

BIO PAPER

SAYI 11
ARALIK 2023

AYLIK E-BÜLTEN

BİYOREAKTÖRLER

RÖPORTAJ

PROF. DR. GAYE ÖNGEN ÖZGEN
BİYOREAKTÖR VE UYGULAMALARI

3D Baskı Teknolojisiyle ilk Biyoreaktör
Biyoreaktör Nedir ve Fermantasyon Süreçleri Nelerdir?
Biyoreaktörlerin Doku Mühendisliğinde
Kullanımı
İmmobilize Enzim Biyoreaktörlerinin Manyetik
Alan Performansı
BioPaper Sosyal: Biohackers



Mühendislik
Topluluğu
2017 | Ege Üniversitesi

Literatür Ekibi

İrem Evfa Küçük

Yazım-Üretim Ekibi

Deniz Dilek
Zehra Soykan
Gizem Sevinç
Melis Ar

BIO PAPER

Tasarım Ekibi

Ayşegül Öztürk
Nigar Tan
Zehra Yaren Güner

Aylık Biyomühendislik
Bülteni
Sayı 11
Ege Üniversitesi
Biyomühendislik
Topluluğu yayınıdır.

Editör Ekibi

Nigar Tan
Said Çetintürk

Yayın Türü:

Yerel süreli dijital yayın

İletişim:

eubiyomuhtop@gmail.com
biyomuhtopluluk

<https://www.eubiyomuhtopluluk.com/>



Mühendislik
Topluluğu
2017 | Ege Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

BIYOREAKTÖRLER

- 3D Baskı Teknolojisi ile Biyoreaktör
- Biyoreaktör Nedir?
- Biyoreaktörlerin Doku Mühendisliğinde Kullanımı
- İmmobilize Enzim Biyoreaktörlerinin Manyetik Alan Performansı
- Röportaj: Biyoreaktör Uygulamaları
- BioPaper Sosyal: Biohackers



Mühendislik
Topluluğu
2017 Ege Üniversitesi

3D *Baskı*

Teknolojisi

ile

İlk Biyoreaktör

Melis Ar



Baskı Teknolojisi ile İlk Biyoreaktör

Canlı ve yapay yaşamın arkeolojisini keşfetmek konulu “Le Fabrique du Vivant” sergisi, Paris'teki Centre Pompidou'da yer alıyor. Mimarlık ve kentsel tasarım stüdyosu ecoLogicStudio, bu sergi için Güney Danimarka Üniversitesi'ndeki CREATE grubu, Danimarka'daki WASP Merkezi ve Innsbruck Üniversitesi'ndeki Sentetik Peyzaj Laboratuvarı ile işbirliği yaptı. Birlikte “Dünyanın ilk 3D baskılı biyoreaktörü”, asıl adıyla HORTUS_XL | Astaksantin.g.'i tasarladılar. HORTUS_XL | Astaksantin.g., Centre Pompidou'daki Musée National d'Art Moderne'deki Mutasyonlar-Yaratılışlar sergisinde sergilendikten sonra diğer sergilerde de gösterildi.



“Hanna Watkin, Explore World’s First 3D Printed Bio-Reactor at Centre Pompidou, 2019.

Yapı, algoritmik olarak tasarlanmıştır ve mercandan ilham alan bir tabakanın büyümesini göstermektedir. 3D yazıcılar, 46 mm'lik üçgen birimlerle desteklenen ve 18,5 cm'lik altıgen şeklinde bloklara bölünmüş 400 mikronluk katmanları fiziksel olarak oluşturmak amacıyla kullanılmıştır. Delta WASP yazıcıları, toplam 1780 saat süren ve 271 kg ağırlığındaki projeyi oluşturmuştur. Yapının işleyişi şu şekildedir: Fotosentetik siyanobakteriler, sistemin biyolojik zeka birimlerini oluşturan ayrı üçgen hücreler veya biyopikseller halinde bir biyojel ortamına ekilir. Metabolizmalar, fotosentezle radyasyonu oksijene ve biyokütleyle dönüştürür. Her biyopikselin yoğunluk değeri izodur. Fotosentetik organizmaları yapının yüzeyinde en iyi şekilde dağıtmak için sayısal olarak hesaplamalar yapılır. Yapının mikroorganizmaları aynı zamanda ziyaretçilerin karbondioksitini de emecek şekilde tasarlanmıştır. Tasarımcılar bu yapıyı biyolojik ve dijital stratejileri birleştirmenin değişik bir yolu olarak tanımlamışlardır (Hanna Watkin, 2019).



Biyoreaktör Nedir?

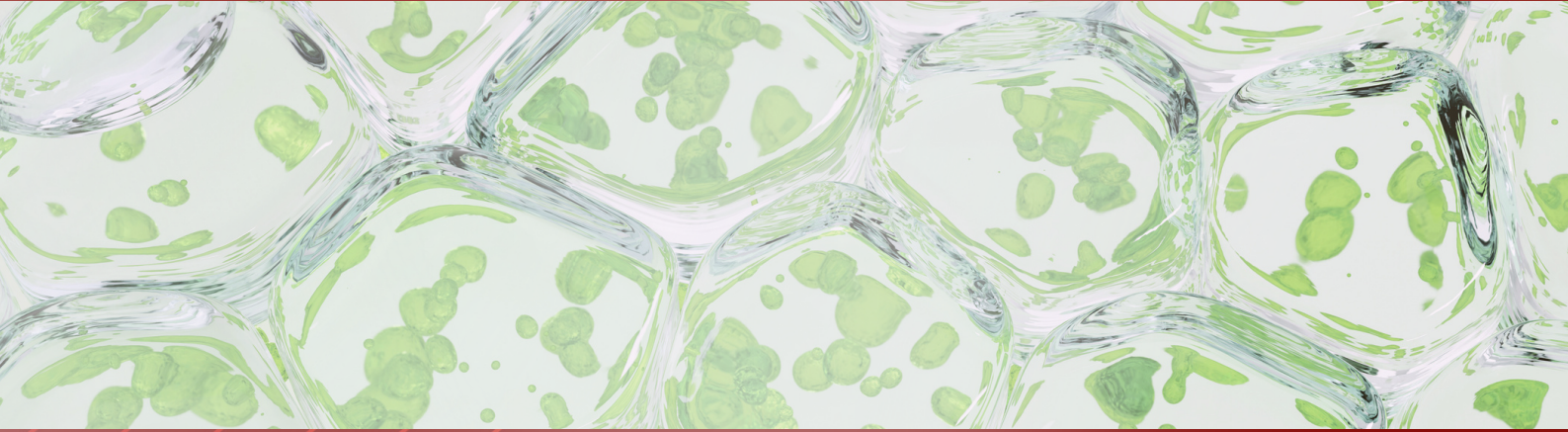
**FERMANTASYON
SÜREÇLERİ
NELERDİR?**

DENİZ DİLEK

Biyoreaktör Nedir ve Fermantasyon Süreçleri Nelerdir?

Biyoreaktörler, biyolojik ve biyokimyasal proseslerin kontrollü ortamlarda gerçekleştirilmesini sağlayan cihazlar olarak tanımlanmaktadır. Biyoreaktörler, istenen mikrobiyal reaksiyonlar için optimum bir ortam sağlamakla yükümlüdür. Genellikle endüstriyel fermantasyon, atık su arıtımı, gıda endüstrisi, ilaç ve rekombinant proteinlerin (antikor, büyüme faktörü, aşı, antibiyotik vb.) büyük ölçek üretimlerinde kullanılmaktadırlar.

Biyoreaktörlerin analizi, biyoteknik süreçlerin başarılı bir şekilde tasarlanması ve işletilmesi için çok önemlidir. Substrat konsantrasyonunu kontrol etme yeteneği, biyoreaktörün önemli bir işlevidir. Substrat konsantrasyonu, kasıtlı veya kasıtsız olarak mekansal varyasyona bağlı olabilir; ayrıca parti veya beslemeli parti işleminde zamanla değişebilir. Hücresel metabolizma, hücrenin fizyolojik durumunun yanı sıra reaktördeki yerel konsantrasyonlara da bağlıdır.



