

מדינת ישראל

משרד החינוך

סוג הבחינה : גמר לבתי-ספר לטכנאים ולהנדסאים

מועד הבחינה : אביב תשפ"א, 2021

סמל השאלון : 716003

הנדסה ביוטכנולוגית

הוראות לנבחן

א . משך הבחינה: ארבע שעות.

ב . מבנה השאלון ומפתח ההערכה : בשאלון זה שני פרקים.

פרק ראשון 60 נקודות

פרק שני 40 נקודות

סה"כ 100 נקודות

ג . חומר עזר מותר לשימוש : כל חומר עזר.

ד . הוראות מיוחדות: בתשובה על שאלת חישוב, עליך להציג את שלבי

הפתרון בפירוט ולהסבירם בקצרה. קבלת מרב הנקודות מותנית במילוי

דרישה זו.

בשאלון זה 11 עמודים.

ההנחיות בשאלון זה מנוסחות בלשון זכר,

אך מכוונות הן לנבחנות והן לנבחנים.

בהצלחה!

השאלות

פרק ראשון (60 נקודות)

ענה על שלוש מבין השאלות 1 - 5 (לכל שאלה - 20 נקודות).

שאלה 1

לגידול מנתי של שמרים מערבבים בתוך פרמנטור 50 ליטר תמיסת סוכרוז עם 50 ליטר תמיסת מלחים.

תמיסת הסוכרוז מכילה זיהום של חיידקים בריכוז של $2.1 \times 10^7 \frac{\text{Cells}}{\text{Liter}}$

תמיסת המלחים מכילה זיהום של חיידקים בריכוז של $3.9 \times 10^7 \frac{\text{Cells}}{\text{Liter}}$

בתמיסת הסוכרוז ובתמיסת המלחים, החיידק המזהם הוא אותו חיידק, וקצב

הגידול שלו הוא $0.15 \frac{1}{hr}$

המצע עובר עיקור בטמפרטורה של $130^\circ C$

העיקור מפחית במידה משמעותית את כמות החיידק המזהם, אך לא מאפס אותה.

לאחר העיקור, הפרמנטור נזרע ב- 36 גרם שמרים (ניתן להניח שנפח המזרע זניח).

מיד לאחר הזריעה מתחילים השמרים בגידול לוגריתמי.

קצב הגידול של השמרים הוא 0.3 1/hr , והגידול מסתיים כאשר ריכוז השמרים בפרמנטור מגיע ל- $18g/Liter$.

מבחינת תנאי הזיהום, פרמנטציה במפעל זה נחשבת תקינה אם בסוף הגידול מספר החיידקים בפרמנטור, כלומר ב- 100 ליטר מצע, אינו עולה על 100 חיידקים.

א . כמה שעות תימשך הפרמנטציה?

ב. חשב את הריכוז המקסימלי של תאי חיידקים שצריך להיות בפרמנטור בתחילת תהליך הגידול (אחרי העיקור), כדי שבסוף תהליך הגידול הפרמנטציה תיחשב

$$\frac{Bacteria\ Cells}{Liter}$$

תקינה. רשום את תשובתך ביחידות

ג. קבוע התמותה של החיידקים המזהמים בטמפרטורת העיקור הוא

$$K_d = 1.6 \text{ 1/min}$$

כמה זמן (בדקות) צריך לעקר את המצע, כדי שבסוף הפרמנטציה, ריכוז החיידק

$$0.062 \text{ Cells/Liter}$$

המזהם יהיה

שאלה 2

במפעל מבצעים פרמנטציה רציפה עם מיחזור וריכוז (כימוסטט עם החזר תאים).

$$V = 1500 \text{ lit}$$

נפח הפרמנטור:

$$F = 350 \frac{\text{lit}}{\text{hr}}$$

ספיקת ההזנה:

$$S_0 = 20 \frac{\text{gr}}{\text{lit}}$$

ריכוז הסובסטרט בזרם ההזנה: התחלתית

$$X_F = 10 \frac{\text{gr}}{\text{lit}}$$

ריכוז הביומסה בפרמנטור במצב עמיד:

$$Y_{x/s} = 0.35 \frac{\text{gr cells}}{\text{gr substrate}}$$

ניצולת התאים על הסובסטרט:

$$K_s = 0.15 \frac{\text{gr substrate}}{\text{lit}}$$

קבוע מונו:

$$\mu_{\max} = 0.25 \frac{1}{\text{hr}}$$

קצב הגידול המקסימלי של התאים:

$$\mu = 0.2 \frac{1}{\text{hr}}$$

קצב הגידול של התאים בתהליך זה:

$$K = 1 + a(1 - c)$$

נתון:

א. צייר סכמה של מערכת הפרמנטציה כמתואר בשאלה. סרטט את כל הזרמים שנכנסים למערכת ושיוצאים ממנה.

