

УДК 004.942

ГАЗОВАЯ ФЕРМЕНТАЦИЯ – ТЕХНОЛОГИЯ, МЕНЯЮЩАЯ ПРАВИЛА ИГРЫ. ОТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ИНЖЕНЕРИИ ДО БИОРЕАКТОРОВ, МОДЕЛИРОВАНИЕ И ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССОВ И АППАРАТОВ

© 2024 г. И. Г. Низовцева^{а, *}, Д. В. Чернушкин^б, А. В. Резайкин^{а, с}, В. Е. Свитич^а,
А. Е. Коренская^б, П. В. Микушин^{а, д}, И. О. Стародумов^{а, с}

^аУральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

^бНПО Биосинтез, Москва, Россия

^сУральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

^дМосковский физико-технический институт, Москва, Россия

*nizovtseva.irina@gmail.com

Поступила в редакцию 12.01.2023 г.

После доработки 27.04.2024 г.

Принята к публикации 30.04.2024 г.

На фоне растущей потребности в устойчивых источниках энергии, конструкционных материалах и качественном продовольствии для увеличивающегося населения планеты все большее внимание исследователей сосредоточено на возможности биотрансформации газовых субстратов – источников углерода и энергии для уникальных микроорганизмов, использующих метан, моно- и диоксид углерода, водород в качестве питания. Помимо чистого научного интереса к изучению фундаментальных задач математического моделирования в биофизике и биохимии микроорганизмов, направление характеризуется высокой практической значимостью результатов исследований. В фокусе внимания исследователей несколько классов задач, включающих как использование возможностей генной инженерии по оптимизации метаболизма как эффективного способа получения широкого спектра продуктов, так и ключевые биокаталитические ферменты, а также разработку новых инженерных решений для биореакторов, подразумевающих повышение управляемости, безопасности и эффективности процесса биосинтеза, снижение затрат на получение продукта. Для изучения сравнительной эффективности существующих и перспективных биореакторов, прежде всего в части массообменных характеристик аппаратов и оптимизации показателей расхода энергии, сегодня доступен значительный спектр инструментов, включающий как методы математического описания двухфазной газожидкостной среды и гидродинамических процессов, так и возможности суперкомпьютерных вычислений, использование алгоритмов машинного обучения и нейросетей – в работе рассмотрен ряд примеров и современных тенденций по развитию направления газовой ферментации.

Ключевые слова: ферментация, биореактор, биоконверсия метана, метанотрофы, гидрогазодинамика, математическое моделирование, редактирование генома, биотехнологии

DOI: 10.31857/S0040357124040054 **EDN:** AWLWDC

ВВЕДЕНИЕ

Растущий дефицит белка в мире, связанный с истощением природных запасов, почв, питьевой воды на фоне растущего населения планеты, заставляет искать способы высокоэффективного индустриального производства протеина, при этом биореактор, как частный случай массообменного аппарата, играет ключевую роль в технологической цепочке, цель которой – ответ на вопрос “Как накормить мир?”. К началу третьей декады XXI в. не представляется возможным использовать ископаемое топливо в

прежних объемах в долгосрочной перспективе для производства энергии и полимеров, равно как и производить еду классическим способом в требуемых объемах: топливо, удобрения, вода, земля для традиционного сельского хозяйства становятся менее доступны в пересчете на количество людей, а на погодозависимый способ выращивания еды оказывают влияние климатические изменения. Современным ответом на обозначенные научные и промышленные вызовы является *газовая ферментация* – технология, позволяющая напрямую перерабатывать газовые

углеродные субстраты в продукты (еда, топливо, материалы, химикаты). В настоящей статье обсудим текущее состояние, компоненты и актуальные задачи развития данного направления, уделим внимание как биологическому аспекту в контексте молекулярной инженерии, так и типам биореакторов, поговорим об их плюсах и минусах с точки зрения массообмена, энергоэффективности. Наконец в заключительной части ознакомимся с некоторыми современными научными результатами применения аппарата математического моделирования, инструментария CFD, возможностей суперкомпьютерных вычислений, нейросетевых алгоритмов для решения задач масштабирования, дальнейшей оптимизации и поиска новых фундаментальных и промышленных решений для задач газовой ферментации.

ПОТРЕБНОСТИ И СПОСОБЫ ПРОИЗВОДСТВА БЕЛКА: ЗАПРОС НА ТЕХНОЛОГИИ УСТОЙЧИВОГО РАЗВИТИЯ

При ожидаемой к 2050 г. численности населения более 10 млрд человек [1] годовое производство чистого белка должно составлять не менее 250 млн т из расчета 1 г белка на 1 кг массы тела в сутки [2]. Требуемые объемы диктуют необходимость использования пищевых цепочек, альтернативных классическим, когда углерод воздуха путем фотосинтеза преобразуется в аминокислоты и углеводы растительной клетки, далее в животную клетку и в итоге поставляется как элемент питания человеку в форме продуктов животноводства. Подчеркнем, что помимо существенной ограниченности ресурсов и, как следствие, конечности с точки зрения объема урожая, для такого подхода характерен высокий уровень потребления ресурсов (земли, воды, энергии, удобрений, кормов) в пересчете на получаемую единицу питания, а также зависимость от внешних факторов, в частности погодноклиматических, что способствует формированию большого количества в том числе неперерабатываемых отходов [3]. Так, одной из иллюстраций низкой эффективности данного подхода к формированию пищевой цепочки служит факт производства 650 г биомассы с квадратного метра в год на посевных землях по технологии классического растениеводства, причем получаемая растительная биомасса характеризуется относительно невысоким содержанием белка — от 10% в случае злаковых до 35–40% — для бобовых [4].

Другим показательным фактом может служить наблюдение, что эффективность фотосинтеза у сельскохозяйственных растений редко превышает единицы процентов, тогда как эффективность последующего прироста биомассы будет еще меньше общей эффективности, проходя цепочку преобразований по энергетической пирамиде Линдемана [5] и теряя на каждом этапе до порядка — пока в конечном итоге остатки энергии, сформировав на своем пути миллиарды тонн отходов и выбросов тепла, не дойдут до целевого потребителя — человека. Современное сельское хозяйство делает эту цепь эффективней, но не меняет ее сути. Схожая картина наблюдается и для аквакультур. Таким образом, фотосинтезирующие организмы, в частности растения, фитопланктон и некоторые из видов прокариот, в пищевой цепочке выступают, как правило, в роли продуцентов. Биомасса, полученная на этом трофическом уровне, служит основой для питания вышестоящих уровней. При этом способность продуцентов к приросту биомассы за счет энергии солнца, как упомянуто, весьма ограничена, то есть основная энергия, получаемая с солнечными лучами, идет на поддержание жизнедеятельности или рассеивается, а не используется для увеличения биомассы.

