مقدمة في
هندسة العمليات الحيوية

تأليـــــف

د. وحيد عطية المصري

أستاذ الهندسة الكيميائية المشارك

جامعة الملك سعود

د. أحمد أبا سعيد الحاج

أستاذ الهندسة الكيميائية

جامعة الملك سعود

النشر العلمي والمطابع - جامعة الملك سعود

ص.ب ٦٨٩٥٣ - الرياض ١١٥٣٧ - المملكة العربية السعودية

ح جامعة الملك سعود (١٤٢٥هـ/٢٠٠٤م)

فهرسة مكتبة الملك فهد الوطنية أثناء النشر

المصري، وحيد عطية

مقدمة في هندسة العمليات الحيوية./ وحيد عطية المصري؛ أحمد أبا سعيد الحاج. — الرياض، ١٤٢٥هـ.

٢٥٤ ص؛ ١٧ سم × ٢٤سم

ردمك: ٣-٧٣٩-٣٧-٩٩٦٠

١- الهندسة الحيوية أ- الحاج، أحمد أبا سعيد (مؤلف) ب- العنوان

ديوي٦٦٠,٦٥ ١٤٢٥/٣٩١٦

رقم الإيداع: ١٤٢٥/٣٩١٦

ردمك: ٣-٧٣٩-٣٧-٩٩٦٠

حكمت هذا الكتاب لجنة متخصصة، شكلها المجلس العلمي بالجامعة، وبعد اطلاع المجلس على تقارير المحكمين، وافق على نشره في اجتماعه الثامن للعام الدراسي ١٤٢٤ /١٤٢٥هـ المعقود في تاريخ ١٠/٢٧ /١٤٢٤هـ الموافق ١٢/٢١/ ٢٠٠٣م.

النشر العلمي والمطابع ١٤٢٥هـ

تمهيد

أثارت التطورات المفيدة في علم الأحياء الجزيئية والهندسة الوراثية اهتماماً عالمياً واسعاً في التقنيات الحيوية ؛ فمثلاً : القدرة على معالجة الحمض النووي (DNA) غيرت نظرتنا إلى الطب والزراعة وإدارة البيئة. كما أن الاكتشافات القيّمة في طريقة التعبير الجيني وهندسة البروتينات وانصهار الخلية بدأت تتبلور عن طريق الصناعات التقنية الحيوية إلى منتجات وخدمات جديدة.

تتكوّن التقنية الحيوية (Biotechnology) من كلمتين هما "التقنية technology" وهي حل المسائل أو عمل منتجات مفيدة وكلمة "الحيوية bio" ويقصد بها استخدام العمليات الحيوية. لقد استخدم الإنسان الكائنات الحية الدقيقة (من غير قصد) منذ ٦٠٠٠ عام في إنتاج الخبز والجبن ولحفظ منتجات الألبان والمحاصيل الزراعية. إلا أن الاستخدام المقصود للطرق الحيوية بدأ خلال الستينات والسبعينات من القرن التاسع عشر الميلادي عندما أمكن استخدام أصغر الأجزاء الحية كالخلايا والجزيئات بالإضافة إلى كامل الكائن الحي الدقيق. من أشهر الأجزاء الحية التي تستخدم بكثرة الأحماض النووية مثل الدي إن آى (DNA) والبروتينات. وعليه فالتعريف الحديث للتقنيات الحيوية هو استخدام العمليات الخلوية والجزيئية لحل المشاكل وعمل منتجات مفيدة. وتعتبر تقنية الأجسام المضادة المتشابهة (Monoclonal