ב. חשב את ריכוז הסובסטרט בפרמנטור במצב עמיד, ביחידות $gr/Liter$

מהנדס המפעל החליט להעלות את ריכוז הסובסטרט בזרם ההזנה ל- $30 gr/Lit$ כדי לקבל ריכוז ביומסה גדול יותר.

ג. 1. חשב את גודלו של הקבוע.

2. חשב את ריכוז הביומסה, ביחידות gr/Lit , שהתקבל בפרמנטור במצב עמיד **לאחר** העלאת ריכוז הסובסטרט בזרם ההזנה.

ד. מנהל המפעל מעוניין לחסוך ככל האפשר בעלויות הסובסטרט. הצע למנהל המפעל **שתי** דרכים נוספות להעלאת ריכוז הביומסה במצב עמיד.

שאלה 3

במפעל ביוטכנולוגי רכשו פרמנטור חדש שנפחו 100,000 ליטר לצורך גידול השמר *Pichia pastoris*, המשמש להפקת חלבונים רקומביננטיים. שמרים אלו גדלים בטמפרטורה של $30^{\circ}C$ תוך כדי ערבול.

דרישת המפעל היא להגיע לריכוז תאים של $60 gr Cells/Liter$.

ניצולת השמרים על חמצן היא $0.52 gr cells/gr O_2$, וקצב גידול השמרים הוא $\mu = 0.02 1/hr$.

א. ציין **שני** גורמים המשפיעים על קבוע מעבר החמצן בהפעלת הפרמנטור.

ב. חשב את הקצב המקסימלי של צריכת החמצן, ביחידות $\frac{mmol O_2}{Liter \times hr}$, בעת ההגעה לריכוז התאים הנדרש.

ג. מהנדסים במפעל מדדו את קצב ייצור החום של השמרים בפרמנטציה, ומצאו שערכו $1.7 \times 10^6 kcal/hr$. חשב את קבוע קוני (ביחידות $\frac{kcal}{gr O_2}$) עבור שמרים אלו.

ד . כמות החום המסולקת מהפרמנטור היא $Q_C = 8 \times 10^6 \text{ kcal/hr}$ חשב מהי ספיקת ההזנה (ביחידות Liter/hr) שיש לספק כדי להגיע לריכוז התאים הנדרש בתנאים אלה.

שאלה 4

במעבדה מעוניינים לשקע אנזים X מתוך תערובת של חלבונים בתמיסה. את השיקוע ניתן לבצע בשתי שיטות:

בעזרת אמוניום סולפט, ובעזרת נוגדנים ספציפיים לאנזים המבוקש.

א . מהו האמצעי לקבלת האנזים הנקי לאחר השיקוע בכל אחת משיטות השיקוע הללו?

ב . לפניך שלושה פרמטרים:

