
4.2 Grundlegende Bioprozessmodelle: Bilanzen und Kinetik . . . . .	105
4.3 Das Monod-Modell . . . . .	106
4.4 Lösung des Prozessmodelles für den Satzbetrieb (batch) . . . . .	109
4.5 Lösung des Prozessmodelles für kontinuierlichen Betrieb . . . . .	114
4.6 Lösung des Prozessmodelles für Zulaufverfahren (fed-batch) . . . . .	129
4.7 Verfahren mit Zellrückhaltung . . . . .	131
4.8 Erweiterungen und Modifikationen des Monod-Modells . . . . .	133
4.9 Methoden der Medienentwicklung . . . . .	141
4.10 Populationsdynamik in Konkurrenzsituationen . . . . .	144
4.11 Umsatz in auto-katalytischen Reaktionen . . . . .	146
<b>5 Rheologie von Biosuspensionen . . . . .</b>	<b>149</b>
<i>Horst Chmiel, Eckehard Walitza</i>	
5.1 Die parallele Schichtenströmung . . . . .	149
5.2 Viskosimeterströmungen inkompressibler viskoelastischer Flüssigkeiten . . . . .	151
5.3 Mathematische Modellierung der stationär ermittelten Fließkurve . . . . .	157
5.4 Repräsentative Viskosität . . . . .	158
5.5 Das Rührer-Rheometer . . . . .	160
5.6 Die instationäre Scherströmung viskoelastischer Fluide . . . . .	161
5.7 Dehnströmungen . . . . .	164
5.8 Das Fließverhalten von Fermentationsbrühen . . . . .	165
<b>6 Transportvorgänge in Biosuspensionen . . . . .</b>	<b>173</b>
<i>Horst Chmiel, Eckehard Walitza</i>	
6.1 Zur Maßstabsübertragung . . . . .	173
6.2 Leistungseintrag beim Rühren von Flüssigkeiten . . . . .	177
6.3 Zum Stofftransport in Biosuspensionen . . . . .	180
6.4 Zum Wärmeübergang im Bioreaktor . . . . .	188

7	Bioreaktoren . . . . .	195	10	Aufarbeitung (Downstream Processing). . . . .	259
	<i>Horst Chmiel</i>			<i>Horst Chmiel</i>	
7.1	Definition eines Bioreaktors. . . . .	195	10.1	Zellernte. . . . .	260
7.2	Mischer. . . . .	195	10.2	Zellaufschluss. . . . .	265
7.3	Reaktortypen. . . . .	196	10.3	Produktisolation, -konzentrierung und -reinigung. . . . .	269
7.4	Schaumprobleme. . . . .	211	10.4	Bioprozesse mit integrierter Produktaufarbeitung . . . . .	314
7.5	Hochdurchsatzverfahren für die Bioprozessentwicklung. . . . .	213			
8	Sterilisation und Steriltechnik_____	217	11	Kultur von Tierzellen. . . . .	323
	<i>Harald Schnepfle</i>			<i>Michael Howaldt, Franz Walz, Ralph Kempken</i>	
8.1	Die thermische Resistenz von Mikroorganismen. . . . .	217	11.1	Eigenschaften von Tierzellen. . . . .	323
8.2	Das Verhalten einer Population unter Hitzeeinwirkung. . . . .	218	11.2	Zellcharakterisierung. . . . .	331
8.3	Die Quantifizierung des Sterilisationsgrades. . . . .	219	11.3	Die Umgebung von Zellen in Kultur . . . . .	336
8.4	Die Auslegung des Sterilitätskriteriums für einen Sterilisationsablauf. . . . .	221	11.4	Zell-Kultivierungsmethoden. . . . .	340
8.5	Kontinuierliche Sterilisationsverfahren. . . . .	221	11.5	Prozessführung bei Säugerzellkulturen. . . . .	344
8.6	Die Sterilisation durch Filter. . . . .	223	11.6	Großtechnische biopharmazeutische Produktion. . . . .	348
8.7	Die Steriltechnik. . . . .	224			
8.8	Der Aufbau von gerührten Laborreaktoren. . . . .	224	12	Enzymatische Prozesse. . . . .	361
8.9	Die Funktion von Autoklaven (Dampfsterilisatoren). . . . .	225		<i>Sebastian Briechle, Michael Howaldt, Thomas Röthig, Andreas Liese</i>	
8.10	Der Aufbau von <i>in situ</i> sterilisierbaren Reaktoren. . . . .	225	12.1	Mathematische Beschreibung idealer Reaktortypen. . . . .	362
8.11	Stutzen für Messwertgeber. . . . .	226	12.2	Technischer Einsatz von freien und immobilisierten Enzymen. . . . .	373
8.12	Die Abtrennung des Reaktorinhaltes von peripheren Leitungsbereichen . . . . .	226	12.3	Prozessvarianten. . . . .	374
8.13	Die Sterilisation der Zuluftstrecke_____	228	12.4	Stofftransportlimitierung bei trägerimmobilisierten Enzymen. . . . .	376
8.14	Die Rührwellenabdichtung. . . . .	230	12.5	Membranreaktoren. . . . .	380
			12.6	Nicht konventionelle Reaktionsmedien. . . . .	385
			12.7	Prozessbeispiele. . . . .	399
9	Mess- und Regeltechnik an Bioreaktoren. . . . .	235			
	<i>Harald Schnepfle</i>				
9.1	Die Betriebsarten Sterilisation und Fermentation. . . . .	235			
9.2	Messung und Regelung von Zustandsgrößen im Reaktor. . . . .	237			
9.3	Analytik außerhalb des sterilen Bereichs. . . . .	251			
9.4	Messungen in der Gastrecke des Bioreaktors. . . . .	252			
				Symbolverzeichnis. . . . .	409
				Sachregister. . . . .	413