Biyoreaktörlerin son yıllarda büyük değişiklikler geçirmemiş olmasının nedeni, tasarım ve işleyişlerinin günümüzde tam olarak anlaşılmamış olmasıdır. Günümüzün arketipik büyük ölçekli fermantasyon süreci, mümkün olduğu kadar ucuz bir substrata dayanan yüksek yoğunluğa sahip beslemeli-kesikli bir süreçtir. Beslemeli-kesikli proses ilk olarak 1910'larda ekmek mayası üretimi için geliştirilmiştir. Beslemeli kesikli operasyonda biyokütle veriminin kesikli operasyona kıyasla önemli ölçüde artmasının sebebi, *Saccharomyces cerevisiae* mayasında etanol oluşumuna yol açan glukoz baskılaması ve taşma metabolizmasının birincisinde önlenebilmesidir.

Taşma metabolizması, hücrelerin oksijen varlığında bile solunum yolunu kullanmak yerine büyüme substratlarını tamamen okside ettiği bir savurgan stratejiyi ifade eder. Bu metabolik stratejinin uygulanmasının bir sonucu olarak, hücreler laktat, asetat ve etanol gibi metabolitleri salgılar. Taşma metabolizması, beslemeli kesikli işlemin kullanılmasının önemli bir nedenidir. Bir başka neden de inhibisyon etkilerini en aza indirmektir. İnhibisyon etkilerini anlamak, başarılı bir operasyon stratejisi tasarlamak için çok önemlidir. Maksimum besleme hızının kesikli besleme işleminin başında taşıma metabolizması tarafından belirlenmesi, ancak işlemin sonuna doğru kütle veya ısı transferi ile sınırlandırılması alışıldık bir durumdur [1].

On yıllar boyunca, mikroorganizmalar, metabolik yolların çeşitliliğine yardımcı olmak için biyo-üretimde 'mini fabrikalar' olarak kullanılmıştır. Biyologlara, daha güçlü mini fabrikalar tasarlamaları için genetik mühendisliği ve sentetik biyoloji gibi birçok modern biyoteknoloji sağlanmaktadır. Başarılı örnekler arasında insülin ile karoten üreten *Yarrowia lipolytica* ve hyaluronik asit üreten *Bacillus subtilis* yer alır.

Biyo-üretimin nihai hedefi mini fabrikaların inşası değil, biyolojik fermantasyon ve endüstriyel üretimdir. Tasarlanmış türler, uygun fermantasyon stratejilerinin olmaması nedeniyle gerçek fermantasyon sürecinde iyi performans göstermeyebilir; bu nedenle ortam bileşimi ve hücre dışı koşullar gibi fermantasyon parametrelerinin optimize edilmesi, fermantasyon süreci için çok önemli olan mini fabrikaların verimli bir şekilde çalıştırılması açısından kilit bir faktördür.

Fermantasyon sürecini modellemek kolay değildir çünkü biyoreaktördeki her hücre, metabolik ve sinyal ağlarının bir alt sistemi olarak görülebilir. Fermantasyon problemleri için genellikle üç modelleme yaklaşımı kullanılır: mekanik modelleme, veriye dayalı modelleme ve hibrit modelleme. Mekanistik modelleme yaklaşımları, dikkate değer ve kabul edilmiş denklemleri kullanarak modelleri önceki bilgilerden türetmektedir. Mekanistik modeller, ham verilerden değerli bilgiler çıkarabilir ve altta yatan mekanizmalar hakkında bilgi sağlar. Kinetik modelleme ve kısıtlamaya dayalı modelleme (CBM), mikrobiyal büyüme ve metabolizmayı analiz etmek için iki temel mekanik yaklaşımdır.

Mekanistik modellemenin aksine, veriye dayalı yaklaşımlar, mevcut verileri analiz ederek bir model elde eder. Veri güdümlü modeller, kara kutu modelleri olarak da bilinirler çünkü iç yapılarını ve fenomenlerini göz önünde bulundurmadan temel mekanizmalar hakkında bilgi sağlayamazlar.

Makine öğrenimi (ML), yaygın olarak kullanılan veriye dayalı bir yaklaşımdır. Hücreyi, molekülleri ve organizmayı kapsamlı ve detaylı bir şekilde araştırabilmemizi sağlayan omik teknolojisinin gelişimiyle birlikte, fermantasyon sürecinin modellenmesi için mevcut veri kümeleri hızla artıyor ve akademisyenler, daha derin analiz ve optimizasyon için büyük ölçekli veri kümelerini yorumlamak üzere makine öğrenimini kullanmayı tercih ediyor. Bu koşulların sonucu olarak mekanistik modelleme ve veriye dayalı yaklaşımların entegrasyonunu ifade eden hibrit modelleme ortaya çıkmıştır. Son zamanlarda, hibrit modellerin kapsamlı incelemeleri yayınlandı ve bunların bu alan için umut verici olduğu görüldü.

Mekanistik Modelleme Yöntemleri ve Uygulamaları

Mekanistik modeller, fenomenleri oluşturan mekanizmaların kurucularını (parçalar, aktiviteler vb.) ve bu kurucuların nedensel ilişkilerini, başarılı biçimde açıklayabilen modellerdir. Kinetik modelleme genellikle metabolik davranışın iyi anlaşıldığı fermantasyon problemlerine uygulanır. Kinetik modelleme dışında bir başka mekanistik modelleme türü de kısıtlı modelleme de denilen CBM'dir. CBM, genotipler, fenotipler ve çevresel koşullar arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için sistemlerin davranışını genom çapında inceler.

Kinetik Modellemenin (Kinetic Modelling) Fermantasyon Proseslerinde Uygulanması

Gerçek dünyanın basitleştirilmiş modelleri olan modeller, sistem bileşenlerinin özellikleri hakkındaki bilgilere dayanarak bir sistemin davranışını tahmin etmeye çalışır. Kinetik modelleme, reaksiyon mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasını sağlayan kullanışlı bir araçtır. Kinetik modellerin türetilmesi, esas olarak mikrobiyal büyüme ve metabolik davranışların tanımlandığı ayrıntı düzeyine bağlıdır. Bir biyoreaktördeki fermantasyon süreci, fiziksel ve kimyasal çevresel faktörlerden (sıcaklık, pH, havalandırma ve substrat konsantrasyonu gibi) etkilenen kimyasal bir süreçtir. Substratın ürüne dönüşümü, eşit şekilde dağılmış katalizörler ve kimyasallar içeren bir kutu olarak görülebilen bakteri peletleri tarafından katalize edilir.

Kinetik modeller, makul varsayımlar altında bileşimsel ve yapısal ayrıntıları belirtmeden biyoreaktör dinamikleri hakkında makro bir bakış açısı sağlar. Çeşitli omik tekniklerdeki gelişmelerle birlikte mikrobiyal hücrelerin davranışlarına ilişkin anlayışımızın, yapılandırılmış kinetik modellemenin daha da geliştirilmesini kolaylaştıracağını düşünmek yanlış olmaz.

Kısıtlı Modellemenin (Constraint-Based Modelling) Fermantasyon Proseslerinde Uygulanması

Kısıt tabanlı modelleme, her bir kararın sonucunun minimum ve maksimum limit aralığı ile sınırlandırıldığı, bilimsel olarak kanıtlanmış bir matematiksel yaklaşımdır.

CBM, mikroorganizmaların altta yatan metabolik mekanizmalarını dikkate alan bir diğer önemli mekanik modelleme yöntemidir. CBM, spesifik hedef metabolitlerin dinamik özelliklerini analiz etmek ve daha sonra mikro seviyeden fermantasyon stratejisi optimizasyonu uygulamak için kullanılabilir, bu da optimizasyon hedef tasarımının çeşitliliğini ve uygunluğunu artırabilir.

