
Глава 11

МАСШТАБИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ФЕРМЕНТАЦИИ



11.1. ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ МАСШТАБИРОВАНИЯ

Изучение процессов ферментации в лабораторных условиях происходит сначала в колбах, затем в ферментерах лабораторного масштаба объемом 1—10 л, далее происходит испытание в опытных установках объемом 50, 100, 1000 л и более. Объемы промышленных установок зависят от вида продукта и от потребности в нем. Обычно речь идет уже о десятках кубометров — 10, 20, 50, 60, 100, отдельные аппараты имеют объемы свыше 1000 м³ (для получения кормовых дрожжей).

Обычно в аппаратах разного масштаба используют одинаковые микроорганизмы и одинаковый состав питательных сред. Можно было бы ожидать, что в пересчете на единицу объема — литр, кубометр, миллилитр — количество получаемого продукта (биомассы или продуктов метаболизма) будет одинаковым или почти одинаковым в аппаратах разного масштаба.

Действительность, однако, не оправдывает таких прогнозов. Наоборот, очень часто в аппаратах разного масштаба и конструкции результаты процесса различаются, иногда в несколько раз.

В связи с этим в производственной практике возникает проблема масштабирования.

Масштабирование — это воспроизведение результатов, полученных на оборудовании одного размера (или одной конструкции), при проведении того же процесса в аппаратах другого (обычно большего) размера или другой конструкции.

Обиходный пример масштабирования дан в книге Джонатана Свифта «Путешествия Гулливера». Гулливер оказался пленником лилипутов, и у них возникла проблема кормления Гулливера. Их специалистами по масштабированию был разработан критерий масштабного перехода: Гулливеру давали 1728 лилипутских порций. Происхождение этой цифры таково. Гулливер был в 12 раз крупнее (т. е. выше ростом), чем лилипут. Очевидно, что масса и объем Гулливера и лилипута соотносились как $12^3 : 1 = 1728$.

Масштабирование оказалось удачным: Гулливер совершал множество всяких подвигов и в конце концов освободился от плена.

Другой пример не столь удачен, хотя по существу использовался тот же принцип масштабирования — по массе. Биологическая лаборатория в США проводила испытание действия препарата

ЛСД на различных животных. Как обычно принято при испытании лекарственных средств, сначала испытания проводят на мелких животных (мышьях, крысах, кошках, кроликах), а затем переносят их на крупных животных и даже на человека; при подборе дозировки исходят из массы тела. Испытав препарат ЛСД на кошках, назначили дозировку для слона с учетом их разницы в весе в 30 000 раз. Результат оказался отличным от ожидаемого: слон зашатался и упал замертво, свидетельствуя тем самым, что проблема масштабирования не столь однозначна, как кажется.

Вернемся теперь к нашему процессу — процессу ферментации. Соотношение массы культуральной жидкости, например, в колбе (100 мл) и в производственном аппарате объемом 63 м³ (объем жидкости 45 м³) равно 450 000 : 1 — даже больше соотношения кошка : слон. Между тем именно с таким соотношением реально приходится работать, если не хочется осложнять себе жизнь и тратить время и деньги на испытания в большом ряду аппаратов промежуточных емкостей.

11.2. ПОДХОД К МАСШТАБИРОВАНИЮ НА ОСНОВЕ КОНЦЕНТРАЦИИ РАСТВОРЕННОГО КИСЛОРОДА

Основные предпосылки. Поскольку ход процесса определяется микроорганизмами, различия в ходе ферментации в аппаратах разного масштаба и конструкции следует искать в микроокружении микробных клеток. Концентрации питательных веществ, продуктов метаболизма, температура и рН вряд ли зависят от масштаба. Более естественным выглядит предположение о различии в концентрациях растворенного кислорода С.

Аэробные микроорганизмы не могут развиваться в отсутствие кислорода. Однако растворимость кислорода воздуха в воде очень невелика — 7 мг/л при 20 °С. Если жидкость (или среду) полностью насытить кислородом воздуха, а затем прекратить аэрацию, то многие промышленные культуры микроорганизмов «съедают» этот запас за 5—10 с. Поэтому требуется непрерывная подача воздуха в аппарат.