В данном контексте идея уменьшения количества промежуточных звеньев-потребителей путем перехода на технологию микробиологического синтеза белка одноклеточных (в зарубежной литературе *single-cell protein*) [6] означает повышение энергоэффективности производства кормов и пищи. На примере животноводства это означает, что если с точки зрения классического подхода углерод воздуха в результате фотосинтеза превращается в углеводы растительной клетки и аминокислоты, где следующим потребителем становится микробная клетка, получающая метан из природного газа и служащая питанием для животной клетки, и лишь на последующем этапе — для человека, то концепция газовой ферментации предполагает замену источника углерода на климатически нейтральный (биогаз и сингаз, получаемые из отходов производства и жизнедеятельности), а также фокус на направление синтезируемых микробной клеткой веществ непосредственно в пищу человека [7–10]. Среди очевидных плюсов — скорость (удвоение микробной клетки происходит за время порядка 4 ч), независимость от погодных и климатических условий, компактность, эффективность и сравнительная безотходность без глубинных воздействий на окружающую среду. Сравнение эффективности различных производственных

технологий при схожих энергозатратах было исследовано в [11], в настоящем же материале в следующей главе уделим внимание описанию компонентов технологии устойчивого развития, которые должны быть проработаны для достижения требуемого уровня производства белка, а именно высоких выходов продукции с заданным качеством, благодаря использованию современных инструментов синтетической биологии и высокотехнологичных биореакторов, конструкции и режимы работы которых должны обеспечить эффективную переработку субстратов, высокую скорость подачи питания, качественную плотность ферментации и устойчивое культивирование.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕХНОЛОГИИ: КЛАССИЧЕСКИЕ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ ШТАММА

Существует большое разнообразие микроорганизмов, способных утилизировать одноуглеродные газовые субстраты [12]: ацетогены, карбоксигены, метило- и метанотрофы. Поскольку последние наиболее изучены с точки зрения промышленной культивации, они представляют наибольший же интерес в рамках данного обзора, являясь организмами, которые способны использовать метан в качестве единственного источника углерода и энергии за счет наличия уникальных ферментов. Метанотрофные организмы можно разделить на аэробные (растущие в присутствии кислорода), представленные бак-

териями, и анаэробные (растущие в бескислородных условиях), представленные бактериями и археями [13]. Далее мы будем рассматривать аэробные бактерии-метанотрофы. Выделяют несколько групп аэробных метанотрофных бактерий, в которых наиболее представленными являются группа II, включающая виды порядка альфапротеобактерий, и группы I, X, относящиеся к порядку гаммапротеобактерий (рис. 1) [14]. Метаболизм метана начинается с его активации, а именно окисления сначала до метанола, затем до формальдегида [15, 16]. Окисление метанола осуществляется ферментом метанмонооксигеназой (ММО) [17]: наличие и активность этого фермента является определяющей характеристикой метанотрофных бактерий. У метанотрофов описано два типа ММО [18], различающихся по субстратной специфичности (окисляет только метан или также алканы, алкены, эфиры) [19] и скорости окисления метана [20]. Соотношение различных форм фермента зависит от концентрации меди [21].

Далее метанол окисляется до формальдегида, который вовлекается в метаболизм клетки, за счет чего происходит синтез аминокислот, жирных кислот, нуклеотидов и гликогена, таким образом обеспечивая рост клетки [15]. В связи с различиями в строении клеточной мембраны у разных групп метанотрофов формальдегид утилизируется через различные метаболические пути: в зависимости от группы метанотрофа – через сериновый или монофосфатный цикл [22, 23], причем последний считается более эффективным [22]. Для ряда штаммов метанотрофов накоплено большое количество информации об

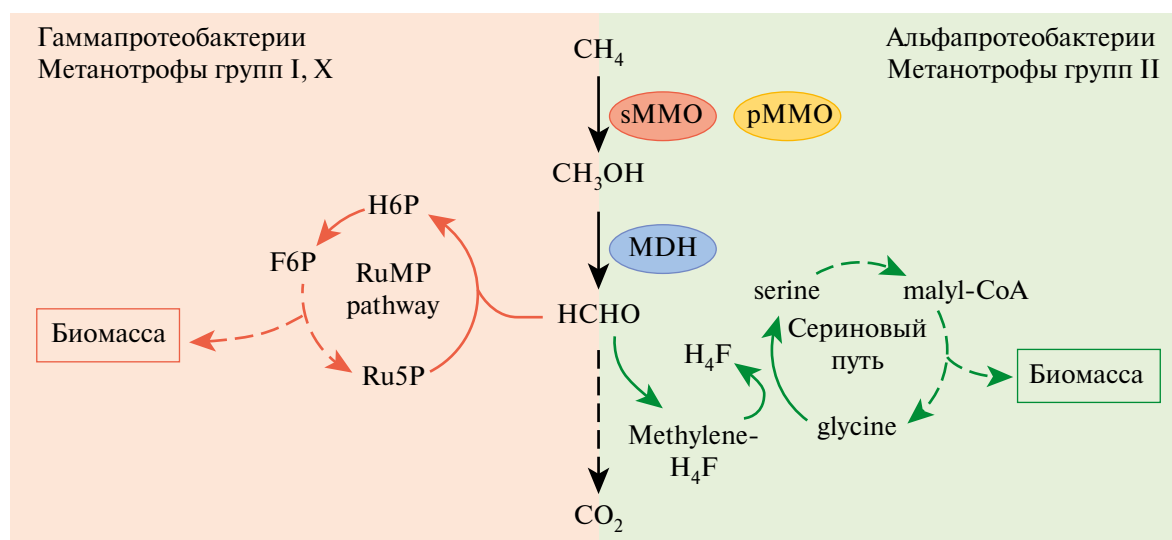


Рис. 1. Метаболические пути аэробных метанотрофов I, II, X типов. Адаптировано из Khider et al., 2021.

особенностях метаболизма клетки, что позволяет более эффективно подбирать оптимальные условия культивирования [24–28]. Метанотрофы успешно используются для производства различных биохимических веществ из метана, включая жирные кислоты, каротиноиды, янтарную и молочную кислоту. Наиболее изученным штаммом является *Methylococcus capsulatus* Bath: на нем хорошо изучено влияние различных условий на рост культуры, например в работе [21] приведено сравнение эффективности утилизации метана при разных концентрациях меди в среде. Для этого штамма также построена модель метаболизма клетки, есть множество исследований с генетическими модификациями штамма, позволяющими нарабатывать различные целевые вещества.

Методы генной инженерии позволяют модифицировать метаболизм клетки таким образом, чтобы обеспечивать качественно и количественно иную наработку целевого продукта, расширить число продуктов, которые могут нарабатываться штаммом-продуцентом, повысить эффективность наработки уже синтезируемых веществ [29]. В части потенциала использования синтетических бактериальных консорциумов следует отметить, что перспективным может быть также наработка не чистой культуры, а смешанной (рис. 2) [19, 22, 23]. Известно, что на скорость роста метанотрофов, помимо концентрации кислорода, влажности, температуры и состава среды, влияет и присутствие других организмов. Организмы-спутники могут способ-

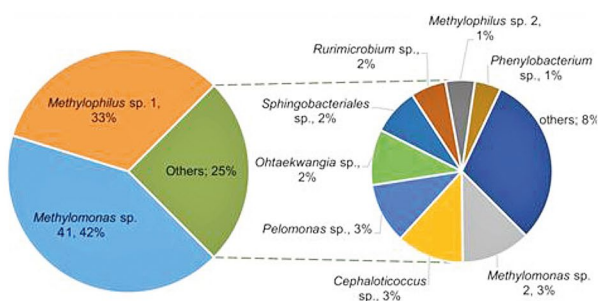
ствовать стабильному росту за счет утилизации продуктов метаболизма и лизиса, которые ингибируют рост метанотрофов, а также за счет синтеза гормонов роста [30]. Кроме того, перспективным для эффективной наработки целевого продукта является формирование искусственных консорциумов [26]. Внутри непосредственно рода *Methylococcus* также имеются и продолжают выявляться новые штаммы, потенциал которых еще только предстоит изучить.

Геномы различаются по набору генов, ключевые гены могут присутствовать в составе различного числа копий, содержать мутации, влияющие на эффективность работы генов, таким образом модифицируя метаболизм клетки [31]. Различия в геномах приводят к различиям в оптимальных условиях культивирования и сказываются на эффективности наработки целевого продукта, поэтому проведение сравнительно-геномного анализа штаммов метанотрофов может помогать отбирать штаммы, способные нарабатывать целевой продукт, с наибольшей эффективностью определять оптимальные условия культивирования, подбирать мишени для генетической модификации.