Veriye Dayalı Modelleme Yöntemleri ve Uygulamaları

Fermentasyon prosesindeki lineer olmayan değişiklikleri daha iyi açıklayabilmek için mekanik modelleri oluşturmada daha fazla parametre kullanılması gerekir. Böyle bir modelleme yapmak her zaman uygulanabilir olmayabilir çünkü parametre belirleme, karmaşık deneyler ve büyük hesaplamalar gerektirir. Neyse ki, bilgisayar teknolojisindeki gelişmeler, bu soruna uygun bir çözüm sağlayabilen veriye dayalı modellemenin ortaya çıkmasını kolaylaştırmıştır. Makine öğrenimi (ML), veri kümelerini analiz etmek ve mevcut veriler arasındaki gizli ilişkileri bulmak için istatistiksel teori gibi matematiksel bilgileri kullanır. Mekanik modellerden farklı olarak makine öğrenimi tarafından oluşturulan veriye dayalı modeller, matematiksel ifadeler üzerine kuruludur ve model parametrelerinin fiziksel, kimyasal veya biyolojik önemi yoktur.

Hibrit Modeller ve Modelleme Yöntemleri

En yoğun şekilde çalışılan model organizmalar için bile kapsamlı mekanik modeller geliştirmek hala iddialı bir hedeftir. Metabolik mekanizmaları açıklamak için CBM modelleri oluşturmak üzere makine öğreniminin güçlü veri işleme ve analiz yeteneklerini kullanmak ideal bir çözümdür, dolayısıyla veriye dayalı ve mekanik modelleri birleştiren hibrit modeller beklenmektedir. Hibrit modeller, CBM kullanılarak oluşturulan mekanik modellerin doğruluğunu, makine öğrenimi kullanılarak oluşturulan veriye dayalı modellerin verimliliği ile birleştirdikleri için çok dikkat çekmiştir. Mikrobiyal metabolizmanın tam olarak anlaşılması ve CBM ve ML yöntemlerinin geliştirilmesi ile metabolik dinamikleri açıklayan daha başarılı mekanik modeller oluşturulabilir [2].



Zehra Soykan

Biyoreaktörlerin Doku

Mühendisliğinde Kullanımı

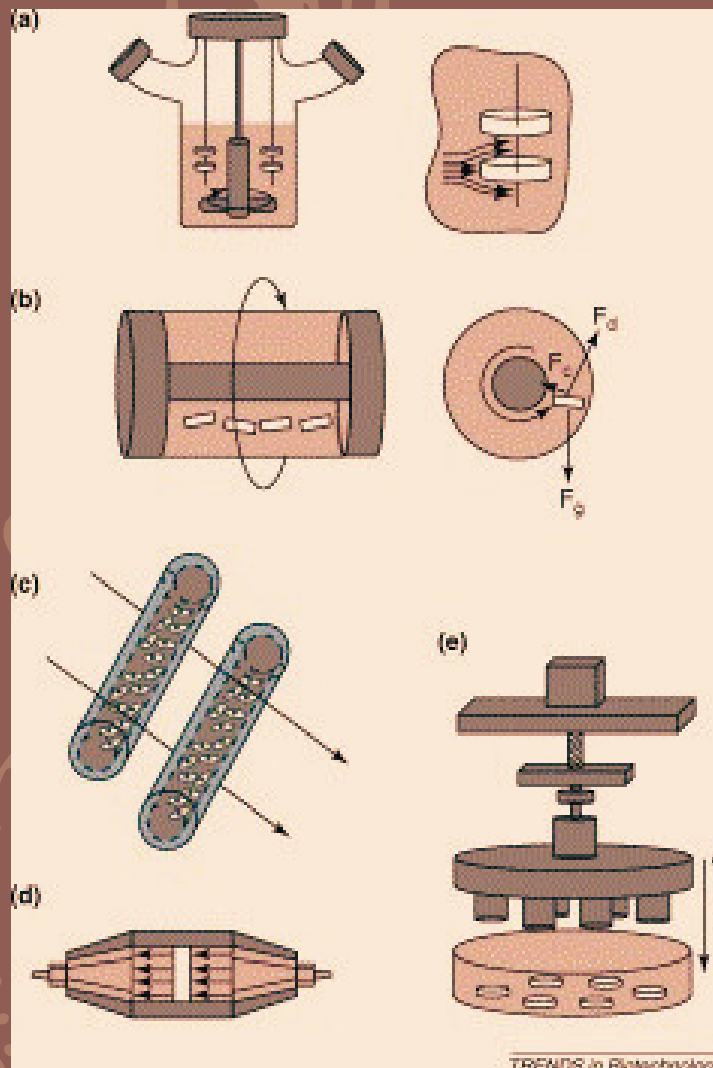
BIYOREAKTÖRLERİN DOKU MÜHENDİSLİĞİNDE KULLANIMI

Biyoreaktörler Doku Mühendisliğinde doku yerine geçen maddelerin büyümesi için in vivo koşulları taklit eden bir in vitro ortam sağlayarak önemli bir rol oynar. Yalnızca büyümeleri için ortam taklit etmekle kalmayıp aynı zamanda dokuların birtakım biyokimyasal işaretlere verdikleri yanıtların çalışmasına imkân verdiklerinden dolayı doku mühendisliğinde önemli bir yere sahiptirler.

Biyoreaktörler, Doku ve Organ Mühendisliğinde doku yapılarının güvenli ve tekrarlanabilir üretimine olanak sağlar.

Biyoreaktörlerin Doku Mühendisliğinde başlıca kullanım alanları:

- Gözenekli iskelelerin hücre tohumlanması
- Elde edilen yapılarda hücrelerin beslenmesi
- Gelişen dokuların mekanik olarak uyarılması



Günümüzde retina, deri, kas, bağ, tendon gibi dokuların Doku Mühendisliğinde çok çeşitli biyoreaktör tipleri geliştirilmiştir.

Doku Mühendisliğinde biyoreaktörlerin kullanımı birçok avantaja sahiptir. Kontrollü ve dinamik bir ortam sağlayarak hücre büyümesini ve doku gelişimini teşvik ederler (Couet ve Mantovani, 2011). Aynı zamanda biyoreaktörler, mühendislik doku işlevselliğini geliştirerek damarlaşma ve besin maddesi tedarikini sağlayabilirler (Mironov ve diğ., 2009). Ek olarak biyoreaktörler, işlevsel bir doku ve organ bağlamında canlı hücrelerin biyokimyasal, genetik ve metabolik aktivitelerini gerçek zamanlı olarak görüntüleme ve analiz etme imkanı sunarlar (Bhatia ve Ingber, 2014).

Sonuç olarak biyoreaktörler, doku yerine geçen maddelerin büyüme ve gelişmesi için kontrollü ve dinamik bir ortam sağlayan önemli araçlardır. Doku fizyolojisini inceleme, yapay doku üretimi ve in vitro doku/hastalık modelleri oluşturma gibi birçok amaca hizmet ederler.

Farklı tipteki biyoreaktörler, dokuların büyüme ve gelişmesini desteklemek için belirli fonksiyonlara sahiptir. Biyoreaktörlerin doku mühendisliğinde kullanımı, mühendislik dokuların işlevselliğini geliştirmek ve doku rejenerasyon süreçlerini inceleme imkanı gibi birçok avantaj sağlar.