Надо заметить, что растворимость кислорода зависит еще и от давления воздуха, а вернее, от парциального давления кислорода в газовой фазе. Если, например, повысить давление воздуха в 2 раза, то и концентрация растворенного кислорода при насыщении жидкости воздухом также повысится в 2 раза. Если вместо воздуха для насыщения среды использовать чистый кислород, то концентрация растворенного кислорода возрастет почти в 5 раз — пропорционально парциальному давлению кислорода в воздухе и газообразном кислороде: (100 %) / (21 %) ≈ 4,8. Этот показатель — концентрацию растворенного кислорода — можно измерять с помощью специального датчика растворенного кислорода. Это очень важный прибор для процессов ферментации, хотя в обычных системах кон-

троля и автоматизации химических производств он используется довольно редко.

Профили изменения концентрации растворенного кислорода во времени. Концентрации растворенного кислорода, которые мы указывали ранее, — это концентрации в равновесном состоянии, при насыщении. В реальном процессе происходит непрерывное потребление растворенного кислорода из жидкости и одновременно его непрерывное растворение — массопередача из пузырей воздуха.

Надо иметь в виду важную особенность микробиологических процессов. Микроорганизмы не способны потреблять кислород напрямую из газовых пузырей. Они потребляют лишь растворенный кислород, т. е. кислород переходит в клетку микроорганизма через две ступени: массопередача из газа в жидкость и затем потребление уже растворенного кислорода из жидкости.

Чтобы повлиять на концентрацию растворенного кислорода в жидкости, необходимо изменить либо скорость продувания воздуха через аппарат, либо частоту вращения мешалки в аппарате; либо давление в нем.

Мы можем наблюдать за ходом изменения концентрации растворенного кислорода непрерывно в течение всей ферментации. Обычный ход кривой $C(t)$ представлен на рис. 11.1.

Эта кривая (профиль во времени) отражает разные потребности кислорода в разные периоды ферментации и, соответственно, баланс между подводом кислорода и его потреблением.

Можно, конечно, меняя скорость подачи воздуха и частоту вращения мешалки, поддерживать профиль во времени, например, в большом аппарате таким же, как в малом.

А можно вспомнить о том, что кислород, как и другие субстраты, влияет на процесс обычно по кривой с насыщением (рис. 11.2).

Тогда в ходе процесса достаточно поддерживать величину $C > C_{кр}$. Обычно зависимость выхода за весь процесс ферментации (P или X) от поддерживаемой концентрации растворенного кислорода имеет вид графика, представленного на рис. 11.3.

Повышение концентрации растворенного кислорода выше некоторой величины $C_{кр}$ не ухудшает процесс, но из экономических соображений удобно держать концентрацию поменьше. При высоких концентрациях в аппарат подается больше воздуха, больше скорость вращения мешалки, иногда приходится увеличивать давление и даже добавлять в воздух кислород.

Есть процессы, хотя их и немного, в которых повышение концентрации растворенного кислорода хуже не просто

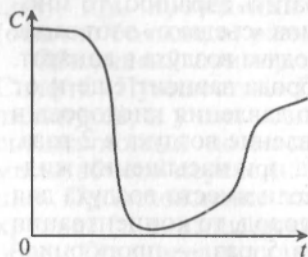


Рис. 11.1. Типичный профиль изменения концентрации растворенного кислорода во времени в ходе периодической ферментации

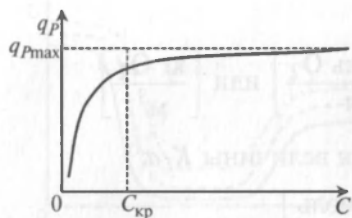


Рис. 11.2. Влияние концентрации растворенного кислорода на удельную скорость биосинтеза целевого продукта

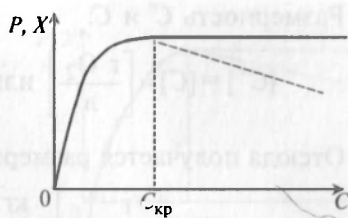


Рис. 11.3. Влияние концентрации растворенного кислорода на выход продукта или биомассы микроорганизмов

из-за перерасхода воздуха и энергии, но также и из-за снижения выхода (показано пунктиром на рис. 11.3).