Antibody Technology) من التقنيات الحيوية الحديثة حيث يستخدم نوع من خلايا نظام المناعة لعمل بروتينات تدعى المضادات الحيوية. إن تخصص (Specificity) المضادات الحيوية يجعلها وسائل جيدة لمعرفة المواد التي توجد بكميات قليلة وقياسها بدقة فائقة. من الأمثلة على هذه التقنية : استخدامها لتمييز الخلايا السرطانية من الخلايا الطبيعية ، تحديد الملوثات البيئية ، اكتشاف الكائنات الدقيقة الضارة في الغذاء ، وتشخيص الأمراض المعدية في الإنسان والحيوان والنبات بصورة أدق وأسرع من أي وقت مضى. ومن التقنيات الحيوية الحديثة تقنية زراعة الخلية (Cell Culture Technology) وهي تنمية الخلايا خارج الكائنات الحية . فمثلا زراعة خلايا الحشرات ومن ثم تنمية كائنات دقيقة عليها تسبب لها المرض ، تمكننا من قتل الأوبئة الحشرية مثل الناموس ودودة الذرة وبخصوصية بالغة من غير إيذاء الحشرات المفيدة مثل النحل. ومن الأمثلة أيضاً استخدام زراعة الخلايا النباتية في ظروف مخبرية ثابتة لإنتاج المركبات الموجودة في الطبيعة التي لها قيمة علاجية مثل العامل الكيميائي تاكسول (Taxol) وهو مركب موجود في أشجار الطقسوس النادرة. ومن الأمثلة زراعة الخلايا الثديية (Mammalian) والتي تمكننا من استبدال التجارب الدوائية على الخلايا المزروعة بالتجارب على الحيوانات ، وأيضا من معالجة بعض الأمراض مثل السكر وتهالك العضلات عن طريق استبدال الخلايا الطبيعية بخلايا مريضة تم تنميتها في المختبر. ومن التقنيات الحيوية الحديثة تقنية المسابر الحيوية (Biosensor Technology) وهي تجمع بين علم الأحياء وعلم الإلكترونيات الدقيقة . وهي أجهزة قياس تعتمد على خصوصية الخلايا والجزيئات لتحديد المواد ذات التراكيز متناهية الصغر. يتكون المسبر الحيوي من مركب حيوي مثل خلية أو جسم مضاد موصول بمحول كهربائي صغير جداً. عندما تلامس المواد المطلوب قياسها بالمركب الحيوي في المسبر يقوم المحول الكهربائي بإصدار

إشارة إلكترونية رقمية تتناسب مع تركيز المادة. ويمكن أن تقوم المسابر الحيوية بقياس القيمة الغذائية ودرجة الطزاجة (Freshness) للأغذية، وقياس مقدار السكر في الدم بسرعة ودقة أكثر من أي طريقة سابقة. ومن التقنيات الحيوية الحديثة تقنية التعديل الجيني (Genetic Modification Technology) وعادة ما تعرف بتقنية إعادة التركيب الجيني (Recombinant DNA). يمكن أن تتم إعادة التركيب الجيني في الطبيعة والإنسان عن طريق تركيب مواد جينية من مصدرين مختلفين، حيث يتم فيها تحريك جينات أحادية معروفة الوظائف من كائن حي إلى آخر. وتستخدم هذه الطريقة بكثرة في إنتاج أمصال جديدة وآمنة، وتصنيع أدوية جديدة أفضل، وزيادة إنتاجية المحاصيل وتخفيض تكاليف الإنتاج، وتقليل الحساسية الناشئة عن بعض الأطعمة، وزيادة القيمة الغذائية للأغذية وإنتاج اللدائن القابلة للتحلل الحيوي، وتخفيض التلوث البيئي للماء والهواء.

تُعنى الهندسة الكيميائية الحيوية (Biochemical Engineering) بتوسيع مبادئ الهندسة الكيميائية لتشمل الأنظمة الحيوية، وذلك باستخدام الحفّازات الحيوية في إجراء التحول الكيميائي المرغوب. تشمل الهندسة الكيمائية الحيوية هندسة التفاعلات الحيوية وهندسة عمليات الفصل الحيوية. ويمكن النظر إلى الهندسة الكيميائية الحيوية على أنها مجموعة فرعية من التقنية الحيوية، بحيث أن الطرق الهندسية الأساسية المستخدمة نابعة من الهندسة الكيميائية. أما الهندسة الطبية (Biomedical Engineering) فهي استخدام التقنيات والأجهزة والطرق الهندسية لحل المشاكل الطبية. تشمل تطبيقات الهندسة الطبية الجهود المبذولة لفهم أفضل لوظائف أعضاء الإنسان، وتصنيع الأعضاء الداخلية والأطراف الصناعية.