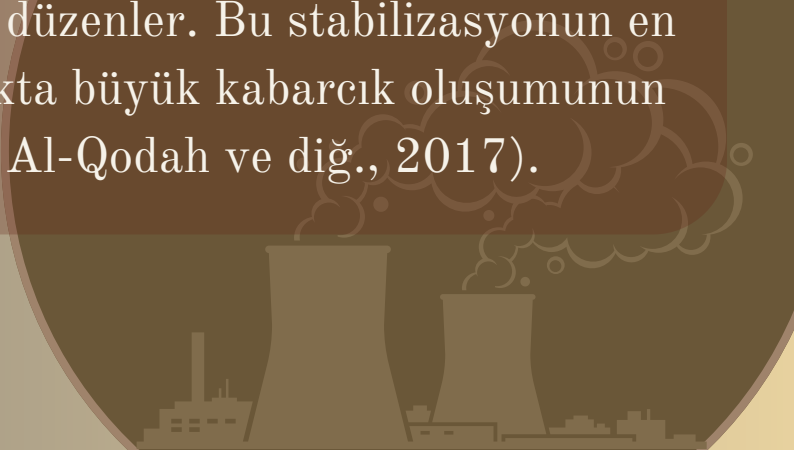
GİZEM SEVİNÇ

İmmobilize Enzim
Biyoreaktörlerinin
Manyetik Alan
Performansı

İmmobilize Enzim Biyoreaktörlerinin Manyetik Alan Performansı

Günümüzde çeşitli kimyasal ve petrokimyasal işlemlerde uygulanmak üzere iki veya üç fazlı akışkan yataklar başarıyla kullanılmaktadır. Ek olarak çok fazlı reaktörler, immobilize enzimlere ve hücreye sahip tüm biyoproseslerde birçok uygulama alanı bulmuştur.

Akışkan yataklı reaktörler, karıştırılmış tank reaktörlerine kıyasla düşük sürtünme kuvvetleri ile karakterize edilir. İyi karıştırma ve izotermal gibi birçok koşulda paketlenmiş yataklara kıyasla daha fazla avantajları bulunmaktadır. Akışkan yataklı reaktörlerde, genellikle yatakta kabarcık birleştirme problemi söz konusudur. Bu problem, kabarcıkların reaktörde kalma sürelerini, bu da farklı fazlar arasındaki zayıf teması ve substrat transfer hızını azaltır. Bu sebeple performans akışkan yataklı reaktörler, birleştirme ve sabit kabarcık boyutlarını korumak için kabarcık oluşumunun önlenmesi göz önünde bulundurularak geliştirilmelidir. Bu gelişim, kolonda statik bir karıştırıcı kullanılarak veya yatağı stabilize etmek için bir manyetik alan uygulanarak elde edilebilir. Yapılan deneylerde, bir yatak manyetit parçacıklar üzerindeki manyetik alanın, indüklenen manyetik kuvvetler nedeniyle onları stabilize ettiği ve hareketlerini baskıladığı gösterilmiştir. Bu kuvvetler manyetit parçacıkları manyetik alan çizgileri boyunca düzenler. Bu stabilizasyonun en önemli sonuçlarından biri, yatakta büyük kabarcık oluşumunun baskılanmasıdır (Zakaria Al-Qodah ve diğ., 2017).



İmmobilize Enzim Biyoreaktörlerinin Manyetik Alan Performansı

Kirko ve Filippov isimli bilim insanları, bir manyetit parçacık yatağına manyetik alanın uygulandığı ilk katkıyı bildirdi. Statik bir demir tozu yatağına sabit bir eksenel manyetik alan uyguladılar ve su akışını artırdıktan sonra yatak davranışını akışkanlaştırıcı bir ortam olarak tanımladılar. Sıvı hızını belli bir değere kadar artırırken yatağın sabit kaldığına dikkat çektiler. Bu hızın ötesinde, yatak homojen bir genişleme süreci başlattı ve bu durumu “sözde polimerize” olarak adlandırdılar. Nekrasov ve Chekin, yatay bir manyetik alanın etkisi altında gaz akışkanlaştırılmış bir yatağın performansını tanımladı. Daha sonra Rosensweig, Burns ve Graves akışkan bir yatağa manyetik alan uygulamasının, yatak davranışında paketlenmiş ve akışkan yataklı reaktörün özelliklerinin en iyisini içeren benzersiz iyileştirmelere neden olduğunu bildirdi (Zakaria Al-Qodah ve diğ., 2017).

Bu önemli bulgulardan sonra manyetik stabilizasyonun prensibini ve uygulamalarını farklı işlem türlerini gerçekleştirmek için olası yeni bir yaklaşım olarak tanımlayan yüzlerce makale yayımlandı. Manyetik stabilizasyonun prensibinin biyoproseslerdeki bu uygulamalar arasında manyetik ayırma, enzimlerin ve hücrelerin filtrasyonu, hareketsiz enzim ve hücre reaktörleri, bitki hücre kültürü, hücre süspansiyonu işleme, afinite kromatografisi, protein geri kazanımı ve adsorpsiyon bulunur (Zakaria Al-Qodah ve diğ., 2017).

STABİLİZE AKIŞKAN YATAKLARDA MANYETİK OLARAK ÖNEMLİ HİDRODİNAMİK PARAMETRELER

Stabilize Akışkan Yataklarda Manyetik Olarak Önemli Hidrodinamik Parametreler

Manyetik olarak stabilize edilmiş bu akışkan yataklı reaktörlerde, geleneksel akışkan sistemlerde yaşanmayan yatak davranışına kısıtlamalar getirilir. Manyetik alan kuvvetleri, yatak yapısında ve akış rejimlerinde değişikliklere neden olur. Güçlü kesme kuvvetlerinin olmaması ve nispeten düşük basınç ile jöle benzeri yapı da dahil olmak üzere stabilize yatağın iyileştirilmiş davranışı, yatağı enzimler ve hücreler gibi hassas biyokatalist için konakçı bir ortam haline getirir (Zakaria Al-Qodah ve diğ., 2017).

Faz diyagramı genellikle, maddenin geçiş hızlarının değişimini, manyetik alan yoğunluklarının çeşitli değerlerinde sıvı akış hızının bir fonksiyonu olarak tanımlar. Faz diyagramı değerlerine bağlı olarak uygulanan manyetik alan şiddeti ve akışkan hızı sonraki üç rejimden oluşur. Bunlar sırasıyla ilk paketlenmiş yatak, sabit genişletilmiş yatak ve akışkan yataktır. Paketlenmiş yatak arasındaki sınır yatak ve stabilize yatağa "genişleme" denir. Yani geleneksel akışkan yataktaki minimum akışkanlaşma hızına karşılık gelir. Öte yandan stabilize yatak ile stabilize yatak arasındaki sınırların akışkan yatağa minimum akışkanlaşma hızına "Umf" denir ve alan yoğunluğundan güçlü bir şekilde etkilenen Umf'nin değeri 4'e ulaşabilir (Zakaria Al-Qodah ve diğ., 2017).

Manyetik olarak stabilize edilmiş akışkan yataktaki bir diğer önemli parametre ise yatak genişleme davranışdır. Bu ilk genişleme, uygulanan manyetik alan değeriyle orantılıdır. Ue'nin ötesinde yatak düzenli genişlemeye başlar. Bu düzenli genişleme işlemi, yatak gözenekliliğinin maksimum değerine ulaştığı Umf'ye ulaşana kadar devam eder. Umf'nin ötesinde yatak genişletme davranışı, geleneksel akışkan yataklara göre önemli bir farklılık göstermez. Yatak genişlemesi veya yatak gözenekliliği, çok fazlı reaktörlerin önemli bir özelliğidir. Gaz ve sıvı tutulmasını ve faz arasındaki kütle transferini etkiler. Manyetik olarak stabilize edilmiş diğer hidrodinamik özellikler -basınç düşüşü ve eksenel dağılım- bir dereceye kadar geleneksel akışkan yataklarda bulunanlara benzerdir. Bununla birlikte, manyetik olarak stabilize edilmiş akışkan yataktaki basınç düşüşü, yatağın genişlemeye başladığı Ue ve Umf'den sonra sabit hale gelir (Zakaria Al-Qodah ve diğ., 2017).