В заключение данной главы отметим, что модели метаболизма позволяют развивать новые подходы в инженерии микроорганизмов: создание более эффективных или новых путей синтеза белка, топлива, полимеров. Редактирование геномов практически любых организмов, включая микроорганизмы, используемые в биотехнологии в качестве продуцентов (бактерии, водорос-

Повышение скорости роста метанотрофа

- Утилизация продуктов метаболизма и лизиса метанотрофов
- Снабжение метанотрофов факторами роста



Совместная наработка целевого продукта

Methylococcus capsulatus Bath
метанотроф
преобразует метан в органические кислоты

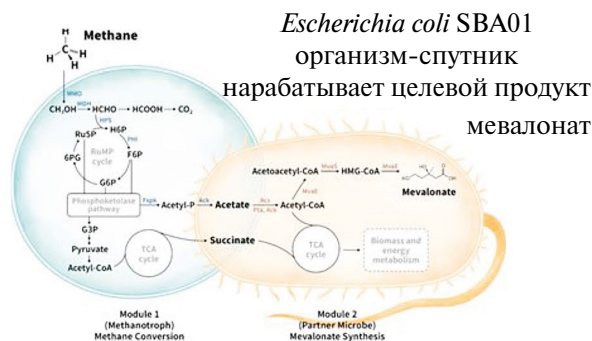


Рис. 2. Перспективы использования синтетических сообществ. Адаптировано из Ошкин и др., 2020; Lee et al., 2021.

ли, грибы), возможно с помощью построенной на адаптивном иммунитете бактерий технологии CRISPR/Cas9. Большинство бактерий способно распознавать и разрушать геном паразитирующих бактериофагов посредством специфических последовательностей CRISPR РНК и специализированных Cas-нуклеаз. Такой способ защиты получил название бактериального адаптивного иммунитета [32, 33] (рис. 3). В 2012 г. был описан способ применения системы CRISPR/Cas9 для целенаправленного разрезания ДНК *in vitro*. Для этого в качестве распознающей последовательности было предложено использовать синтезированную исследователем CRISPR РНК [34, 35]. При редактировании генома организма система CRISPR/Cas9 выполняет роль точного молекулярного скальпеля, разрезающего в строго определенном месте целевой участок ДНК. Обычно разрыв ДНК не приводит к гибели клетки, а запускает процессы репарации. Восстановление последовательности может происходить за счет негомологичного соединения разорванных концов со вставкой или удалением нескольких нуклеотидов, что, в свою очередь, приводит к сдвигу рамки считывания и выключению (нокауту) гена, однако клетка может восстанавливать поврежденную последовательность ДНК, используя в качестве матрицы парную хромосому или иную гомологичную последовательность. В этом случае в момент репарации можно подменить часть матрицы на желаемую последовательность

и встроить ее в место разрыва. Сегодня системы редактирования генома на основе CRISPR/Cas9 используют для выключения генов, внесения различных мутаций, регулирования экспрессии генов [36–38]. Резюмируя, технологии редактирования генома позволяют к началу третьей декады XXI в. проводить инженерию микроорганизмов на совершенно новом уровне качества, скорости и масштабов.

БИОРЕАКТОРЫ: КУРС НА ЭНЕРГОЭФФЕКТИВНОСТЬ

С точки зрения формирования и управления биологической средой устройства, используемые для роста и размножения живых клеток или микроорганизмов, можно разделить на статические (чашки Петри, колбы, культуральные мешки) и динамические биореакторы с вводом дополнительной кинетической энергии (рис. 4). Статические биореакторы используются преимущественно в лабораторных целях при проведении микробиологических исследований в объемах, не превышающих нескольких десятков литров. В промышленных целях применяются динамические биореакторы, использующие дополнительную энергию для перемешивания и гомогенизации культуральной среды, при этом само перемешивание может осуществляться как механически (аппараты с мешалкой), так и с использованием гидравлических (петлевые U-об-

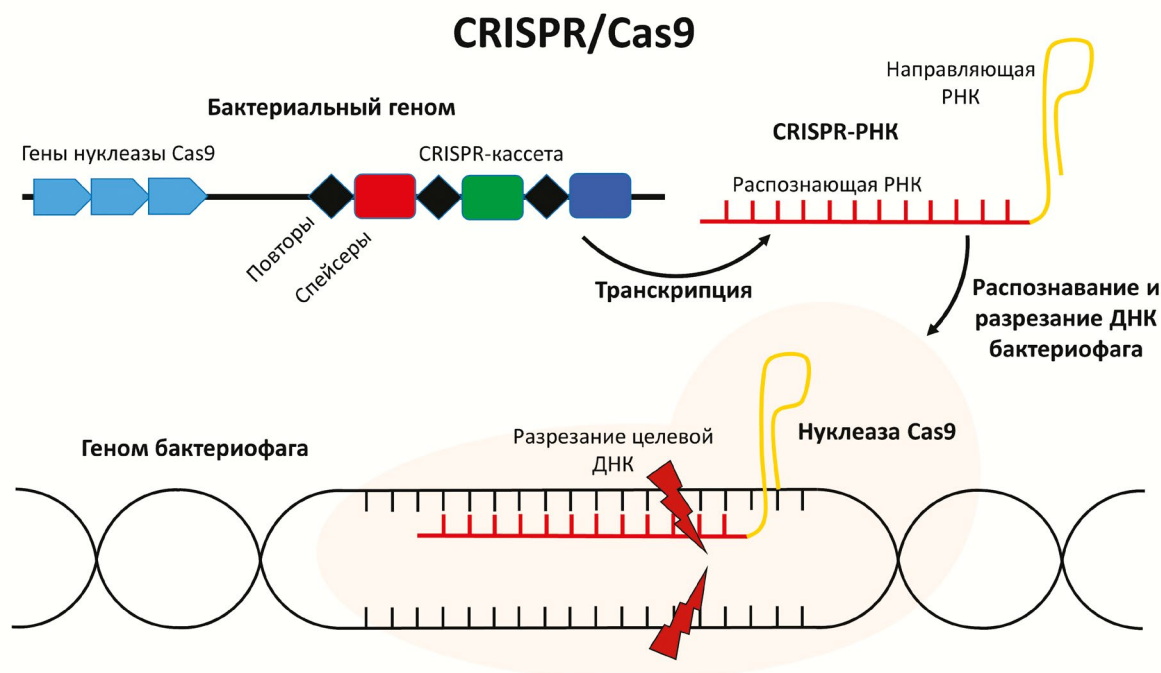


Рис. 3. Работа CRISPR/Cas9 – адаптивного иммунитета бактерий и архей.

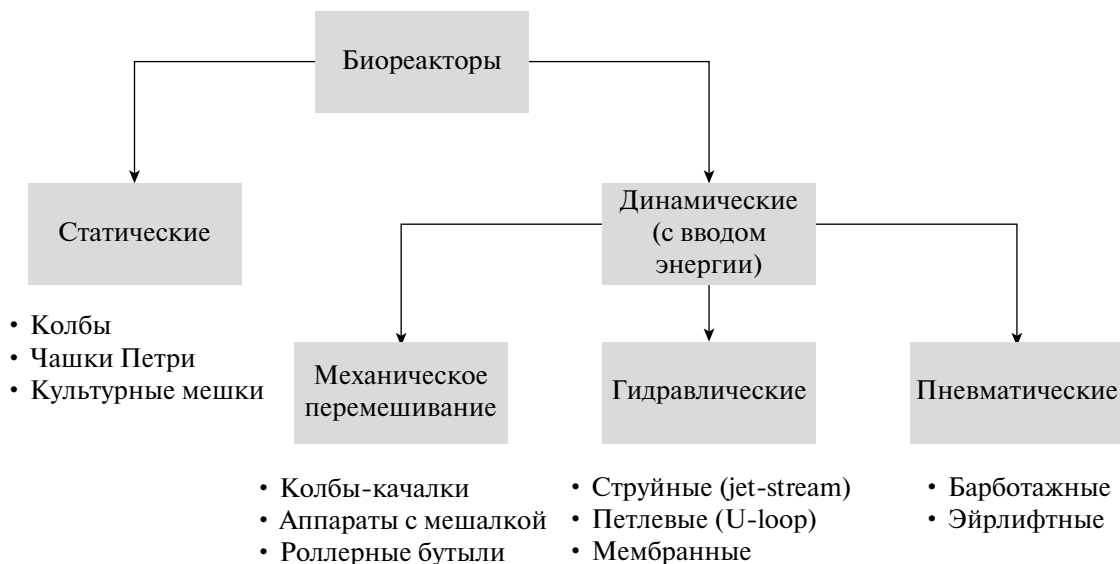


Рис. 4. Схема основных типов биореакторов.