يقصد بهندسة العمليات الحيوية (Bioprocess Engineering) تصميم وتنفيذ

العمليات بالاعتماد على الأنظمة الحية مع استخدام مبادئ الهندسة الكيميائية والميكانيكية والكهربائية والصناعية. وعليه فان هندسة العمليات الحيوية أكثر شمولاً من الهندسة الكيميائية الحيوية. وتشمل الدراسات في هندسة العمليات الحيوية استراتيجيات التحكم والتصميم التفصيلي للمعدات وتطوير المسابر. تقوم هندسة العمليات الحيوية على ترجمة المعلومات الأساسية والتجارب المخبرية إلى منتجات صناعية بعمليات وطرق هندسية متقدمة، على نطاق تجاري مربح في منشآت صناعية كبيرة. يعتمد تطوير العمليات الحيوية على الدراسة والبحث في كل من المواضيع التالية:

أ) تصميم المفاعل الحيوي (Bioreactor Design): ويشمل تصميم المفاعل الحيوي المناسب والذي يمكن التحكم في بيئته بدقة فائقة بحيث يمكن إجراء العملية الحيوية بكفاءة. ويتطلب هذا التصميم فهماً أساسياً للوظائف الجينية والأيضية والخلوية ذات العلاقة بنمو الخلايا بحيث يمكن التعبير عن النواتج الخلوية.

ب) هندسة الأيض (Metabolic Engineering): وتشمل فهم أساسيات تقنية التعديل الجيني (Recombinant DNA) وكيفية تأثيرها على مراحل الأيض (Metabolic Pathways) لزيادة إنتاجية (Yield) المنتج. من الأمثلة على ذلك: زيادة إنتاجية الايثانول والأسيتون والبيوتانول من الكائنات الحية الدقيقة اللا هوائية (Anaerobic) وإنتاج فيتامين سي (Ascorbic acid) من كائنات حية دقيقة صناعية قامت سابقاً بصناعة أسلاف (Precursor) فقط من هذا المركب، وزيادة الإنتاجية لمجموعة منوعة من الأحماض الأمينية من الكائنات الحية الدقيقة.

ج) الحفّازات الحيوية (Biocatalysts): وتشمل تطوير إنزيمات متخصصة ومضادات حيوية حفّازة لاستخدامات معينة، وفهماً أساسياً لهذه الحفّازات الحيوية على المستوى الجزيئي. من الأمثلة: الدراسات الديناميكية الحرارية لفهم الإنتاجيات الممكنة، وكذلك دراسات تشمل تبعثر الأشعة السينية (X-ray Diffraction) والتحليل الطيفي بالرنين المغناطيسي (Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy) لتوضيح التركيب الذري.

د) الفصل (Separation) والتنقية (Purification): هناك حاجة ماسة لتطوير الطرق الحالية لفصل وتنقية المنتجات (Downstream Processing). من الأمثلة: تطوير عمليات فصل كرموتوغرافية بمقاسات صناعية، والانتزاع الحيوي للمعادن.

هـ) مراقبة العمليات والتحكم (Process Monitoring And Control): وتشمل تصميم طرق متقدمة وحديثة للمراقبة والتحكم في العمليات الحيوية ومنها: تصميم أجهزة الاستشعار الحيوية وشبكات التحكم.

و) المواد المنسجمة حيوياً (Biocompatible Materials): يمكن أن تساعد التقنية الحيوية في تصميم وتركيب المواد مع التأكيد على صلاحيتها للاستخدام في البيئات الحيوية. من الأمثلة: الأنسجة الحية المزدرعة (Implants) للاستخدامات الاكلينيكية.

ز) هندسة الأنسجة (Tissue Engineering): وعبرها يتعاون الاحيائيون والمهندسون لإنتاج معوضات حيوية يتم زراعتها في الجسم، وكذلك صناعة المواد غير الحيوية والمتناسقة مع الجسم، وتطوير مواد تحث على

إعـادة تشـكيل الأنسـجة، وأجهـزة جراحـة العظـام المختلفـة، والجلـد الصناعي، وغيرها كثير.