İMMOBİLİZE ENZİM BİYOREAKTÖRLERİNİN MANYETİK ALAN PERFORMANSI

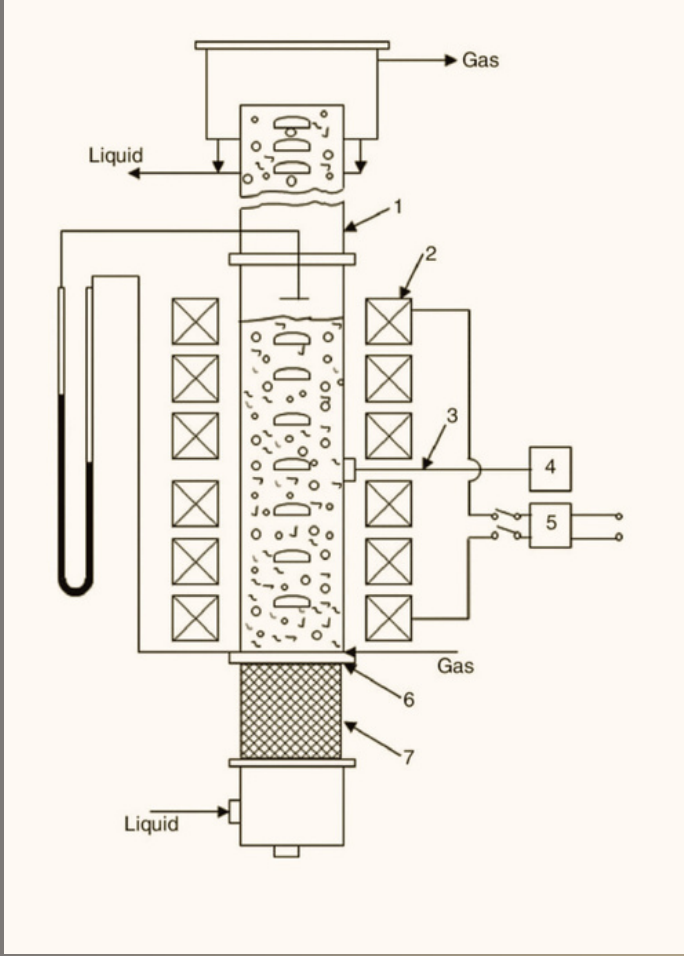
• 1970'li yıllarda yapılan araştırmalar

Manyetik olarak stabilize edilmiş akışkan yataklı reaktörde immobilize enzimleri kullanmaya yönelik ilk girişim Gellf ve Boudrant tarafından gerçekleştirildi. Çapraz bağlama yöntemi etkin olmayan bir sistemde, manyetik bir taşıyıcı üzerinde immobilize edilmiş enzimlere protein uyguladılar. Hareketsiz gözenekli manyetik taşıyıcılar, etrafında dairesel mıknatıs bulunan bir sütuna dolduruldu. Akış hızına ek olarak ürün ve substrat konsantrasyonunu ölçtüler. Cihazın, kolon içindeki ince manyetit parçacıkların, yüksek sıvı akış hızlarında tutulmasında verimli olduğunu ve dönüşüm oranının küçük akış hızları için yüksek ve %100'e yakın kaldığını bildirdiler. Ek olarak substrat akış hızı veya yatak yüksekliği arttıkça dönüşüm oranının azaldığını buldular. Unutulmamalıdır ki yazarlar bu ön çalışmada, substrat dönüşümü ile uygulanan manyetik alan yoğunluğu arasında doğrudan bir ilişkiden bahsetmedi (Zakaria Al-Qodah ve diğ., 2017).

• 1980'li yıllarda yapılan araştırmalar

Sada ve iş arkadaşları sonraki beş makaleyi, kütleli artırmak için manyetik alanın kullanımını göstermek adına yayınladılar. Sada ve meslektaşları, dönen bir manyetik alanın etkisi altında hareketsiz bir enzim reaktörünün davranışı hakkında ön sonuçlar bildirdi. Boncuklar, çapraz bağlı poliakrilamid içinde üreaz ile birlikte hapsedilen manyetikten hazırlandı. Bu boncuklar, ikisi yukarıda ve ikisi aşağıda olmak üzere dört elektromıknatıs arasında düzenlenmiş reaktörle beslendi. Mıknatıslar alternatif olarak önceden belirlenmiş zaman aralıklarında açıldı. Bu eylemde, kolonun içindeki boncuklar sanki mekanik bir karıştırıcıymış gibi karıştırmaya yardımcı oldu. Araştırmacılar boncukların yıpranmasının çarpışmalardan kaynaklandığını belirtti. karıştırıcı bıçaklarından kaçınıldı ve sıvı fazın azaltılması sağlandı. Sonraki katkılarda üreazı hareketsiz hale getirdiler ve manyetik boncukları, üzerinde glukoz oksidaz ve iki elektromıknatıs bobin ile çevrili bir toplu sütuna koydular

İmmobilize Enzim Biyoreaktörlerinin Manyetik Alan Performansı



Çalışmalarının ilk amacı, genellikle boncukların yıpranmasına neden olan mekanik karıştırıcıların kullanılmasından kaçınırken kuvvetli bir karıştırmaya neden olmaktı. İkinci amaç, sıvı faz kütle transfer direncini azaltmak için boncuk hareketlerini artırmaktı.

İki bobini açıp kapatarak boncukların yukarı ve aşağı hareket ederek sıvı faz direncinin kütle transferine karışmasına ve azalmasına neden olduğunu bildirdiler. Bu, sabit yatakta görülenden daha yüksek dönüşüm oranlarına yol açtı.

Ek olarak Sada ve arkadaşları manyetik alanın, manyetik boncukların yıkanmadan 24 cm/dk'ya kadar yüksek akış hızı değerlerinde çalışmasına izin verdiğini bildirdi. Ek olarak bu reaktörler, paketlenmiş yataklı reaktörlere kıyasla gelişmiş veya benzer substrat dönüşümü göstermiştir. Bununla birlikte bu reaktörler yüksek alan yoğunluklarında boncuk toplanma sorunu yaratabilirdi. Bu nedenle şunları önerdiler; düşük yoğunluklarda çalışma ve malzemelerin kullanılması ve düşük artırımlı malzeme kullanılması. Bu çalışma, gaz-sıvı ve sıvı-katı arayüzleri arasındaki kütle transferini iyileştirmek için kullanıldı. Son olarak Sada ve arkadaşları, manyetik olarak karıştırılmış akışkan yataklı reaktörlerinin performansını araştırdı. Deney düzenekinde buna benzer iki elektromanyetik bobin kullanıldı. Çalışma sırasında üst bobin her zaman açıkken alt bobin periyodik olarak açılıp kapandı. Kolondaki manyetik akı yoğunluğundaki dik değişimin bir sonucu olarak çıkış, boncuklar sütununun içinde tutuldu. Araştırmacılar bu reaktörün yüksek sıvı veya gaz akış hızlarında üç fazlı enzim reaksiyonları barındırmak için kullanılabileceği ve manyetik içerenlerin yıkanamayacağı yorumunda bulundu (Zakaria Al-Qodah ve diğ., 2017).