разные, струйные эжекционные) или пневматических систем (эйрлифтные аппараты) [39–43].

Говоря о принципиальных отличиях биотехнологических процессов от чисто химических, следует упомянуть чувствительность биологических агентов к физико-механическим воздействиям, наличие межфазового переноса веществ (по типу “жидкость – клетки”, “газ – жидкость – клетки”), иные требования условий асептики, относительно низкие скорости протекания многих процессов, нестабильность целевых продуктов и безусловную сложность механизмов регуляции роста и биосинтеза [44, 45]. Для достижения требуемого роста и продуктивности культуры должна быть сформирована контролируемая среда. Управляя ключевыми параметрами, такими как температура, pH, насыщение кислородом, можно добиться оптимизации роста клеток или организмов, улучшить производственные показатели биологических продуктов. Рассмотрим далее типы биореакторов, их особенности, уникальные возможности и инженерные вызовы, поговорим о сравнительной эффективности используемых и перспективных биореакторов, направлениях развития.

Биореакторы с мешалкой являются одним из наиболее распространенных типов [44, 46]: механическое устройство (мешалка) используется для перемешивания культуры и обеспечения равномерного распределения питательных веществ, кислорода и других жизненно важных компонентов. Данные биореакторы могут работать как в периодическом, так и в непрерывном режимах, что делает их универсальными и адаптируемыми к различным областям приме-

нения. Биореакторы с перемешиванием обычно используются в производстве вакцин, антибиотиков и ферментов.

Петлевые биореакторы, в частности U-образный биореактор (сконструирован с U-образной петлей для рециркуляции питательной среды). U-образный контур обеспечивает большую площадь поверхности газообмена, что способствует поддержанию оптимального уровня насыщения среды кислородом и газовыми субстратами. Биореактор с U-образным контуром может быть использован для культивирования одноклеточных микроорганизмов в производстве биопротеина [47].

Струйные эжекционные биореакторы используют высокоскоростную газожидкостную струю для создания циркуляции внутри сосуда. Струя создается эжектором, расположенным в верхней части биореактора, которая смешивает газ и жидкость, создает высокую турбулентность, что обеспечивает насыщение кислородом и метаном, необходимое для роста аэробных микроорганизмов [48]. Струйные биореакторы, равно как и упомянутый ранее U-loop, используются для производства микробной биомассы, а также для очистки сточных вод [49].

Биореактор эйрлифтного типа (*airlift*) использует продувку воздухом или газом для облегчения перемешивания и насыщения питательной среды кислородом. Данный механизм обеспечивает циркуляцию клеток, микроорганизмов или субстрата без необходимости механического перемешивания. Широко используется в различных биотехнологических процессах, включая ферментацию, культивирование клеток и очистку сточных вод [50]. *Airlift* имеют меньше

движущихся частей (нет рабочих колес или механических мешалок) и, следовательно, менее подвержены механическим повреждениям, а также доступны для эффективного масштабирования, что делает их пригодными как для лабораторных исследований, так и для промышленного производства. Непрерывная циркуляция среды обеспечивает равномерное распределение клеток, питательных веществ и кислорода по всему биореактору, поддерживает стабильную и однородную среду, сводя к минимуму локализованные градиенты питательных веществ или метаболитов. Отсутствие механических мешалок сводит к минимуму напряжение сдвига, что особенно полезно для чувствительных к сдвигу клеток и микроорганизмов. Данные биореакторы позволяют достичь эффективной скорости переноса кислорода благодаря большой площади поверхности раздела, создаваемой пузырьками газа, поднимающимися через жидкость.

Сравнительный анализ был бы неполным без обзора технологических решений мировых лидеров индустрии.

LanzaTech использует процесс, который улавливает и преобразует богатые углеродом отходящие газы (например, со сталелитейных заводов и перерабатывающих предприятий) в пригодное для использования топливо и химикаты посредством биологического процесса. В частности, компания использует запатентованный микроб, который потребляет монооксид углерода (CO) и двуокись углерода (CO₂) в отходящих газах и ферментирует их для получения этанола, который может быть использован в качестве топлива или в качестве материала для производства других химических веществ [51, 52]. Процесс предусматривает использование газовых смесей, отходов металлургического и химического производства: данные смеси проходят подготовку (компримируются, очищаются от примесей) и подаются в биореактор, где далее в процессе биологической конверсии нарабатываются целевые продукты, например метанол.

Технология Calysta, известная как FeedKind, использует природный микроорганизм, который употребляет метан в качестве источника углерода и энергии для производства богатого белком кормового ингредиента в процессе ферментации [53]. Компания Calysta реализовала технологию, использующую горизонтальные петлевые биореакторы: действует предприятие, производящее белок одноклеточных мощностью 20 тыс. т в год [54].

Наконец, UniBio использует запатентованный метод ферментации, известный как U-образный ферментер, при котором природный газ

(метан) преобразуется в высококонцентрированный продукт из одноклеточного белка (SCP), известный как UniProtein [55]. Отметим, что вертикально-ориентированный петлевой биореактор реализован в промышленном масштабе в России, а его особенности и преимущества включают особую U-образную конфигурацию, в которой питательная среда циркулирует по непрерывному контуру, приводимому в действие нагнетанием газа в основание контура. Непрерывная циркуляция обеспечивает эффективное перемешивание и равномерное распределение клеток и питательных веществ по всему биореактору. Эффективный массообмен между газом и жидкостью достигается за счет большой площади поверхности раздела, образованной поднимающимися пузырьками газа, а качественное перемешивание – применением статических миксеров [56]. Результаты CFD моделирования определили скорость потока порядка 1 м/с, коэффициент массообмена свыше 1500 ч⁻¹. Из конструктивных особенностей следует отметить относительную простоту технологии изготовления – рабочий объем реактора построен на простых цилиндрических оболочках и стандартных элементах, используемых в нефтехимической промышленности, а также возможность подачи газового субстрата непосредственно в жидкую фазу, что увеличивает безопасность технологического процесса, так как не образуется значительных газовых подушек, которые могут воспламеняться от внешних или внутренних источников. Отметим также, что изменение парциального давления по высоте аппарата вызвано вертикальной ориентацией аппарата: наблюдается значительное изменение гидростатического давления по высоте аппарата. Зона максимального давления находится в нижней части аппарата, где и наблюдается максимальная интенсивность массообмена. Среди гидродинамических особенностей выделим относительно низкие скорости движения суспензии в ферментере, что обеспечивает низкие гидродинамические потери, гомогенную среду на протяжении всего аппарата: перемешивающие устройства, расположенные вдоль всей траектории движения жидкой среды, обеспечивают равномерное перемешивание и необходимый для обеспечения заданных коэффициентов массопередачи уровень турбулизации. Следует отметить и низкие сдвиговые напряжения в потоке (до 10 Па) – данная характеристика положительно влияет на рост культуры в ферментере. Важно, что данные характеристики обеспечиваются по всей длине активной зоны аппарата.