ح) المسـابر الحيويـة (Biosensors): تشـمل تطـوير أجهـزة الاستشـعار الـتي تستخدم مركبات حيوية لعمل قياسات سريعة ومحددة لمتغيرات مثل درجة الحـرارة والتوصـيل الكهربـائي والأكسـجين الـذائب والـرقم الهيـدروجيني (pH) ... الخ. وتسـتخدم هـذه المسـابر كـأجهزة تحليـل في المفـاعلات الحيويـة وفي البيئات الطبيعية وحتى في داخل الخلية الحية.

وهنـاك مجموعـة مـن الحقـائق المفيـدة عـن إنجـازات التقنيـة الحيويـة في الولايـات المتحدة الأمريكية يمكن ذكرها هنا:

١- تم مسـاعدة أكثـر مـن ٢٠٠ مليـون شـخص عالميـا باسـتخدام أكثـر مـن ٩٠ دواءً منتجـاً باسـتخدام التقنيـات الحيويـة وموافقـاً عليـه مـن إدارة الغـذاء والدواء الأمريكية.

٢- هنـاك أكثـر مـن ٣٥٠ منتجـاً دوائيـاً تحضـر باسـتخدام التقنيـات الحيويـة تتم تجربتها سريرياً على الانسان الآن، ومئات في مراحل التطوير الأولية.

٣- تعتـبر التقنيـات الحيويـة مسـؤولة عـن مئـات الاختبـارات الطبيـة التشخيصـية والـتي تجعـل إمـدادات الـدم سـليمة مـن فـيروس الإيـدز، واكتشـاف الحـالات الأخـرى مبكـراً لمعالجتهـا بنجـاح. فمـثلا اختبـارات حـدوث الحمـل المنزليـة ما هي إلا مثالٌ واضحٌ على المنتجات التشخيصية.

إن التطور الهائل في الصناعات الحيوية وتقنياتها وأسرارها وقدرتها على إنتاج العدد الكبير جداً من المنتجات الغذائية والدوائية والكيميائية والزراعية والبيئية، مرتبط في المرحلة الحالية بشكل أساسي بالولايات المتحدة الأمريكية واليابان و أوروبا الغربية.

لذلك فان هذه الدول تسيطر سيطرة كاملة على السوق العالمي وتتحكم في الأسعار. وهناك غياب واسع للدول العربية عن هذا المجال بسبب اعتمادها على الصناعات التقليدية. إلا إن إغراء أرباح الصناعات الحيوية قد يؤدي إلى دخول هذه الصناعات المتقدمة جدا إلى بلادنا. الصناعة الحيوية والوحيدة تقريبا والمشتهرة في منطقتنا العربية هي معالجة مياه الصرف الصحي وبعض عمليات تجميع الأدوية والأغذية البسيطة. وهناك مبشرات أولية حول هذه الصناعة في الوطن العربي من خلال الندوات والبحوث الجامعية والمعارض التي بدأت في الانتشار خلال العقد الأخير من القرن الميلادي المنصرم.

ومن هنا جاء دور هذا الكتاب ليقوم بربط طلاب الهندسة وبتعريف القارئ العربي بأهم المواضيع الأساسية في علم هندسة العمليات الحيوية. ولا شك إن التقدم السريع في التقنيات الحيوية يتوجب تطوير التأليف في هذا الموضوع بالسرعة نفسها. ويقوم هذا الكتاب كمدخل أساسي في هندسة العمليات الحيوية للطالب في مرحلتي البكالوريوس والماجستير في الهندسة الكيميائية، كما يستفيد منه المهندسون الآخرون والاحيائيون العاملون في التخصصات المصاحبة، وكذلك طلاب التقنيات الكيميائية والتقنيات الحيوية في الكليات التقنية والكليات المتوسطة.