İmmobilize Enzim Biyoreaktörlerinin Manyetik Alan Performansı

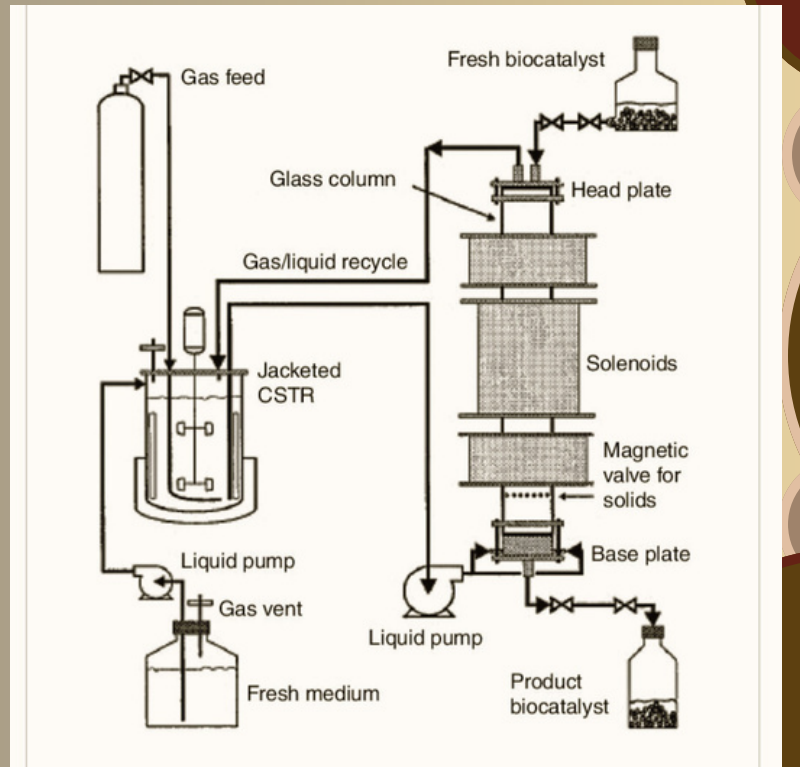
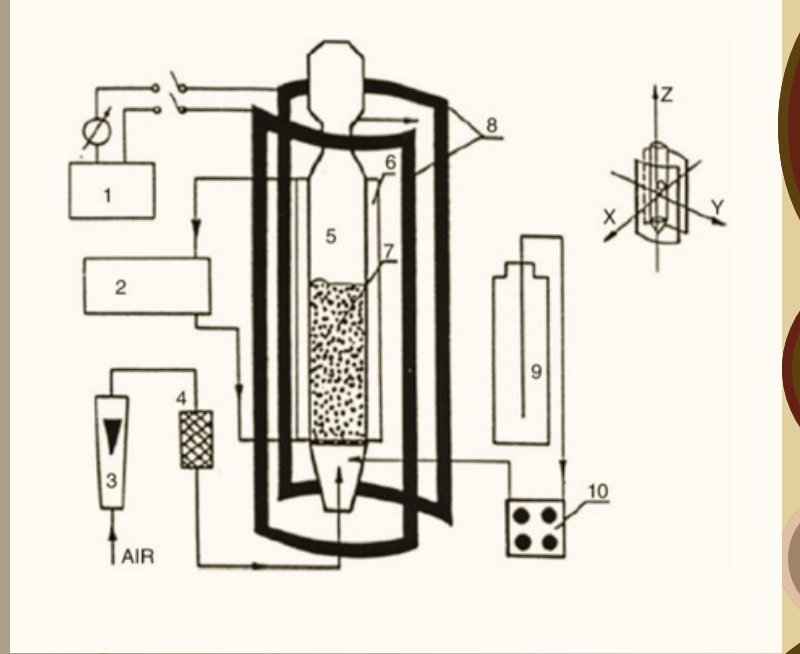
- 1990'lı yıllarda yapılan araştırmalar

Moffat ve arkadaşları

maltodekstrinin performansını tanımlamak için sistematik bir performans sergiledi. Manyetik olarak stabilize edilmiş akışkan yatakta k-karragenan/manyetit boncuklarında glukoamilazı hareketsiz hale getirdiler.

Emülsiyon, polimerizasyon tekniği ile hazırlandı. Boncuklar 1060 kg/m³ yoğunluğa ve 0,37–0,92 mm çapa sahipti. Bu deneylerde, mıknatıslanmanın ilk modu takip edildi (Bu modda, manyetik alan yoğunluğunun belirli bir değeri uygulanır, sıvı veya gaz akışına başlamadan önce kademeli bir artış izlenir). Substrat maltodekstrin ile %3 ila %3,5 arasında değişen konsantrasyonlar ile toplu ve sürekli deneyler yapıldı.

Sonuçların bir kısmı, 10 mT'lik zayıf manyetik alanda, %3 w/v konsantrasyonlu maltodekstrinin, substrat hidrolizi üzerinde hiçbir etkisi olmadığını gösterdi (Zakaria Al-Qodah ve diğ., 2017).



- 2000’li yıllarda yapılan araştırmalar

Bahar ve Çelebi, *Aspergillus niger*'den elde edilen termofilik glukoamilazın üzerine hareketsiz hale getirilmesi için aktif gruplara sahip manyetik polistiren boncuk parçacıkları hazırlayıp kullandılar. Eksenel homojen bir manyetik alanın aktiviteleri üzerindeki etkisini incelemek için bu boncukları bir MSFB’de (Magnetically Stabilized Fluidized Bed) kullandılar. Deneysel aparat, çok benzer manyetik alanın immobilize edilmiş glukoamilazın aktivitesi üzerindeki etkisi iki substrat çözeltisi akış hızında incelenmiştir.

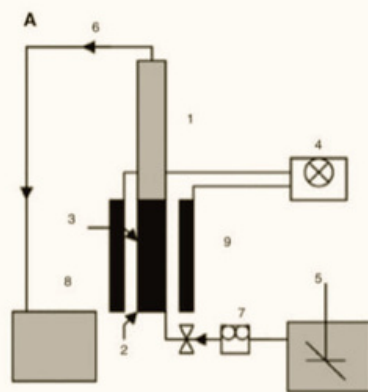
Demirel ve Mutlu, Pectinex Ultra SP-L immobilize enzimini bir MSFB’de duolite polistiren manyetik boncuklar halinde kullandılar. Reaktör, bakır telden yapılmış bir bobinin merkezine yerleştirilmiş kılıflı bir cam tüpten oluşuyordu. Üretilen bu eksenel alan, parçacıkların reaktörden yıkanmasını önlemek için kullanıldı. Demirel ve Mutlu, hareketsiz kalan parçacıkların maksimum aktiviteye sahip olduğunu bildirdi. Ek olarak substrat akış hızının, bağıl enzimatik aktivite üzerine etkisini inceleyip bağıl enzim aktivitesinin azaldığını bulmuşlardır.

Bayramoğlu ve Arıca, yaban turpu peroksidazını (HRP) glisidil metakrilat ko-metil metakrilat manyetik polimer üzerinde kovalent bağ ile immobilize ettiler. Deney süresinde akış hızı arttıkça bozunma oranlarının %100'den %51'e düştüğü gözlemlendi. Bu sonuçlarla Bayramoğlu ve Arıca, fenolün enzim ile substrat arasındaki temas süresi azaldığından reaktörde kalma süresi azalırsa bozunma hızının azalacağı sonucuna vardılar. Bayramoğlu ve Arıca'nın sonuçları,

MSFB'nin fenolik bileşiklerin enzimatik parçalanması için uygulanmasını doğrulamaktadır ve sulu çözeltiler için umut verici bir süreçtir. Ama unutmamak gerekir ki Bayramoğlu'nun ve Arıca'nın çalışmalarında, manyetik alan uygulanmış olmasına rağmen fenol biyodegradasyonu üzerine manyetik alanın doğrudan etkisini gösterilmemiştir (Zakaria Al-Qodah ve diğ., 2017).

- 2010'lu yıllarda yapılan araştırmalar

Yang ve arkadaşları birlikte immobilize kullanımını araştırdı. Gama Ferrik oksit tozlarında g-Fe₂O₃ içeren glukozamilaz ve α-amilaz enzimlerine, kitosan boncukları ile manyetik alan uyguladılar. Manyetik sistem, tek bir (60Hz) AC veya DC veya üç fazlı AC manyetik alan oluşturmak için 16 mm eşit aralıklarla yerleştirilmiş iki veya altı Helmholtz bobininden oluşuyordu. Her deneyde, 50 mg immobilize enzim manyetik kitosan boncukları 1 ml nişasta solüsyonu içeren 1,5 ml'lik bir tüpe dolduruldu. Daha sonra tüp, manyetik parçacıklarda kuvvetli bir şekilde karışmaya neden olmak için bir dış manyetik alan oluşturan iki manyetik bobin arasına yerleştirildi. Yang ve arkadaşlarının yaptığı deneyde, g-Fe₂O₃ boncukları tek fazda yuvarlanmaya veya üç fazlı alternatif bir alanda şiddetli karıştırmaya neden olan manyetik özelliklerini sağladı. Bu hareket, genel reaksiyon hızını arttırdı.