В заключительной части настоящей статьи обсудим пути и способы дальнейшей оптимизации процессов и аппаратов, направления поиска новых решений и применения инновационных инструментов в области газовой ферментации.

МОДЕЛИРОВАНИЕ И ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССОВ И АППАРАТОВ

Ключевым процессом, определяющим эффективность биореакторов, является их способность растворять газовый субстрат через межфазную границу. Поток газа из газовых пузырьков в жидкость зависит от двух важных параметров: площади поверхности раздела фаз a и коэффициента массопередачи k_L [57]. Эти два параметра обычно объединяют в объемный коэффициент массопередачи $k_L a$ [58–60]. Поскольку размеры газовых пузырьков не постоянны в различных областях биореактора, поток газа (кислорода, а также метана для метанотрофных бактерий [61]) также может достигать различных значений. Однородность же среды роста микроорганизмов является одним из ключевых факторов для устойчивого процесса с высоким выходом продуктов [62].

Фундаментальное понимание механизмов получения продуктов газовой ферментации в биореакторе должно включать в себя осмысление целого ряда процессов, а именно: принципов гидродинамики, условий перемешивания многофазной и многокомпонентной среды, тепло-массообмена, метаболизма клеточной культуры. Без учета всех этих факторов невозможно обеспечить надежное, безопасное и эффективное ведение биотехнологического процесса [63–65]. Кроме того, понимание сложных взаимосвязей между микробиологической составляющей и гидродинамикой, тепло- и массообменом является основой успешного перехода от процессов в лабораторных масштабах к промышленным системам [66, 67]. Такое понимание может быть достигнуто только с помощью анализа детальной физико-математической модели процессов.

Следствием основного уравнения массообмена $OTR = k_L a (C^* - C)$ является факт нелинейной связи значений k_L и a . Управление показателем удельной объемной скорости переноса кислорода OTR невозможно без проведения качественного математического моделирования: если мы хотим увеличивать OTR (скорость растворения газа), следует развивать межфазную поверхность a (дробление и сжатие пузырьков, повышение газосодержания), а также повышать удельный коэффициент диффузии k_L . Результатом стано-

вится достижение наилучших показателей $k_L a$ для заданных условий среды.

Управление структурными свойствами среды (локальным газосодержанием и размером пузырей) может быть достигнуто посредством генерации турбулентных вихревых течений — существуют различные способы возмущения потока. В случае *U-loop* установленные вдоль контура статические *T-миксеры* обеспечивают однородную пузырьковую среду с оптимальным газосодержанием и диаметром пузырей для обеспечения наибольшего $k_L a$. Управление k_L производится через удельно вводимую энергию и расход газовой фазы. Коэффициент массопереноса $k_L a$ является важнейшим параметром для биореакторов, где газ (например, кислород или метан) должен эффективно переноситься из газовой фазы в жидкую с дальнейшим потреблением микроорганизмами, коррелируя с удельной потребляемой мощностью P_v , поверхностной скоростью газа U_g и его объемным расходом Q_g .

Удельная вводимая мощность P_v представляет собой мощность, подаваемую на единицу объема жидкости в ферментере. Увеличение потребляемой мощности часто связано с улучшением перемешивания и, следовательно, потенциально с увеличением массообмена. Существует корреляция между $k_L a$ и поверхностной скоростью газа U_g , т.е. скоростью газа, поступающего в биореактор, определяемой объемным расходом газа Q_g и площадью поперечного сечения A , через которое газ поступает: $U_g = Q_g / A$. Увеличение U_g обычно усиливает массообмен лишь до определенной точки, после чего может произойти затопление или чрезмерное вспенивание, снижающее массообмен. Взаимосвязи между $k_L a$, вводимой мощностью P_v и расходом газа Q_g почти всегда являются нелинейными и зависят от дополнительных факторов, таких как конструкция ферментера, свойства жидкости и условия эксплуатации. Принципиально достигим высокий коэффициент массообмена в петлевых биореакторах при относительно низкой удельной вводимой энергии и расходах газа. Среди относительно новых инструментов изучения процессов газовой ферментации стоит упомянуть и применение нейросетевых алгоритмов, позволяющее измерять один из ключевых параметров массообмена — площадь межфазной поверхности и управлять развитием межфазной поверхности различными способами, к примеру через снижение коэффициента поверхностного натяжения [68].

Рассмотрим далее основные методы и подходы моделирования биореакторов, используемые на практике.

Показано, что модели вычислительной гидродинамики (CFD) обеспечивают хорошую основу для локального описания исследуемой среды [69, 70]. Задачи эффективности перемешивания и скорости аэрации для жизнеспособности клеток, равно как их производительности и продуктивности, находятся в активной проработке научными коллективами последние несколько декад. Среди прочего отмечается, что высокая интенсивность перемешивания, приводящая к критическим гидродинамическим нагрузкам, негативно влияет на концентрацию клеток (снижение популяции на ~15%), клеточный метаболизм, жизнеспособность клеток [69]. Если скорость пузырьковой среды и скорость аэрации слишком высоки, то возникающий гидродинамический стресс может нанести вред клеткам и привести к низкой продуктивности [71]. С другой стороны, ряд исследований подтверждает, что в отсутствие аэрации воздействие гидродинамических нагрузок воспринимается клетками существенно легче [72, 73]. Иначе говоря, система характеризуется комплексностью и взаимосвязанностью процессов: конвективное перемешивание и аэрация влияют на массоперенос, а также обеспечивают определенные условия для размножения биокультуры [74]. В то же время сама культура является не только активным потребителем растворенного газа, но и акцептором продуктов метаболизма, что означает обратное влияние как на массообмен, так и на конвективные пузырьковые потоки.

Задача моделирования гидродинамики в трехмерном (3D) многофазном потоке нетривиальна ввиду присутствия пространственно-временных пульсаций турбулентности кинетической энергии (k) и скорости диссипации (ϵ) [71]. В ряде исследований были протестированы различные методы с равномерным размером пузырьков, законами сопротивления и моделями турбулентности, при этом к настоящему моменту не представлено единого надежного метода предсказания коэффициента массообмена $k_L a$ в зависимости от параметра пузырькового течения [75–77]. В указанных работах, несмотря на специфичность исследуемых аппаратов и сред, погрешность предсказаний с использованием доступных моделей достигает 40%. Существуют подходы, учитывающие макро- и микромаштабы перемешивания: в качестве основного механизма, описывающего массоперенос, рассматривается деформация пузырьков под действием макроскопического потока [78], однако все теоретически выведенные модели приводили к значительным ошибкам в пределах 20% при

сравнении с экспериментальными данными [77, 78], что указывает на необходимость разработки более точных моделей, например с применением теории пограничного диффузионного слоя для определения локального массообмена. Также показана необходимость учитывать взаимодействие пузырьков и изменение их размера в результате разрушения и коалесценции [79]. Эти дополнительные требования делают двухфазные модели сложными для теоретического описания и дальнейшей верификации [80].

В настоящее время наиболее распространенный подход к построению многофазных моделей пузырьковых сред заключается в комбинировании усредненного по времени решения для потока жидкости с непрерывным (Эйлеровым) описанием пузырьков [81, 82]. В рамках усредненного по времени подхода движение жидкости решается в соответствии с уравнениями Навье–Стокса с усреднением по Рейнольдсу (RANS) с использованием k - ϵ модели турбулентности [83]. Для реализации локального распределения пузырьков по области ферментера используются балансовые модели с использованием дискретизации на основе метода классов (MOC) или модели множественных групп размеров (MUSIG) [75, 84–86]. С помощью этих моделей настраиваются вероятности коалесценции и разрушения, чтобы имитировать результат столкновения пузырьков [82, 87, 88].