ويضم الكتاب سبعة فصول حيث يشكل الفصلان الأول والثاني رابطاً مهماً بين المهندسين الكيميائيين والأحيائيين. ويقدم الفصل الأول فكرة مبسطة عن الكائنات الحية الدقيقة وأنواعها ودورها في الحياة وكيفية الاستفادة منها من خلال شرح مبسط للخلايا ومكوناتها وطرق تكاثرها. ويحتوي الفصل الثاني على أهم المواد اللازمة لحياة ونمو الخلايا مثل المواد الكربوهيدراتية كالسكريات والدهنيات كالأحماض الدهنية والبروتينات بالإضافة إلى تعريف الحمضين النوويين (DNA) و (RNA). ويتعرض

الفصل الثالث للتفاعلات المحفّزة بواسطة الإنزيمات حيث يتم تعريف الإنزيمات وأثرها على طاقة التنشيط والعوامل المؤثرة على نشاط وكفاءة الإنزيم من حرارة ورقم هيدروجيني، بالإضافة إلى إيجاد معادلات حركية التفاعلات المحفّزة بالإنزيمات وحساب المتغيرات في معادلات الحركية. ويشمل، أيضاً، هذا الفصل معرفة مثبطات الإنزيمات والأنواع المختلفة للتثبيط. كذلك، يتطرق هذا الفصل إلى العمليات المختلفة لتسكين الإنزيمات. ويركّز الفصل الرابع على التفاعلات المحفّزة بواسطة الكائنات الحية والخلايا. ويعطي هذا الفصل تعابير مختلفة لحركية التفاعلات المحفّزة بالخلايا وأثر نمو وموت الخلايا على التفاعلات. ويناقش هذا الفصل الأطوار المختلفة لمنحنى نمو الخلايا. وكسابقه، يتطرق الفصل الرابع للعوامل المؤثرة على نشاط الخلايا وأثر التثبيط على كفاءة الخلايا. وفي ختام الفصل يتم عرض كيفية كتابة معادلات ميزان المادة في بعض المفاعلات، مثل المفاعلات المتقطعة ومفاعلات الخلط المستمر بدون وباسترجاع المادة المتفاعلة بالإضافة إلى مناقشة أهم العوامل المؤثرة على عمليات تكبير (scale-up) وتصغير (scale-down) المفاعلات بغرض التشغيل التجاري. يناقش الفصل الخامس أهم خصائص الموائع (مثل اللزوجة وطرق قياسها) التي تؤثر على عمليات ظواهر الانتقال (انتقال المادة والطاقة والحركة). وكذلك يتم التطرق إلى عمليات الخلط المختلفة وأثرها في إزالة عدم التجانس في تراكيز المواد ودرجات الحرارة. ويركّز الفصل السادس على عمليات استخلاص وتنقية نواتج الصناعات الحيوية كعمليات الفصل المختلفة مثل الترشيح، الترسيب بالطرد المركزي، التجميع، التلبيد، الامتزاز والتجفيف. ويعطي الفصل الأخير فكرة مبسطة لأهم المنتجات المصنعة باستخدام التقنية الحيوية، مثل الأحماض العضوية والمضادات الحيوية والفيتامينات والإنزيمات. أيضاً، يتطرق هذا الفصل إلى كيفية عمل دراسات الجدوى الاقتصادية بصورة عامة

مع دراسة لحالة إنتاج حمض الليمون (السيتريك).

نسأل الله أن ينفع بهذا الكتاب، وأن يسدد به النقص في المكتبة العربية، وأن يكون أحد اللبنات في نهضة الأمة العربية من جديد، مع إيماننا التام بان لغتنا العربية ستتبوأ مكانتها العلمية مرة أخرى كما كانت من قبل.

وختاماً نشكر ونحمد الله على نعمه ثم نشكر إدارة مركز البحوث بكلية الهندسة بجامعة الملك سعود على دعمها المتواصل لهذا الكتاب. كما لا يفوتنا أن نشكر طلاب الدراسات العليا بالقسم على استخدامهم ومراجعتهم لبعض أجزاء الكتاب.

والله من وراء القصد.

