

Pilot léptékű fermentációoktatás a műszaki felsőoktatásban

Pilot-scale fermentation education in technical higher education

DR. NÉMETH Áron, egyetemi docens

BME, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tanszék,
H-1111 Budapest, Műegyetem rkp.3., +36 1 463 2693, naron@f-labor.mkt.bme.hu

ABSTRACT

One of the biggest challenges of higher technical education is that engineering students should meet and use such industrial systems that they will encounter and work with during the course of their careers, and for which they must be the most competent experts within a company or plant. Bioengineers are trained at BSc level in Hungary at 5 universities – the largest number at BME – but due to the different infrastructural conditions, they receive very different practical training. Bioengineers graduated from BME are welcomed by the labor market due to their appropriate engineering approach and practical training. In order to maintain and develop this, we have introduced a gap-filling feature in the laboratory subject of Bioengineering Operations and Processes of the past 40 years, whereby all students must not only perform sterilization and aeration exercises on a pilot plant-scale fermenter, but also perform real (probiotic) fermentation. Due to the limited time available for the lab exercises, it was a serious challenge to choose a fermentation that would result in measurable growth within 4 hours. I would like to present its pedagogical aspects, cost aspects, and implementation, as a useful and good practice that can not only be utilized in large-scale higher education, but also has proven to be a motivational teaser in the Fermentation Pilot plant Laboratory of BME.

KIVONAT

A műszaki felsőoktatás egyik legnagyobb kihívása, hogy a mérnökhallgatók találkozhassanak olyan ipari rendszerekkel, amelyek üzemeltetésével, kialakításával, megvalósításával pályájuk során szerencsés esetben találkozhatnak, és dolgozni fognak, s amelyeknek egy cégen vagy üzemen belül a legkompetensebb szakértői kell legyenek. A biomérnököket Magyarországon BSc szinten 5 egyetemen képzik – legnagyobb létszámban a BME-n –, de a különböző infrastrukturális adottságok miatt igen különböző gyakorlati képzéseket kapnak. A BME-ről kibocsájtott biomérnököket a munkaerőpiac szívesen fogadja a megfelelő mérnöki szemlélet és gyakorlatias képzés következtében. Ennek fenntartása és fejlesztése érdekében az elmúlt 40 év Biomérnöki műveletek és folyamatok labor tantárgyában hiánypótló jelleggel bevezettük, hogy nem csupán sterilizációs és levegőztetési gyakorlatot kell a kísérleti üzemi léptékű fermentoron minden hallgatónak végeznie, hanem valós (probiotikum) fermentációt. A laborgyakorlatok limitált órarendi ideje miatt komoly kihívást jelentett olyan fermentáció választása, amely 4 óra alatt is mérhető növekedést eredményez. Ennek pedagógiai szempontjait, költség szempontjait, és megvalósítását szeretném bemutatni, mintegy hasznos és jógyakorlatot, amely nemcsak a nagyléptékű felsőoktatásban hasznosítható, de motivációs kedvcsinálónak is bevált a BME Fermentációs Félüzemi laboratóriumában.

Kulcsszavak: léptéknövelt élesztőfermentáció, laborgyakorlat, biomérnök BSc

1. BEVEZETÉS

A tanulmány kulcsszereplője a „biomérnök”. Bár már több mint 40 éve jött létre a Budapesti Műszaki Egyetem Vegyészmérnöki Karán a biomérnök képzés, még mindig sokan először hallanak róla, ezért először a biomérnököt szeretném definiálni. A Biomérnök egy olyan speciális mérnök, aki a (mikro)biológia eszköztárát képes az emberiség céljaira alkalmazni iparban, környezet-védelemben, és mezőgazdaságban is, tehát tulajdonképpen egy „alkalmazott mikrobiológus”. Talán a legszélesebb szakosodási lehetőséget is BME nyújtja, ahol 4 specializációra szakosodhatnak a biomérnökök: Alkalmazott biotechnológia, Élelmiszermínősítő, Környezetvédelmi és Egészségvédő specializációra. Mind a 4 specializációnak

megvannak a mikrobiológiai vonatkozásai, így nem meglepő, hogy valamennyi esetben közös záróvizsga tárgy az a *Biomérnöki műveletek és folyamatok* (BIM), amelyiknek közel felét a mikrobák tenyésztése, és nagy volumenű alkalmazása teszi ki, nevezzük „*Fermentációs tudomány*nak”.