В то же время Эйлеров подход по описанию пузырьковых сред подвергается критике [89, 90]: в основе данного подхода предполагается, что пузырьки движутся в квазистационарном, усредненном по времени поле течения с независимым от времени характером диссипации энергии. В действительности все обстоит наоборот: время, проведенное отдельным пузырьком в ферментере, значительно меньше, чем время, необходимое для определения достоверного среднего поля течения. Коэффициент массопереноса, который получен в виде сильно нелинейной функции диссипации энергии, усредненной по времени, исказит пространственно-временные характеристики массопереноса. Более того, в большинстве пузырьковых сред пузырьки представляют собой дискретные объекты, которые взаимодействуют непосредственно с жидкостью и другими пузырьками, при этом происходят дискретные события разрушения и парной коалесценции. Пересчет этой дискретной совокупности в непрерывную плотность возможен только в том случае, если изменения в концентрации пузырьков происходят достаточно медленно.

В качестве альтернативы данному подходу предлагаются методы, учитывающие индивидуальные траектории пузырей в отдельности (лагранжевый подход) [91]. Традиционно такой подход является значительно более трудоемким по сравнению с методом Эйлера и ограничен количеством рассматриваемых пузырей. Однако этот недостаток удается снизить за счет подхода решеток Больцмана. По сравнению с традиционными конечно-элементными и конечно-разностными методами решетки Больцмана обеспечивают улучшение на несколько порядков скорости вычислений при решении уравнений переноса жидкости [89]. Эта тенденция усиливается при использовании вычислителей на базе графических процессоров, которые могут в полной мере использовать локализованный характер уравнений переноса Больцмана. С другой стороны, высокое газосодержание в пузырьковой среде делает такие модели некорректными в силу коррелированности и нелокальности динамики пузырей в такой газонасыщенной среде. Резюмируя, можно сделать вывод, что даже сами подходы к моделированию пузырьковых сред не сводятся к общепринятому универсальному методу, требуют развития и в настоящий момент находятся в стадии активных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря современным инструментам, включающим математическое моделирование, средства синтетической биологии, возможности высокопроизводительных вычислений, CFD моделирование, становится возможным создание штаммов улучшенной производительности и биореакторов нового типа, сохраняя тенденцию к бережному по отношению к природным ресурсам устойчивому развитию. Работы научных групп по усовершенствованию подходов и инструментов газовой ферментации ведутся в широком спектре междисциплинарных подзадач коллективами от университетских лабораторий до специально создаваемых научно-исследовательских департаментов в составе крупных российских и международных компаний. Дальнейшее развитие комплексного подхода, совершенствование и широкомасштабное внедрение газовой ферментации лежат в основе пути к устойчивому развитию экономики в мире с ограниченными ресурсами.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-24-00454, <https://rscf.ru/project/24-24-00454/>

ОБОЗНАЧЕНИЯ

a	удельная площадь контакта фаз, м^{-1}
OTR (Oxygen Transfer Rate)	удельная объемная скорость переноса кислорода, $\text{кг}\cdot\text{с}^{-1}\cdot\text{м}^{-3}$
C	концентрация растворенного кислорода в жидкости, $\text{кг}\cdot\text{м}^{-3}$
C^*	равновесная концентрация растворенного кислорода в жидкости, $\text{кг}\cdot\text{м}^{-3}$
$k_L a$	коэффициент массопереноса
k_L	удельный коэффициент диффузии, $\text{м}/\text{с}$
P_V	удельная потребляемая мощность
U_g	поверхностная скорость газа, $\text{м}/\text{с}$
Q_g	объемный расход газа, $\text{м}^3/\text{с}$
A	площадь поперечного сечения патрубка, через который поступает газ, м^2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *English W.H.* World population // Population. V. 1. № 2. P. 3.
2. *Roser M., Ritchie H., Rosado P.* Our world in data: food supply. 2013.
3. *Raut N.A. et al.* (ed.). 360-degree waste management, V. 1: fundamentals, agricultural and domestic waste, and remediation. Elsevier, 2023.
4. *Agrawal A., Gopal K.* Biomass production in food chain and its role at trophic levels. In: Springer.: Biomonitoring of Water and Waste Water, 2013.
5. *Fomichev A.N.* On scientific substantiation of concepts of ecological development // Social sciences and modernity. 2008. № 3. P. 142–150. [Фомичев А.Н. О научных обоснованиях концепций экологического развития // Общественные науки и современность. 2008. № 3. С. 142–150.]
6. *Ravindra P. et al.* Value-added food: single cell protein // Biotechnology advances. 2000. V. 18. № 6. P. 459–479.
7. *Suman G. et al.* Single cell protein production: a review // Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci. 2015. V. 4. № 9. P. 251–262.
8. *Ritala A. et al.* Single cell protein – state-of-the-art, industrial landscape and patents 2001–2016 // Front. Microbiol. 2017. V. 8. P. 2009.
9. *Tusé D., Miller M.W.* Single-cell protein: Current status and future prospects // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 1984. V. 19. № 4. P. 273–325.
10. *Yáñez-Ruiz D.R., Martín-García A.I.* Non-cow milk production: the greenhouse-gas emissions and climate change // Non-Bovine Milk and Milk Products. Academic Press, 2016. P. 15–38.
11. *Leger D., Matassa S., Noor E., Shepon A., Milo R., Bar-Even A.* Photovoltaic-driven microbial protein