Так в общем выглядит способ масштабирования процесса путем поддержания профиля растворенного кислорода во времени.

Проблема в том, что обслуживание датчика и прибора для измерения растворенного кислорода — довольно хлопотное дело, и часто на заводах их либо нет, либо отказываются от их регулярной эксплуатации.

Связь концентрации растворенного кислорода с условиями массопередачи. Как бы сделать так, чтобы этот профиль в аппарате большего масштаба выдерживался сам собой? Какую характеристику нужно поддерживать одинаковой в сравниваемых аппаратах, чтобы одинаковым был и кислородный профиль?

Для ответа на этот вопрос рассмотрим основное уравнение массопередачи кислорода в ферментере

$$Q_{O_2} = K_L a (C^* - C), \quad (11.1)$$

где Q_{O_2} — скорость потребления кислорода единицей объема среды (кинетический параметр, аналогичный Q_S для негазообразного субстрата); $K_L a$ — объемный коэффициент массопередачи по кислороду; C^* — концентрация растворенного кислорода при насыщении; C — текущая концентрация растворенного кислорода.

Уравнение показывает, что в текущий момент времени скорость потребления кислорода равна его скорости растворения в жидкости из газового потока.

Интересно, что коэффициент $K_L a$ включает в себя площадь межфазной поверхности, поэтому его размерность включает в себя единицу объема.

Размерность Q_{O_2} :

$$[Q_{O_2}] = \left[\frac{\text{г } O_2}{\text{л} \cdot \text{ч}} \right] \text{ или } \left[\frac{\text{кг } O_2}{\text{м}^3 \cdot \text{ч}} \right] \text{ или } \left[\frac{\text{г} \cdot \text{моль } O_2}{\text{л} \cdot \text{ч}} \right].$$

Размерность C^* и C :

$$[C^*] = [C] = \left[\frac{\text{г } O_2}{\text{л}} \right] \text{ или } \left[\frac{\text{г} \cdot \text{моль } O_2}{\text{л}} \right] \text{ или } \left[\frac{\text{кг } O_2}{\text{м}^3} \right].$$

Отсюда получается размерность для величины $K_L a$:

$$\frac{\left[\frac{\text{г}}{\text{л} \cdot \text{ч}} \right]}{\left[\frac{\text{г}}{\text{л}} \right]} = \frac{\left[\frac{\text{кг}}{\text{м}^3 \cdot \text{ч}} \right]}{\left[\frac{\text{кг}}{\text{м}^3} \right]} = \frac{\left[\frac{\text{г} \cdot \text{моль}}{\text{л} \cdot \text{ч}} \right]}{\left[\frac{\text{г} \cdot \text{моль}}{\text{л}} \right]} = \left[\frac{1}{\text{ч}} \right].$$

Из уравнения (11.1) легко получить выражение для текущей концентрации растворенного кислорода C :

$$C = C^* - \frac{Q_{O_2}}{K_L a} \quad (11.2)$$

Если в ходе процесса скорость потребления кислорода Q_{O_2} изменяется во времени, то изменяется и концентрация растворенного кислорода, что и дает наблюдаемый профиль во времени.

Если мы имеем два разных аппарата, в которые загружена одна и та же культуральная жидкость, имеющая одну и ту же скорость потребления кислорода на единицу объема, то концентрация растворенного кислорода в таких аппаратах зависит только от коэффициента массопередачи $K_L a$.

Отсюда вытекает второй способ масштабирования — по величине $K_L a$.

Если обеспечить равенство значений $K_L a$ в сравниваемых аппаратах, то можно ожидать, что при этом автоматически обеспечивается и равенство профилей концентраций растворенного кислорода во времени.

Кроме того, если $K_L a$, например, недостаточен (мал), то мы не сможем поддержать требуемое значение $C_{\text{опт}}$ в течение всего процесса (рис. 11.4).

Профили растворенного кислорода при различных значениях $K_L a$ (которые можно задать разной частотой вращения мешалки, разными ее размерами и конструкцией, разной скоростью аэрации) должны различаться.