المؤلفان

المحتويات

تمهيد ..... هـ

الفصل الأول: الأحياء الدقيقة

١,١ مقدمة ١

١,٢ اكتشاف الخلية ٣

١,٣ نظرية الخلية ٤

١,٤ تسمية الخلايا ٤

١,٥ تركيب الخلايا ٥

١,٦ تكاثر الخلايا ١١

١,٧ خلايا الكائنات بدائية النواة ١٣

١,٨ خلايا الكائنات حقيقية النواة ١٩

مسائل الفصل الأول ٢٦

الفصل الثاني: المواد الأساسية للحياة

٢,١ مقدمة ٢٩

٢,٢ السكريات ٣٠
٢,٣ الدهنيات ٣٨
٢,٤ الأحماض الأمينية والبروتينات ٣٩
٢,٥ الأحماض النووية ٤٤
مسائل الفصل الثاني ٥٢

الفصل الثالث: التفاعلات المحفزة بالإنزيمات

٣,١ مقدمة ٥٥
٣,٢ حركية التفاعلات المحفزة بالإنزيمات ٥٩
٣,٣ حسابات المتغيرات في معادلات حركية التفاعل ٦٤
٣,٤ تنشيط وتثبيط الإنزيمات ٦٩
٣,٥ تسكين الإنزيمات ٨٤
مسائل الفصل الثالث ٩٠

الفصل الرابع: التفاعلات المحفّزة بالخلايا

٤,١ مقدمة ٩٣
٤,٢ منحنيات نمو الخلايا ٩٥
٤,٣ أثر العوامل البيئية المحيطة على نمو الخلايا ونشاطها ٩٩
٤,٤ حركية نمو الخلايا ١٠١
٤,٥ حركية التفاعلات المثبطة ١٠٥
٤,٦ التثبيط بالمادة المتفاعلة ١٠٦
٤,٧ معادلات النواتج في تفاعلات الخلايا ١٠٨

٤,٨ الربط بين معادلات انتقال المادة وحركية التفاعل ١٠٨
٤,٩ المفاعلات الحيوية ١١٠
٤,١٠ تكبير وتصغير المفاعلات ١١٨
مسائل الفصل الرابع ١٢٢

الفصل الخامس: عمليات الانتقال في الأنظمة الحيوية

٥,١ مقدمة ١٢٥
٥,٢ سريان المائع واللزوجة ١٢٥
٥,٣ قياس اللزوجة ١٢٨
٥,٤ الخصائص السريانية للموائع الحيوية ١٣٢
٥,٥ عمليات الخلط ١٣٣
٥,٦ دور معدل القص في المفاعلات ١٣٤
٥,٧ انتقال الحرارة ١٣٦
٥,٨ انتقال المادة ١٣٨
٥,٩ أثر ظواهر الانتقال في المفاعلات الحيوية ١٤٥
٥,١٠ التهوية وانتقال الأكسجين ١٥٠
مسائل الفصل الخامس ١٥٥

الفصل السادس: استخلاص المنتجات الحيوية

٦,١ مراحل الاستخلاص والتنقية ١٦١
٦,٢ الحصد الأولي للمنتجات والتركيز ١٦٣
٦,٣ التنقية الأولية ١٨٥

٦,٤ التنقية النهائية وصياغة المنتج ١٨٨
مسائل الفصل السادس ١٩١

الفصل السابع : العمليات الحيوية الصناعية واقتصادياتها

٧,١ مقدمة ١٩٥
٧,٢ الأحماض العضوية ١٩٦
٧,٣ الأغوال والكيتونات ١٩٨
٧,٤ الأحماض الأمينية ١٩٩
٧,٥ الكيماويات الدقيقة ٢٠٠
٧,٦ اقتصاديات العمليات الحيوية ٢٠٥
٧,٧ التحليل الاقتصادي لصناعة حمض الليمون (السيتريك) ٢٠٩
مسائل الفصل السابع ٢١٨

قائمة المراجع

أولاً : المراجع العربية ٢٢٣
ثانياً : المراجع الإنجليزية ٢٢٥

كشاف الموضوعات ٢٢٧

ثبت المصطلحات

أولاً : عربي - إنجليزي ٢٣٧
ثانياً : إنجليزي - عربي ٢٤٦