- production can use land and sunlight more efficiently than conventional crops // PNAS. 2021. V. 118. № 26. P. e2015025118.
12. Bae J., Jin S., Kang S., Cho B.K., Oh M. Recent progress in the engineering of C1-utilizing microbes // Curr. Opin. Biotechnol. 2022. V. 78. P. 102836.
13. Guerrero-Cruz S., Vaksmaa A., Horn M. A., Niemann H., Pijuan M., Ho A. Methanotrophs: discoveries, environmental relevance, and a perspective on current and future applications // Front. Microbiol. 2021. V. 12. P. 678057.
14. Al Sayed A., Fergala A., Eldyasti A. Sustainable biogas mitigation and value-added resources recovery using methanotrophs intergrated into wastewater treatment plants // Rev. Environ Sci. Biotechnol. 2018. V. 17. P. 351–393.
15. Gupta A., Ahmad A., Chothwe D., Madhu M.K., Srivastava S., Sharma V.K. Genome-scale metabolic reconstruction and metabolic versatility of an obligate methanotroph *Methylococcus capsulatus* str. Bath // Peer J. 2019. V. 7. P. e6685.
16. Kalyuzhnaya M.G., Puri A.W., Lidstrom M.E. Metabolic engineering in methanotrophic bacteria // Metabolic Engineering. 2015. V. 29. P. 142–152.
17. Park S., Brown K.W., Thomas J.C. The effect of various environmental and design parameters on methane oxidation in a model biofilter // Waste Manag. Res. 2002. V. 20. № 5. P. 434–444.
18. Zhu Y., Koo C.W., Cassidy C.K. et al. Structure and activity of particulate methane monooxygenase arrays in methanotrophs // Nat. Commun. 2022. V. 13. № 1. P. 5221.
19. Smith T.J., Murrell J.C. Chapter nine – mutagenesis of soluble methane monooxygenase. Academic Press. Elsevier: Methods in Enzymology, 2011.
20. Semrau J.D., DiSpirito A.A., Yoon S. Methanotrophs and copper // FEMS Microbiol. Rev. 2010. V. 34. № 4. P. 496–531.
21. Kenney G.E., Sadek M., Rosenzweig A.C. Copper-responsive gene expression in the methanotroph *Methylosinus trichosporium* OB3b // Metallomics. 2016. V. 8. № 9. P. 931–940.
22. Trotsenko Y.A., Murrell J.C. Metabolic aspects of aerobic obligate methanotrophy. advances in applied microbiology // Academic Press. 2008. V. 63. P. 183–229.
23. Khmelenina V.N., Colin Murrell J., Smith T.J., Trotsenko Y.A. Physiology and biochemistry of the aerobic methanotrophs. Springer.: Aerobic Utilization of Hydrocarbons, Oils and Lipids, 2018.
24. Dong-W. Choi, Kunz R.C., Boyd E.S., Semrau J.D., Antholine W.E., Han J.I. et al. The membrane-associated methane monooxygenase (pMMO) and pMMO-NADH: quinone oxidoreductase complex from *methylococcus capsulatus* bath // J. Bacteriol. 2003. V. 185. № 19.
25. Xu B., Liu Y., Chen K., Wang L., Sagada G., Tegomo A.F. et al. Evaluation of methanotroph (*Methylococcus capsulatus*, Bath) bacteria meal (FeedKind®) as an alternative protein source for juvenile black sea bream, *Acanthopagrus schlegelii* // Front. Marine Sci. 2021. V. 8. P. 778301.
26. Lee H., Baek J.I., Lee J.Y., Jeong J., Kim H., Lee D.H. et al. Syntrophic co-culture of a methanotroph and heterotroph for the efficient conversion of methane to mevalonate // Metab. Eng. 2021. V. 67. P. 285–292.
27. Best D.J., Higgin I.J. Methane-oxidizing activity and membrane morphology in a methanolgrown obligate methanotroph // *Methylosinus Trichosporium* OB3b. 1981. V. 125. № 1. P. 73–84.
28. Ho A., de Roy K., Thas O. et al. The more, the merrier: heterotroph richness stimulates methanotrophic activity // ISME J. 2014. V. 8. № 8. P. 1747–1751.
29. Nguyen A.D., Hwang I.Y., Lee O.K., Kim D., Kalyuzhnaya M.G., Mariyana R. et al. Systematic metabolic engineering of *Methylobacterium alcaliphilum* 20Z for 2,3-butanediol production from methane // Metab. Eng. 2018. V. 47. P. 323–333.
30. Oshkin I.Y., Belova S.E., Khokhlachev N.S. et al. Molecular analysis of the microbial community developing in continuous culture of *methylococcus* sp. concept-8 on natural gas // Microbiology. 2020. V. 89. P. 551–559.
31. Sandoval J.M., Arenas F.A., Vásquez C.C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase protects *escherichia coli* from tellurite-mediated oxidative stress // PLoS ONE. 2011. V. 6. № 9. P. e25573.
32. Boti M.A., Athanasopoulou K., Adamopoulos P.G., Sideris D.C., Scorilas A. Recent advances in genome-engineering strategies // Genes. 2023. V. 14. № 1. P. 129.
33. Makarova K.S., Koonin E.V. Annotation and classification of CRISPR-cas systems // Methods Mol. Biol. 2015. V. 1311. P. 47–75.
34. Ledford H., Callaway E. Pioneers of revolutionary CRISPR gene editing win chemistry Nobel // Nature. 2020. V. 586. № 7829. P. 346–347.
35. Li C., Brant E., Budak H., Zhang B. CRISPR/Cas: a Nobel Prize award-winning precise genome editing technology for gene therapy and crop improvement // J. Zhejiang Univ. Sci. B. 2022. V. 22. № 4. P. 253–284.
36. Zhang D., Zhang Z., Unver T., Zhang B. CRISPR/Cas: A powerful tool for gene function study and crop improvement // J Adv Res. 2020. V. 29. P. 207–221.
37. Javed M.R., Noman M., Shahid M., Ahmed T., Khurshid M., Rashid M.H. et al. Current situation of biofuel production and its enhancement by CRISPR/Cas9-mediated genome engineering of microbial cells // Microbiol. Res. 2019. V. 219. P. 1–11.
38. Lakhawat S.S., Malik N., Kumar V., Kumar S., Sharma P.K. Implications of CRISPR-Cas9 in developing next generation biofuel: a mini-review // Curr. Protein Pept. Sci. 2022. V. 23. № 9. P. 574–584.

39. *Chisti M.Y., Moo-Young M.* Airlift reactors: characteristics, applications and design considerations // *Chem. Eng. Commun.* 1987. V. 60. № 1–6. P. 195–242.
40. *Warnecke H.J., Geisendörfer M., Hempel D.C.* Mass transfer behaviour of gas-liquid jet loop reactors // *Chem. Eng. Technol.* 1988. V. 11. № 1. P. 306–311.
41. *Joshi J.B. et al.* Sparged loop reactors // *Can. J. Chem. Eng.* 1990. V. 68. № 5. P. 705–741.
42. *Olsen D.F. et al.* Optimal operating points for SCP production in the U-loop reactor // *IFAC Proc. Vol.* 2010. V. 43. № 5. P. 499–504.
43. *Petersen L.A.H. et al.* Mixing and mass transfer in a pilot scale U-loop bioreactor // *Biotechnol. Bioeng.* 2017. V. 114. № 2. P. 344–354.
44. *Prado-Rubio O. A., Jørgensen J. B., Jørgensen S.B.* Systematic model analysis for single cell protein (SCP) production in a U-loop reactor // *Comp. Aided Chem. Eng.* Elsevier, 2010. V. 28. P. 319–324.
45. *Oosterhuis N.M.G., Junne S.* Design, applications, and development of single-use bioreactors // *Bioreactors: Design, Operation and Novel Applications.* 2016. P. 261–294.
46. *Bonvillani P. et al.* Theoretical and experimental study of the effects of scale-up on mixing time for a stirred-tank bioreactor // *Braz. J. Chem. Eng.* 2006. V. 23. P. 1–7.
47. *Petersen L.A.H. et al.* Modeling and system identification of an unconventional bioreactor used for single cell protein production // *Chem. Eng. J.* 2020. V. 390. P. 124438.
48. *Hu W.S.* Cell culture bioreactors // *Cell Cult. Bioproc. Eng. Sec. Ed.* CRC Press, 2020. P. 279–303.
49. *Diez V. et al.* A novel jet-loop anaerobic filter membrane bioreactor treating raw slaughterhouse wastewater: Biological and filtration processes // *Chem. Eng. J.* 2021. V. 408. P. 127288.
50. *Moo-Young M., Chisti Y.* Bioreactor applications in waste treatment // *Resources, Conserv. Recycl.* 1994. V. 11. № 1–4. P. 13–24.
51. *Handler R.M. et al.* Life cycle assessments of ethanol production via gas fermentation: anticipated greenhouse gas emissions for cellulosic and waste gas feedstock // *Indust. Eng. Chem. Res.* 2016. V. 55. № 12. P. 3253–3261.
52. *Teixeira L.V., Moutinho L.F., Romão-Dumaresq A.S.* Gas fermentation of C1 feedstocks: commercialization status and future prospects // *Biofuels, Bioprod. Biorefin.* 2018. V. 12. № 6. P. 1103–1117.
53. *Guo B. et al.* A natural gas fermentation bacterial meal (FeedKind®) as a functional alternative ingredient for fishmeal in diet of largemouth bass, *Micropterus Salmoides* // *Antioxidants.* 2022. V. 11. № 8. P. 1479.
54. *Banks M. et al.* Industrial production of microbial protein products // *Curr. Opin. Biotechnol.* 2022. V. 75. P. 102707.
55. *Rønn M. et al.* Evaluation of nutritional quality for weaner piglets of a new methanotrophic microbial cell-derived protein feed // *Animal Feed Sci. Technol.* 2022. V. 294. P. 115498.
56. *Paglianti A.* Recent innovations in turbulent mixing with static elements // *Recent Patents Chem. Eng.* 2008. V. 1. № 1. P. 80–87.
57. *Starodumov I. et al.* Measurement of mass transfer intensity in gas-liquid medium of bioreactor circuit using the thermometry method // *Fluids.* 2022. V. 7. № 12. P. 366.
58. *Aroniada M. et al.* Estimation of volumetric mass transfer coefficient (kLa) –Review of classical approaches and contribution of a novel methodology // *Biochem. Eng. J.* 2020. V. 155. P. 107458.
59. *Ho D. et al.* Enhancing gas-liquid volumetric mass transfer coefficient // *J. Indust. Eng. Chem.* 2020. V. 87. P. 1–17.
60. *Abbasian-arani M., Hatamipour M.S., Rahimi A.* Experimental determination of gas holdup and volumetric mass transfer coefficient in a jet bubbling reactor // *Chinese J. Chem. Eng.* 2021. V. 34. P. 61–67.
61. *Richard H. et al.* C1-proteins prospect for production of industrial proteins and protein-based materials from methane // *Algal Bioref. Circular Bioecon.* CRC Press, 2022. P. 251–276.
62. *Kalyuzhnaya M.G., Gomez O.A., Murrell J.C.* The methane-oxidizing bacteria (methanotrophs) // *Taxonomy, genomics and ecophysiology of hydrocarbon-degrading microbes.* 2019. P. 245–278.
63. *León-Becerril E., Maya-Yescas R.* Axial variation of mass transfer volumetric coefficients in bubble column bioreactors // *Chem. Prod. Process Modeling.* 2010. V. 5. № 1.
64. *Rahimi M.J. et al.* Computational fluid dynamics study of full-scale aerobic bioreactors: Evaluation of gas-liquid mass transfer, oxygen uptake, and dynamic oxygen distribution // *Chem. Eng. Res. Design.* 2018. V. 139. P. 283–295.
65. *Nizovtseva I.G. et al.* Simulation of two-phase air-liquid flows in a closed bioreactor loop: Numerical modeling, experiments, and verification // *Math. Methods Appl. Sci.* 2022. V. 45. № 13. P. 8216–8229.
66. *Charles M.* Fermentation scale-up: problems and possibilities // *Trends Biotechnol.* 1985. V. 3. № 6. P. 134–139.
67. *Finkler A.T.J. et al.* A model-based strategy for scaling-up traditional packed-bed bioreactors for solid-state fermentation based on measurement of O₂ uptake rates // *Biochem. Eng. J.* 2021. V. 166. P. 107854.
68. *Nizovtseva I.G. et al.* Influence of the gas-liquid non-equilibrium mediastructure on the mass transfer dynamics in biophysical processes // *Smart Mater. Struct.* 2023. V. 33. № 1. P. 015028.
69. *Abu-Reesh I., Kargi F.* Biological responses of hybridoma cells to hydrodynamic shear in an agitated bioreactor // *Enzyme Microb. Technol.* 1991. V. 13. № 11. P. 913–919.