Wang ve arkadaşları mezogözenekli silika ve manyetik nanopartiküller üzerinde hareketsizleştirilmiş bir lakkaz ile fenol bozunması gerçekleştirdi. Bu deney, sürekli olarak koklaşan atık su fenollerini parçalamak için tasarlanmıştı. Kullanılan bakır tel bobinler, yataktan manyetit parçacıkların yıkanmasını önlemek için 20 G'lik tekdüze bir eksenel manyetik alan üretecek biçimde tasarlandı. MSFB, manyetik olarak hareketsizleştirilmiş lakkaz partiküllerini ve fenolü stabilize etti ve atık su, akış hızı ile yatağa pompalandı. Wang ve arkadaşları immobilize lakkaz oranı bildirilenden iki kat daha fazla olmasından dolayı fenol bozunmasının olduğunu bildirdi. Ek olarak immobilize lakkazın maksimum bozunma oranının %71,3'ünü takip eden 10 dakika sonra koruduğunu bildirdiler. MSFB'nin, geliştirilmiş bir kütleye yol açan iyi karıştırmanın bir sonucu olarak sürekli fenol bozunma sürecini geliştirdiği yorumunda bulunulmuştur (Zakaria Al-Qodah ve diğ., 2017).

Bu araştırma alanının, araştırmacıların yayınlanan sonuçlardan yararlanmaları için hala çok büyük bir fırsata sahip olduğu açıktır. Bu tarz reaktörlerin tasarımı, modellenmesi ve büyütülmesi ile ilgili yeni fikirler geliştirme, gelecekteki çalışmaların alanlarında manyetik alan uygulamasının uygulayabilme, sistematik enine ve yatay alan yönelimi arasında karşılaştırma konusunda hala çalışmalar sürdürülmektedir. Ek olarak termofilik mikroorganizmalar kullanılarak bazı araştırmalar yapılabilir ve bu da bir manyetik alanın mikroorganizmalar üzerindeki etkisini gözlemlemeye olanak tanıyabilir (Zakaria Al-Qodah ve diğ., 2017).



RÖPORTAJ:

BİYOREAKTÖR VE UYGULAMALARI

**Prof. Dr.
Gaye ÖNGEN ÖZGEN**

“

Biyoproses alanda çalışmaları bulunan Ege Üniversitesi Biyomühendislik Bölümünün değerli hocalarından olan Sayın Prof. Dr. Gaye ÖNGEN ÖZGEN, “Biyoreaktör ve Uygulamaları” konusu ile ilgili değerli görüşlerini öğrencileri ile paylaştı.

”

Reaktör nedir? Reaktör tipleriyle ilgili bilgi verebilir misiniz?

“Biyoreaktörler retici olarak kullandığınız kaynağa bağlı olarak mikrobiyal üretim, bitki ve hayvan hücresi üretimi için farklı konformasyonlarda üretilirler. En yaygın üretilen biyoreaktörler karıştırmalı tank tipi olanlardır. Farklı ölçeklerde çoğunlukla paslanmaz elik kullanılarak üretilirler. Biyoreaktörlerin karıştırma sistemleri üretim için seçilen üretici kaynağın kayma gerilimine olan hassasiyeti dikkate alınarak tasarlanır. Mikrobiyal üretimlerde nispeten kayma gerilimine dayanıklı organizmalarla alışabilmeyoruz. Üretici kaynak bitki hücresi ya da hayvan hücresi olduğunda ise karıştırma modelleri, karıştırıcı tipleri veya rejimleri değişiklik gösterebiliyor. Dolayısıyla biyoreaktör satın alırken üretici kaynağın ne olduğu ve hangi koşulları sağlamanız gerektiği önceden bilinmelidir. Biyoreaktörlerin dizaynında ısı transferi, kütle transferi ve akışkanlar mekaniği ilkeleri dikkate alınmaktadır. Sıcaklık değişimlerinin kontrol altında tutulabilmesi için biyoreaktörün ceket, serpantin sistemlerine sahip olması gerekir. Biyoreaktörde sıcaklık değeri proses kontrol sistemi ile kontrol edilen ısıl ölçerler ile takip edilir aynı durum oksijen transferinin oksijen elektrodu ile takip edilmesinde de geçerlidir. “

Biyoreaktörlerde ölçek büyüdüğünde sadece ceketten ısı transferini gerçekleştirmeye çalışmak sorun yaratabilir. Bu durumda ilave olarak serpantinlerden yararlanılmaktadır. Biyoreaktörleri seçiminde hangi üretici kaynağın kullanıldığının ve üretim koşullarının uygun olduğunun ve organizmaların hangi basınca dayanabildiğini belirlemek önemlidir.”

Siz hangi alanlarda biyoreaktör kullanıyorsunuz?

Biyomühendislik alanında biyoreaktörler nerelerde kullanılıyor?

“Laboratuvar ölçekli biyoreaktörlere geçmeden önce yine laboratuvar ölçeğinde statik ya da çalkalamalı kültür tekniği kullanılarak optimizasyon çalışmaları gerçekleştirilir. Bu aşamada suş belirlemek ve seçmek son derece önemlidir. Üretici kaynağınız iyi bir üretici kaynağınız olmadıkça mükemmel bir üretim altyapınız olsa bile sizi iyi bir yere ulaştırmaz. Her ikisi de olmalıdır. Üretici kaynakların nasıl temin edildiğinden bahsedecek olursak ilgili kültür koleksiyonlarından bedeli ödenmek kaydıyla satın alınabilir, firma tarafından araştırma geliştirme laboratuvarlarında uzman ekip ile çalışması ile ticari amaçlı üretimlerde kullanılamak üzere üretici kaynak geliştirilebilir. Günümüzde genetik dizileme üzerinden de tarama yapılabiliyor ve laboratuvarlarda küçük ölçekte üretimler gerçekleştiriliyor. Elde edilen sonuçlar değerlendirilerek üretici kaynağa karar veriliyor. Aslında bu aşama üretim başarısı için en kritik basamaktır. İyi bir üretici kaynağınız yoksa ticari başarıdan bahsetmek mümkün değildir. Üretici kaynak doğal suş yada rekombinant suş olabilir. Üretici kaynak belirlendikten sonra belirlendikten sonra optimizasyon çalışmaları yapılmalıdır. Bunun için organizmanın , oksijen ihtiyacı varsa çalkalamalı kültür tekniği kullanılabilir. Sabit bir sıcaklıkta statik kültürle veya katı kültürle çalışılabilir. Sanayide çoğu kez derin kültür uygulamaları ile üretimler gerçekleştirilir. Üretim ortamı optimizasyonunun önemli noktaları; sıcaklık, pH, ürünün üreme eğrisinin hangi periyodunda ve ne kadar sürede üretildiğinin tespit edilmesidir. Biyoreaktör kullanırken dikkat edilmesi gereken diğer konu da aşamalı olarak ölçek büyütmektir. Laboratuvar ölçeklerinde 2 litre, 15 litre, 30 litre ölçeklendirme yaparsınız sonra pilot ölçekte biyoreaktörlere 100 litreye çıkarsınız. Bir anda 2 litreden 100 litreye çıkamazsınız, basamak basamak uygulamanız gerekir. Sektörde aşı tankları adı altında üniteler bulunuyor.