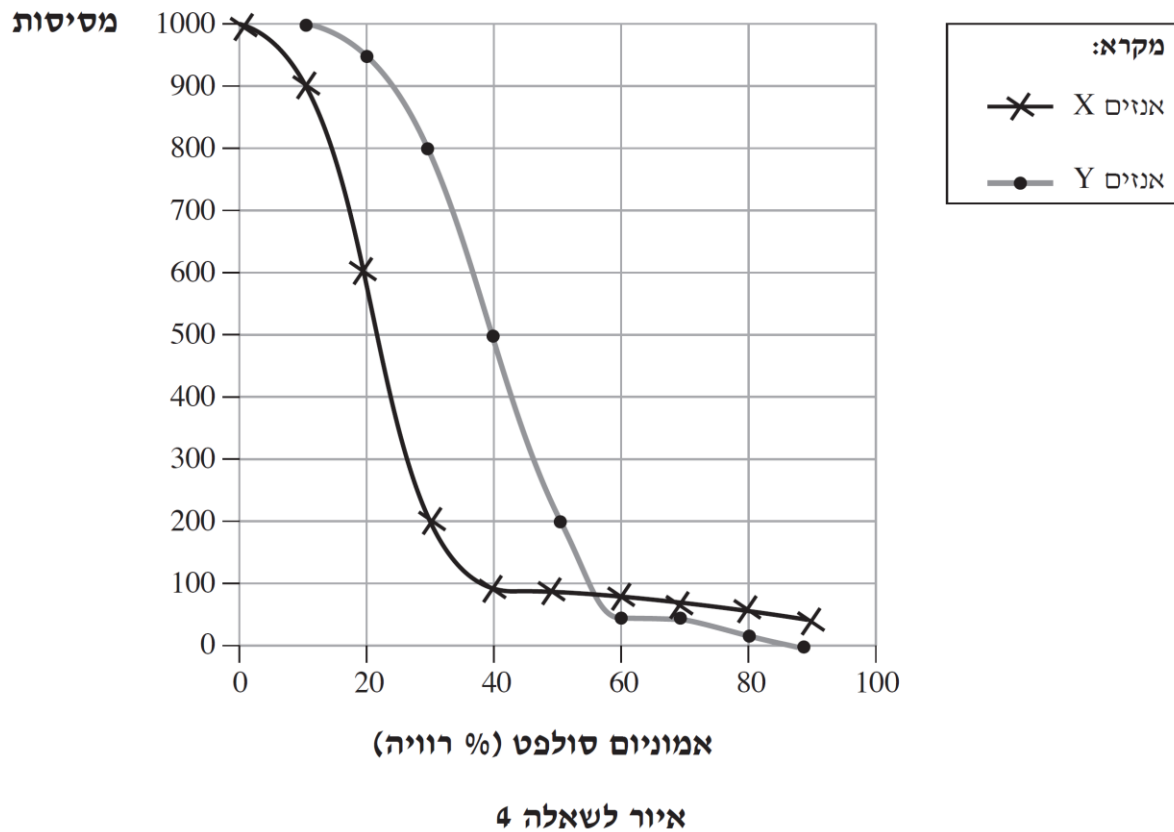
1. יעילות

2. ספציפיות

3. עלות התהליך

ציין עבור כל אחד מהפרמטרים איזו שיטת שיקוע עדיפה, ונמק.

בתמיסה המכילה את האנזים המבוקש קיים אנזים נוסף, אנזים Y , שהוא בעל ערך לתעשייה. במפעל מעוניינים לבצע הפרדה ראשונית בין האנזים X לאנזים Y באמצעות אמוניום סולפט. העקומות שבאיור לשאלה 4 מתארות את ערכי המסיסות של האנזים X ושל האנזים Y , כתלות בריכוז האמוניום סולפט ששימש לשיקוע.



ג. קבע את ריכוז אמוניום סולפט המתאים לשיקוע האנזים X, ואת ריכוז המתאים לשיקוע האנזים.

ד. במפעל רוצים לקבל את שני האנזימים X ו-Y מופרדים זה מזה ומשאר החומרים שבתמיסה.

בהתבסס על ההבדלים בערכי המסיסות, תאר כיצד ניתן לעשות זאת.