70. *Sharma C., Malhotra D., Rathore A.S.* Review of computational fluid dynamics applications in biotechnology processes // *Biotechnol. Prog.* 2011. V. 27 № 6. P. 1497–1510.
71. *Odeleye O.A. et al.* On the fluid dynamics of a laboratory scale single-use stirred bioreactor // *Chem. Eng. Sci.* 2014. V. 111 № 100. P. 299–312.
72. *Yang S.-T.* (Ed.). *Bioprocessing for Value-added Products from Renewable Resources: New Technologies and Applications.* Elsevier, 2011.
73. *Ma N., Mollet M., Chalmers J.J.* Aeration, mixing and hydrodynamics in bioreactors, *Encyclopedia of cell technology.* Wiley, New York, 2003.
74. *Schmalzriedt S., Jenne M., Mauch K., Reuss M.* Integration of physiology and fluid dynamics, in: U.S. von Stockar (Ed.), *Process Integration in Biochemical Engineering, Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology.* Springer, Berlin, Heidelberg, 2003. V. 80. P. 19–68.
75. *Amer M., Feng Y., Ramsey D.J.* Using CFD simulations and statistical analysis to correlate oxygen mass transfer coefficient to both geometrical parameters and operating conditions in a stirred-tank bioreactor // *Biotechnol. Prog.* 2019. V. 35. № 3. P. 1–14.
76. *Kaiser C.S. et al.* Engineering characteristics of a single-use stirred bioreactor at bench-scale: the mobius cell ready 3L bioreactor as a case study // *Eng. Life Sci.* 2011. V. 11. № 4. P. 359–368.
77. *Maltby R., Tian S., Chew Y.M.J.* Computational studies of a novel magnetically driven single-use technology bioreactor: A comparison of mass transfer models // *Chem. Eng. Sci.* 2018. V. 187. P. 157–173.
78. *Martín M., Montes F.J., Galán M.A.* On the contribution of the scales of mixing to the oxygen transfer in stirred tank // *Chem. Eng.* 2008. V. 145. № 2. P. 232–241.
79. *Marques M.P.C., Cabral J.M.S., Fernandes P.J.* Bioprocess scale-up: quest for the parameters to be used as criterion to move from microreactors to lab-scale // *Chem. Technol. Biotechnol.* 2010. V. 85. № 9. P. 1184–1198.
80. *Delafose A. et al.* Comparison of hydrodynamics in standard stainless steel and single-use bioreactors by means of an Euler-Lagrange approach // *Chem. Eng. Sci.* 2018. V. 180. P. 52–64.
81. *Nizovtseva I. et al.* Simulation of two-phase air–liquid flows in a closed bioreactor loop: Numerical modeling, experiments, and verification // *Math. Methods Appl. Sci.* 2022. V. 45. № 13. P. 8216–8229.
82. *Haringa C. et al.* Euler-Lagrange analysis towards representative down-scaling of a 22 m³ aerobic *S. cerevisiae* fermentation // *Chem. Eng. Sci.* 2017. V. 170. P. 653–669.
83. *Amer M., Feng Yu., Ramsey J.D.* Using CFD simulations and statistical analysis to correlate oxygen mass transfer coefficient to both geometrical parameters and operating conditions in a stirred-tank bioreactor // *Biotechnol. Prog.* 2019. V. 35. № 3. P. e2785.
84. *Moilanen P. et al.* Modelling mass transfer in an aerated 0.2 m³ vessel agitated by Rushton, Phasejet and Com-bijet impellers // *Chem. Eng.* V. 0142. № 1. P. 95–108.
85. *Li X., Scott K., Kelly W.J., Huang Z.* Development of a computational fluid dynamics model for scaling-up ambr bioreactors, *biotechnol.* // *Bioprocess Eng.* 2018. V. 23. P. 710–725.
86. *Sanyal J., Marchisio L.D., Fox O.R., Dhanasekharan K.* On the comparison between population balance models for CFD simulation of bubble columns // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2005. V. 44. № 14. P. 5063–5072.
87. *Sajjadi, Baharak, Raman, et al.* Review on gas-liquid mixing analysis in multiscale stirred vessel using CFD // *Rev. Chem. Eng.* 2012. V. 28. № 2–3. P. 171–189.
88. *Villiger T.K. et al.* Experimental and CFD physical characterization of animal cell bioreactors: From micro-to production scale // *Biochem. Eng. J.* 2018. V. 131. P. 84–94.
89. *Witz C., Treffer D., Hardiman T., Khinast J.* Local gas holdup simulation and validation of industrial-scale aerated bioreactors // *Chem. Eng. Sci.* 2016. V. 152. P. 636–648.
90. *Shu S., Zhang J., Yang N.* GPU-accelerated transient lattice Boltzmann simulation of bubble column reactors // *Chem. Eng. Sci.* 2020. V. 214. P. 115436.
91. *Thomas J.A. et al.* A mechanistic approach for predicting mass transfer in bioreactors // *Chem. Eng. Sci.* V. 237. 2021. P. 116538.