Aşı tankları üretimin gerçekleştirildiği üretim biyorektörlerine aseptik olarak bağlantılıdır. Üretim sonlandırıldığına ise biyoreaktör ceket veya serpantin sisteminde soğutma suyu kullanmak suretiyle biyoreaktörde hızla soğutma işlemi gerçekleştirilir. Bir sonraki basamak katı-sıvı ayırma ayırımıdır. Soğutmanın amacı da metabolizmanın yavaşlatılması ve üretilen ürünün korunmasıdır. Rekombinant bir organizmadan değil de doğal kaynak kültürden üretim gerçekleştiriliyorsa da aynı protokol kullanılır.



Ege Üniversitesi Biyomühendislik Bölümü laboratuvarlarında üretime başlanmış, tamamlanmış ve sanayileşmiş bir ürün var mıdır? Sanayi ile ortak ne gibi çalışmalar yapılıyor?

“Türkiye’de biyoteknoloji alanındaki yatırımlar ve çalışmalar son zamanlarda artmaya başlamıştır. Gıda sektöründe fermantasyon üniteleri bulunduran maya ve bira fabrikaları gibi büyük hacimli üretim yapan kuruluşlar bulunmaktadır. Türkiye’de enzim üretimi henüz tam olarak başlamış değildir. Bazı küçük ölçekli ve kısmen orta ölçekli birkaç firma bulunmaktadır. Öncelikle Türkiye’ye bir teşvik olması ve yatırım anlaşmaları sağlanması gerekiyor. Çünkü bunlar çok maliyetli yatırımlar. Yurt dışından satın almalarda, Çin biyoteknoloji ürünlerini ucuza mal edebilen bir ülke, Avrupa ülkelerinde önemli enzim üreticileri bulunuyor. Onların deneyimleri, pazardaki rekabet gücümüzü zayıflatıyor. Sadece üretimi değil rekabet koşulları da mutlaka bir mühendis olarak birlikte değerlendirmemiz önemli”

Biyoreaktör alanındaki teknolojik gelişmeler nelerdir?

“Bu konuda, üretilen ürünün sahip olduğu mali değeri ve üretici kaynağın üretim koşullarına olan duyarlılığı büyük önem taşıyor. Üretici kaynağın mikrobiyal, bitki ve hayvan hücre kültürü olması kullanılacak olan biyoreaktör tipini seçimi üzerinde etkilidir. Özellikle hayvan hücresi üretimi gerçekleştirilen biyoreaktörlerde tek kullanımlık olarak tasarlanmış biyoreaktör mevcuttur.

Bitki veya hayvan hücresi üretimi yapılan biyoreaktörde çalışma süreniz çok uzundur, üretim ortamı maliyetlidir, hem de çalışan kişilerin mesleki tecrübeleri önemlidir. Üretimin gerçekleştirildiği alanda özel güvenlik önlemleri alınmaktadır.

Biyolojik savaş ajanı üretimi yasaktır, bu veya diğer toksik etkisi yüksek olan ürünlerin üretimi için önce izin almalısınız. Mesela botulinum toksini üretmek isterseniz önce hukuken üretim izni almalısınız çünkü bu madde gıda zehirlenmesinde ölümcül bir etki yaratır ve ayrıca botoks uygulamasında kullanılır. Bu yüzden yasalar çerçevesinde hangi izinlerin alınıp alınamayacağı bilgisinin takip edilmesi gerekiyor. Ama buna rağmen mikrobiyal üretim daha avantajlı diyebilirim çünkü organizmaların rekabetçi olması, hızlı olması, ortama hakim olduktan sonra kontaminasyon risklerinin az olması bunu doğruluyor. Dikkat edilmesi gereken nokta, bir mikrobiyal üretim yapan fermentörün zarar görmesi maliyetinin yüksek olacağı anlamına geliyor. Ayrıca üretim ortamında üretilecek olan moleküllerin de mali değeri çok yüksektir.”

Biyoproses alanında çalışmak isteyen biyomühendislik öğrencilerine neler tavsiye edersiniz?

“Genç biyomühendislerin teknopark şirketlerinde çalışarak deneyim kazanmasını, piyasa koşullarını öğrenmesini önemli buluyorum. İleride kendi şirketlerini kurmaları yatırımcı yada devlet desteği alarak yola çıkmaları da mümkün. Ayrıca sektördeki rekabet çok fazla ve güçlü, bunun da bilincinde olmalıdırlar

BIOPAPER SOSYAL

BIOHACKERS

IMDB: 6.8/10

TÜR: BİLİM KURGU, DRAM



BIOHACKERS: Bilimin Sınırlarını Aşan Bir Macera!

Netflix'in 2020'de izleyiciyle buluşturduğu BIOHACKERS dizisi, Almanya'nın en prestijli üniversitelerinden birine adım atan genç tıp öğrencisi Mia'nın, aile trajedisinin ardındaki komployu çözmek için biyolojik hackleme yöntemlerini kullanmasını konu alıyor. Luna Wedler, Jessica Schwarz ve Benno Fürmann'ın muazzam performanslarıyla süslenen bu göz alıcı serüven, sizi gerçek dünyanın sınırlarını aşan bir bilim macerasına davet ediyor!

Ditter'ın yarattığı bu dizi, bilim kurgu fanatiklerini ekrana kilitleyen, aynı zamanda da biyolojik hacklemenin etik çıkmazları, insan doğası ve teknolojinin sınırları gibi derin konuları sorgulayan bir başyapıt. Fazla laf kalabalığı yapmadan direkt hedefine ulaşan dizi, sizi ekrana çivileyen bir gizemle dolu.

Altı nefes kesici bölümle başlayan ilk sezon, sekiz bölümle doruk noktasına ulaşan ikinci sezonla izleyicisini şaşırtmaya devam ediyor.

Üçüncü sezon belirsizliğinde bekleyen hayranları, gelecekte ne tür sürprizlere hazırlıklı olmalı?

Bilim kurgu ve dramın muhteşem bir dansı olarak karşımıza çıkan dizi, sizi sıradışı bir dünya turuna çıkaracak ve düşünce sınırlarınızı zorlayacak!

KAYNAKLAR

Biyoreaktör Nedir Ve Fermantasyon Süreçleri

- 1- Lidén, G. Biyoreaktörü anlamak. Bioprocess Biosyst Eng 24 , 273-279 (2002).
- 2- Du, Y. H., Wang, M. Y., Yang, L. H., Tong, L. L., Guo, D. S., & Ji, X. J. (2022). Optimization and Scale-Up of Fermentation Processes Driven by Models. Bioengineering, 9(9), 473.



Biyoreaktörlerin Doku Mühendisliğinde Kullanımı

- Pörtner, R., Nagel-Heyer, S., Goepfert, C., Adamietz, P., & Meenen, N. M. (2005). Bioreactor design for tissue engineering. Journal of bioscience and bioengineering, 100(3), 235-245.
- Zhao, J., Griffin, M., Cai, J., Li, S., Bulter, P. E., & Kalaskar, D. M. (2016). Bioreactors for tissue engineering: An update. Biochemical Engineering Journal, 109, 268-281.
- Martin, I., Wendt, D., & Heberer, M. (2004). The role of bioreactors in tissue engineering. TRENDS in Biotechnology, 22(2), 80-86.
- Chen, H. C., & Hu, Y. C. (2006). Bioreactors for tissue engineering. Biotechnology letters, 28(18), 1415-1423

İmmobilize Enzim Biyoreaktörlerinin Manyetik Alan Performansı

- 1- Lidén, G. Biyoreaktörü anlamak. Bioprocess Biosyst Eng 24 , 273-279 (2002).
- 2- Du, Y. H., Wang, M. Y., Yang, L. H., Tong, L. L., Guo, D. S., & Ji, X. J. (2022). Optimization and Scale-Up of Fermentation Processes Driven by Models. Bioengineering, 9(9), 473.



3D Baskı Teknolojisiyle ilk Biyoreaktör

- 1ALL3DP. 3D Printing in The Pompidou, Explore World's First 3D Printed Bio-Reactor at Centre Pompidou. W.Hannah. 2019.