Можно по результатам таких ферментаций построить зависимость выхода от величины $K_L a$ (рис. 11.5).

Хотя здесь за $K_L a$ скрывается профиль $C(t)$ в ходе ферментации, выход продукта в зависимости от $K_L a$ аналогичен зависимости от C : либо с насыщением (с плато в области высоких $K_L a$), либо с экстремумом (оптимальным диапазоном $K_L a$) — в зависимости от процесса. В обоих случаях можно выбрать значение или диапазон

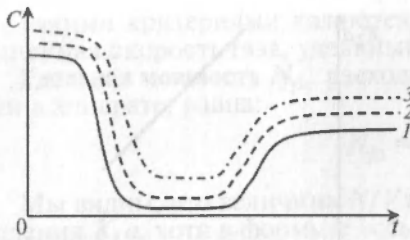


Рис. 11.4. Влияние коэффициента массопередачи K_La на профиль по времени растворенного кислорода в процессе ферментации:

1 — для процесса с минимальным значением K_La ;
 2 — для процесса с промежуточным значением K_La ;
 3 — для процесса с максимальным значением K_La

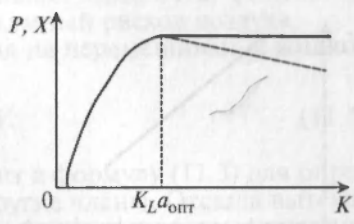


Рис. 11.5. Зависимость выхода продукта от величины K_La :

$K_{La_{опт}}$ — значение K_La , оптимальное для реализации процесса

значений K_La , которые должны поддерживаться в аппаратах любой конструкции и размера, чтобы получить желаемый результат.

Методы определения K_La в аппаратах различного масштаба. Далее при масштабировании возникает проблема реализации необходимого значения K_La в аппаратах любого типа и размера.

Для этого и нужны формулы, связывающие величину K_La с размерами мешалки, аппарата, числом ярусов, частотой вращения, скоростью подачи воздуха на аэрацию. Подобные формулы для различного вида аппаратов можно найти в специальной литературе.

Например, для аппаратов с мешалкой

$$K_{La} = (\alpha + \delta n_i) \left(\frac{N}{V} \right)^{0,95} \left(\frac{F_v}{S} \right)^{0,67} \quad (11.3)$$

где α и δ — коэффициенты; n_i — число ярусов мешалки; N — мощность, расходуемая на перемешивание жидкости; F_v — расход воздуха; S — поперечное сечение аппарата (равное $\pi D^2/4$).

В курсе «Биореакторы» приводятся такие формулы для аппаратов разной конструкции.

Как определить влияние величины K_La на результат процесса при проведении опытов в колбах?

Прежде всего, можно менять частоту встряхиваний качалки (устройства для встряхивания колб). На рис. 11.6 пред-

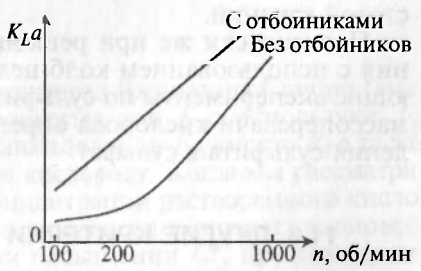


Рис. 11.6. Влияние частоты качаний качалки на величину K_La при проведении опытов в колбах

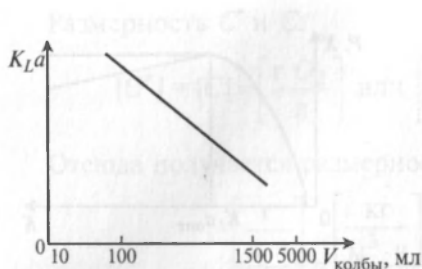


Рис. 11.7. Влияние объема жидкости в колбе V на величину K_La

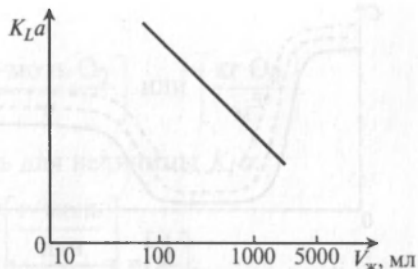


Рис. 11.8. Влияние объема колбы на величину K_La

ставлена зависимость величины K_La от частоты качаний для двух типов колб — обычных полых колб и колб с отбойниками.