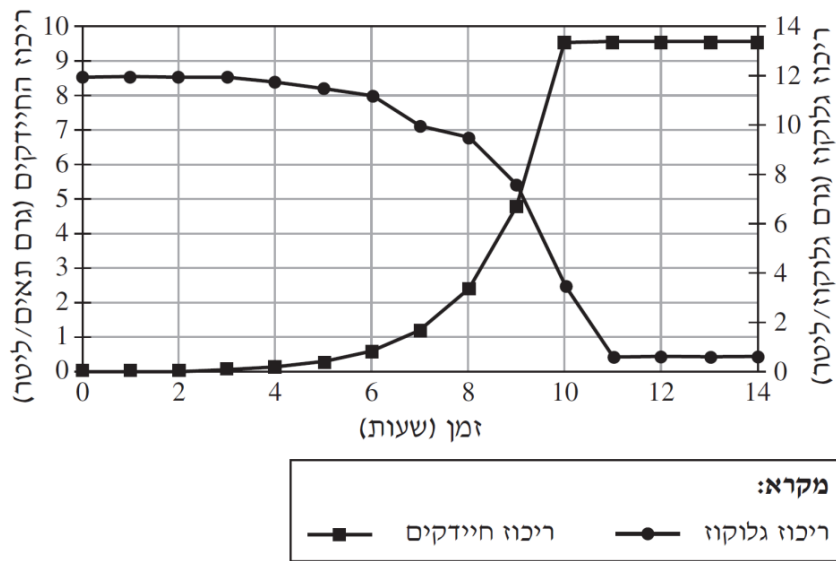
שאלה 5

חוקרים ביצעו פרמנטציה מנתית של חיידקי *E. coli* לצורך ייצור של חלבון רקומביננטי המופרש מתאי החיידקים בשלב הגידול הלוגריתמי.

משך הגידול היה 14 שעות, במצע שנפחו 30 ליטר. המצע הכיל גלוקוז כמקור פחמן.

לפניך טבלה וגרף המציגים את ריכוז החיידקים וריכוז הגלוקוז כתלות בזמן, במהלך תהליך הגידול.

זמן (שעות)	ריכוז חיידקים (גרם תאים/ליטר)	ריכוז גלוקוז (גרם גלוקוז/ליטר)
0	0.037	12
1	0.037	12
2	0.037	12
3	0.075	12
4	0.15	11.79
5	0.3	11.5
6	0.6	11.23
7	1.2	10
8	2.4	9.54
9	4.8	7.62
10	9.6	3.47
11	9.6	0.6
12	9.6	0.6
13	9.6	0.6
14	9.6	0.6



איור לשאלה 5

א. חשב את קצב הגידול הסגולי של החיידקים בשלב הגידול הלוגריתמי, ביחידות $1/hr$.

ב. חשב את קצב הצריכה הסגולי (q_s) של הגלוקוז ביחידות $\frac{gr\ glucose}{gr\ cells \times hr}$.

ג. נתון כי ריכוז החלבון הרקומביננטי לאחר 8 שעות פרמנטציה הוא $0.0786\ gr$.

חשב את הניצולת של ייצור החלבון, ביחידות $\frac{gr\ proteins}{gr\ cells}$.

ד. חשב את כמות החלבון בסוף הפרמנטציה, ביחידות $gr\ protein$.

פרק שני (40 נקודות)

ענה על ארבע מבין השאלות 6 - 11 (לכל שאלה - 10 נקודות).

שאלה 6

בתעשיית הביוטכנולוגיה משתמשים בתרבית תאי *CHO* לייצור נוגדנים מונוקלונליים, המשמשים כתרופות, חיסונים ועוד.

התאים מפרישים את הנוגדן המבוקש אל מצע הגידול. לצורך הפקת הנוגדן, יש להפריד את התאים ממצע הגידול.

א. ציין שתי שיטות להפרדת תאים ממצע הגידול. רשום את העיקרון שעליו מבוססת כל שיטה.

ב. תאר בקצרה כל אחד משלבי ההפרדה והניקוי בתהליך ניקוי של נוגדנים מונוקלונליים מתרבית תאים.

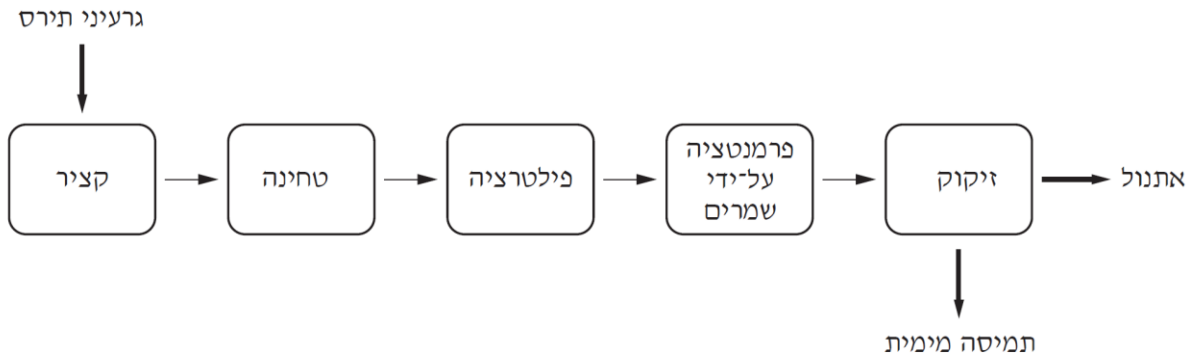
שאלה 7

א. ציין שני פרמטרים המשפיעים על קבוע קצב מעבר החמצן (KLa), והסבר כיצד הם גורמים לשינוי בגודלו.