Отбойники различной конструкции вставляются в колбы для создания сопротивления движению потока и улучшения условий перемешивания и массопередачи. Колбы с отбойниками позволяют моделировать аппараты высокой интенсивности.

Довольно часто устройства для встряхивания колб (качалки) не имеют приспособлений для регулирования скорости. В этом случае можно использовать для создания различных значений K_La прием, заключающийся в проведении экспериментов с различными объемами жидкости в колбе. На рис. 11.7 представлена зависимость коэффициента K_La от объема жидкости в колбе.

В микробиологической практике используют колбы разного объема и разной конструкции. Даже при их постоянной степени заполнения величина K_La зависит от объема сосуда.

На рис. 11.8 представлен характер изменения величины K_La в колбах разной вместимости при их заполнении на 1/10 объема.

Графики позволяют приблизительно оценить величину K_La для колб разного объема с разной степенью заполнения и с разной частотой качаний.

Практически же при решении реальных задач масштабирования с использованием колб целесообразно провести соответствующие эксперименты по сульфитной методике, в которой скорость массопередачи кислорода определяют по скорости реакции окисления сульфита в сульфат.

11.3. ДРУГИЕ КРИТЕРИИ МАСШТАБНОГО ПЕРЕХОДА

Хотя использование величины K_La в качестве критерия масштабного перехода наиболее обоснованно, в практике часто используют более простые критерии масштабного перехода, связанные с величиной K_La , но являющиеся, так сказать, его «суррогатами».

Таковыми критериями являются удельная мощность, фиктивная линейная скорость газа, удельный объемный расход воздуха.

Удельная мощность $N_{уд}$, расходуемая на перемешивание жидкости в аппарате, равна:

$$N_{уд} = N/V. \quad (11.4)$$

Мы видим, что величина N/V входит в формулу (11.3) для определения $K_L a$, хотя в формуле есть и другие члены. Отсюда вытекает, что масштабирование по удельной мощности перемешивания оказывается удачным для аппаратов, не слишком различающихся своей конструкцией и масштабом. Поскольку измерение или расчет удельной мощности выполнить просто, этот показатель довольно популярен. Однако из формулы (11.3) видно, что он очень уязвим из-за пренебрежения интенсивностью аэрации: получается, что удельная мощность может быть реализована даже без аэрации, только перемешиванием; величина же $K_L a$ при этом падает очень сильно. Конечно, это крайний случай, никто не предполагает отключения аэрации. Но пренебрежение ее величиной и различными значениями коэффициентов α и δ в формуле приводит к изменению связи $K_L a$ и $N_{уд}$ и к неправильному масштабированию.

Фиктивная линейная скорость газа, также присутствующая в приведенной выше формуле для расчета $K_L a$, равна:

$$F_S = F_B/S. \quad (11.5)$$

По поводу этого параметра можно высказать те же предостережения, что и по величине $N_{уд}$. Здесь получается, что $K_L a$, наоборот, не зависит от того, производится ли механическое перемешивание.

Удельный объемный расход воздуха равен:

$$F_{уд} = F_B/V, \quad (11.6)$$

где V — объем жидкости в аппарате.

Здесь в прямом виде реализуется метод Джонатана Свифта («метод Гулливера»). В некоторых формулах для $K_L a$ используют $F_{уд}$ вместо F_S . Но ограничения для использования $F_{уд}$ вместо $K_L a$ те же.

Движущая сила массообмена по кислороду. Когда мы рассматривали формулу для определения концентрации растворенного кислорода (11.2), я намеренно не акцентировал внимание на равновесной концентрации кислорода при насыщении C^* , приняв эту величину одинаковой для любых масштабируемых аппаратов.

Реально же в производственных аппаратах величина C^* зависит от давления в аппарате P и гидростатического давления столба жидкости в нем $H\rho g$.