ב. ציין כיצד אפשר למדוד את ריכוז החמצן בפאזה הגזית שיוצאת מהפרמנטור.

שאלה 8

נושא שחשיבותו הולכת וגדלה בשנים האחרונות, הוא ניצול של מקורות אנרגייה מתחדשים, כגון אתנול. אחד התהליכים הביוטכנולוגיים לייצור אתנול הוא ייצור מעמילן תירס. באיור שלפניך מוצג תרשים זרימה של תהליך ביוטכנולוגי לייצור אתנול מעמילן תירס.



איור לשאלה 8

א . הסבר את מטרתו של שלב הזיקוק, ואת העיקרון שעליו מבוסס תהליך הזיקוק.

ב . במפעלים רבים נעשה שימוש חוזר בשמרים לאחר שלב הזיקוק, באמצעות החזר תאים. הסבר מדוע אנשי התעשייה מעדיפים **למחזר** את התאים, והאם השימוש החוזר משפיע על **כמות התוצר** המתקבלת בסיום התהליך.

שאלה 9

נדרש לתכנן מערכת פרמנטציה לייצור של חומצה גלוטמית באמצעות החיידק *Corynebacterium glutamicum* . ידוע כי ייצור אופטימלי של החומצה באמצעות החיידק מתקבל בתנאים האלה:

ריכוז החמצן במצע ברוויה 40% לפחות; ה- pH של המצע - 6.0 ; וטמפרטורת הגידול - $37^{\circ}C$.

א . פרט את מערכות הבקרה הדרושות לייצור, ואת חלקי הפרמנטור הנדרשים למערכות אלו, וכן את תפקידו של כל אחד מרכיבי המערכת.

ב . צייר סכמה של מערכת הפרמנטציה, וציין בה את השמות של הרכיבים שציינת בסעיף א'.

שאלה 10

במפעל ביצעו פרמנטציה מנתית בפרמנטור המכיל 400 ליטר תמיסת לקטוז בריכוז 44gr/Lit . לאחר 12 שעות נוצרו 8 kg חיידקים שתכולת החלבון בהם הייתה 60%. בדיקת המצע בסיום הפרמנטציה העלתה כי 25% מהלקטוז לא נוצלו.

- א. חשב את ניצולת החיידקים על לקטוז, ביחידות $\text{gr cells} / \text{gr Lactose}$.
- ב. חשב את קצב הייצור הכללי של חלבון החיידקים, ביחידות $\text{gr protein} / \text{hr}$.

שאלה 11

מחלת גושה היא מחלה תורשתית הנובעת מחוסר של האנזים *glucocerebrosidase*, המפרק שומנים בגוף; בשל החוסר באנזים זה מצטברים שומנים בתאים. אחת הדרכים העיקריות לטיפול במחלה, היא לספק לחולים את האנזים החסר.

- בעבר, ייצרו את האנזים בתרבית תאים אנימליים, ואילו כיום מייצרים אותו בתרבית תאים צמחית (התרופה נקראת *ELELYSO*).
- א. 1. פרט **שלושה** הבדלים בין תרביות תאים אנימליים לבין תרביות תאי צמח.
 2. הסבר מדוע עברו היצרנים מייצור האנזים בתאים אנימליים לייצורו בתאים צמחיים.

- ב. כדי לייצר כמויות גדולות של האנזים, יש צורך לגדל את תרביות הצמחים המהונדסות גידול מסיבי בביוריאקטור. פרט את **חמשת** השלבים הנדרשים בתהליך, החל משלב החדרת הגן הרצוי לתאי הצמחים.

בהצלחה!

זכות היוצרים שמורה למדינת ישראל.
אין להעתיק או לפרסם אלא ברשות משרד החינוך