Тогда равновесная концентрация кислорода в производственном аппарате $C_{\text{пр}}^*$ будет отличаться от $C_{\text{л}}^*$ в лабораторном аппарате, даже если равны давления над зеркалом жидкости. Связь между ними имеет вид

$$C_{\text{пр}}^* = \frac{(P_{\text{пр}} + H\rho g/2)}{P_{\text{л}}} C_{\text{л}}^*, \quad (11.7)$$

где $P_{\text{пр}}$ и $P_{\text{л}}$ — давление над зеркалом жидкости в производственном и лабораторном аппаратах соответственно; H — высота слоя жидкости в производственном аппарате; ρ — плотность жидкости; g — ускорение свободного падения.

В этой формуле принято, что среднее давление $P_{\text{пр}}$ в производственном аппарате больше давления в лабораторном аппарате $P_{\text{л}}$ на величину давления половины высоты гидростатического столба жидкости в нижней точке аппарата.

Таким образом, для выравнивания условий по массопередаче кислорода в лабораторном аппарате необходимо поддерживать давление в нем $P_{\text{л}}$ в соответствии с зависимостью

$$P_{\text{л}} = P_{\text{пр}} + H\rho g/2. \quad (11.8)$$

Концентрация растворенного диоксида углерода. В некоторых процессах ферментации на результат процесса влияет не только кислород, но и растворенный диоксид углерода. Теоретически необходимой скорости массопередачи кислорода Q_{O_2} можно достичь, сильно увеличив перемешивание и подняв давление в аппарате. При этом можно значительно *уменьшить расход воздуха*. Так иногда поступают, чтобы уменьшить пенообразование, которое сильно зависит от расхода подаваемого воздуха. В этом случае, однако, сильно возрастет концентрация CO_2 в выходящем газе, а с ней и концентрация растворенного диоксида углерода, который может ингибировать процесс. Для некоторых процессов известны *критические значения* концентрации CO_2 в газе ($C_{CO_2}^{\Gamma}$) и в жидкости ($C_{CO_2}^{\text{ж}}$), выше которых наблюдается ингибирование процесса ферментации. Для таких процессов при масштабировании необходимо учитывать ограничение по концентрации CO_2 . Если известна интенсивность дыхания на единицу объема Q_{CO_2} и на весь объем аппарата G_{CO_2}

$$G_{CO_2} = VQ_{CO_2}, \quad (11.9)$$

то концентрацию CO_2 в выходящем газе $C_{CO_2}^{\Gamma}$ можно определить по формуле

$$C_{CO_2}^{\Gamma} = Q_{CO_2}V/F_{\text{в}}, \quad (11.10)$$

где $F_{\text{в}}$ — общий объемный расход воздуха через аппарат.

Поскольку для таких процессов должно соблюдаться соотношение

$$C_{\text{CO}_2}^r < C_{\text{CO}_2 \text{ кр}}^r \quad (11.11)$$

отсюда можно получить ограничение для расхода воздуха:

$$F_B \geq Q_{\text{CO}_2 \text{ max}} V / C_{\text{CO}_2}^r \quad (11.12)$$

где $Q_{\text{CO}_2 \text{ max}}$ — максимальная интенсивность дыхания в процессе ферментации; $C_{\text{CO}_2 \text{ кр}}^r$ — критическое значение концентрации CO_2 в выходящем из ферментера воздухе.

Ограничение (11.12) показывает, что в процессах, где есть ингибирование роста и развития культуры повышенными концентрациями диоксида углерода, нельзя снижать расход воздуха до сколь угодно малого значения.

Механическое воздействие мешалки на клетки. Усилия сдвига, действующие у краев мешалки, отбойников, могут механически воздействовать на клетки микроорганизмов, вызывая их разрушение. Различные клетки по-разному реагируют на одно и то же воздействие. Бактерии, имеющие небольшие размеры (0,5 ... 1 мкм), практически нечувствительны к механическим воздействиям. Более чувствительны мицелиальные микроорганизмы и в особенности растительные и животные клетки, для которых перемешивание должно быть особенно мягким.

Экспериментально оценить механическое воздействие перемешивающих устройств разного типа на микробные клетки довольно трудно. На практике обычно проводят экспозицию исследуемой культуры клеток в течение определенного времени в изучаемом аппарате, затем отбирают пробу жидкости и осуществляют прямой рассев ее на агаризованные среды, где определяют содержание живых клеток по сравнению с контролем.

Более быстрым способом является определение изменения оптической плотности жидкости при длине волны 260 нм за время перемешивания в аппарате (ΔE_{260}). Это изменение показывает степень выхода в раствор содержимого клетки.

Такой способ, однако, трудно применить в аппарате большого размера.

Практически для оценки механического воздействия на клетки используют показатель, называемый *окружной скоростью мешалки* v_d :

$$v_d = \pi n d_m, \quad (11.13)$$

где n — частота (угловая скорость) вращения мешалки, об/с; d_m — диаметр мешалки, м.

Обычно окружная скорость мешалки составляет 3—6 м/с. Превышение величины 8 м/с приводит к явлениям кавитации и

воздействию на микробные клетки. Для мицелиальных, растительных и животных клеток ограничения по скорости могут быть еще больше: они индивидуальны для разных клеток и могут достигать 0,5 м/с. В аппаратах, предназначенных специально для культивирования животных клеток, используют весьма низкие окружные скорости мешалок и к тому же стараются создавать рабочие органы мешалок с обтекаемыми поверхностями без острых кромок.

Масштабирование «снизу вверх» и «сверху вниз». Обычно осуществляют *масштабирование «снизу вверх»*. Результат, полученный в лабораторных условиях, переносят на аппарат большего размера, стараясь воспроизвести в этом аппарате все те критерии, которые выбраны для масштабирования. В мировой литературе такое масштабирование обозначают термином «Scale-up».

Это не всегда приводит к успешным результатам, поскольку обычно в промышленном аппарате невозможно создать условия гидродинамики и массопередачи, идентичные условиям в аппаратах малого масштаба.

При этом рекорды производительности, полученные в колбах, оказываются нереалистичными и служат только для победных отчетов научных работников перед производством.

Более реально использовать *масштабирование «сверху вниз»* («Scale-down»).

При этом сразу ориентируются на те промышленные аппараты, которые есть в производстве. Эти аппараты изучают с учетом массообменных характеристик и других критериев масштабирования и уже лабораторные условия подгоняют под критерии, имеющиеся в производственных аппаратах.

Соответственно и в колбах процесс изучают сразу при нужном значении $K_L a$ (т. е. при определенном объеме среды). И хотя на такой установке обычно результаты хуже по технико-экономическим показателям, чем можно было бы получить, стремясь выжать максимум из лабораторного оборудования, все же так работать выгоднее, поскольку менее вероятно возникновение трудностей при переходе на промышленное оборудование.

Полученные результаты без большого труда переносятся на промышленные аппараты. Конечные показатели технологического процесса в производстве при этом не хуже, а часто и лучше, чем при масштабировании типа «Scale-up».

Вопросы для повторения

1. Что такое масштабирование процесса ферментации?
2. Можно ли использовать растворенный кислород как параметр масштабирования для аэробных процессов? Преимущества и недостатки этого способа.
3. Объясните связь концентрации растворенного кислорода с коэффициентом массопередачи по кислороду.
4. Что такое $K_L a$? Расскажите о нем как о параметре масштабирования.

5. Как можно определить величину $K_L a$ в колбах на качалке и как ее можно варьировать?

6. Какие характеристики (более легко определяемые) можно использовать для масштабирования вместо $K_L a$?

7. Как учесть влияние движущей силы процесса массопередачи на концентрацию растворенного кислорода? Какие уточнения при этом можно ввести для масштабирования процесса в аппаратах разной высоты?

8. Как учесть при масштабировании ограничение по ингибированию процесса растворенным углекислым газом?

9. Как учесть воздействия механического перемешивания непосредственно на клетки микроорганизмов?

10. Какие значения окружной скорости мешалки допустимы для бактериальных клеток, дрожжей, растительных и животных клеток?

11. Что такое масштабирование «снизу вверх» и «сверху вниз»?