A 2007-ben bevezetett bolognai rendszer mind három szintjén (BSc, MSc, PhD) képezik a biomérnököket, természetesen a legnagyobb számban a BSc képzésben résztvevők vannak mind a BME-n, mind pedig az összes magyarországi biomérnök képző műhelyen (BME, DE, PE, SzTE, BCE), így jelen tanulmányban is a biomérnöki alapképzésre fókuszálok. (Bologna előtt is 2 szintes volt a képzés: üzemmérnök és okleveles biomérnök szinteken képezték).

Napjaink egyik legnagyobb oktatási kihívása, hogy az egyetemre jelentkező hallgatók más kompetenciákkal és attitűdökkel rendelkeznek a 20-40évvvel ezelőttiekhez képest: épp a bolognai rendszer következtében gyakrabban válhatnak szakot, azaz nem kötelező végig küzdeni egy képzést, ami csökkent elköteleződést és motivációt eredményez és növeli a lemorzsolódást; megváltoztak a tanulási szokások, olvasás(jegyzet)/frontális oktatáson keresztül gyenge hatékonyságú számukra az információ átadás, míg interaktív vagy játékos, vagy online/videó formában gyorsan tanulnak és a motivációjuk is nagyobb. Mindez a biomérnök képzésben még azzal is kiegészül, hogy főleg biológiai orientáltságú hallgatók jelentkezők biomérnöknek, akik a fizikát, matematikát általában nem kedvelték és/vagy nem tudták, tehát nem a mérnökség volt a hajtóerő a pályorientációjuk során. Emiatt az ilyen matematikai és fizikai tananyagok iránt kevésbé motiváltak és fogékonyak, és jelentős részük – szemben a korábbi évekkel – nem a technológiai irányokba, hanem az egészségügyi/genetikai labor irányok felé érdeklődik.

Mindezek alapján a **tanulmányban azt a kérdést** járom körül, hogy **hogyan lehet** a biológiai érdeklődésű, de mérnökségtől idegenkedő **alapképzéses hallgatók számára** érdekes, tanulságos, és szemléltető **félüzemi (pilot) laborgyakorlatot szervezni** a korlátozott anyagi lehetőségek mellett (pl. nincs alapanyagra támogatás a félüzemi laborokhoz, nincs technikus segítség stb.)?

A képzés megalkotásakor is szerepelt benne olcsó, félüzemi gyakorlat, de a bolognai rendszer adaptációja során az az MSc-re került, és mivel a BSc-s hallgatók alig 10%-a jön tovább MSc-re úgy képeztünk biomérnököket másfél évtizeden át, hogy csak elméletben tanultak fermentációt, de gyakorlatban csak azok végeztek, akik ilyen szakdolgozatot vagy egyéni feladatot vállaltak. A kialakítandó gyakorlatnak a kis továbbhaladó hallgatói létszám ellenére azért olyannak kellett lennie, hogy minimalizáljuk a BSc/MSc közötti átfedést.

Végül, de nem utolsó sorban, megoldandó probléma, hogy a laborgyakorlat 6 órás ideje alatt maximum 4 órányi idő áll a fermentációra rendelkezésre, márpedig az ipari fermentációk 24-168h között változnak, hogyan lehet ezt ennyire felgyorsítani annak érdekében, hogy már 4 óra alatt is mérhető sejtnövekedést tudjanak a hallgatók tapasztalni a félüzemi bioreaktorban?

Mivel a BIM labor célja az előadás anyag gyakorlati tapasztalaton keresztüli elmélyítése, minden hallgatónak 5 gyakorlaton kell részt vennie, (1. Enzimkinetika, 2. Fermentáció kinetika, 3. Sterilizés, levegőztetés, 4. Speciális elválasztási műveletek, 5. Biológiai szennyvíztisztítás), amelyek kumuláltan 6-6 órás alkalmakkal kerülnek forgószínpad-szerűen megtartásra, nem volt lehetőség a félüzemi sterilizés és levegőztetésen kívül másik labor helyett/mellett a félüzemi fermentációra (akkor is maximum 6 óra lett volna), így ez a gyakorlat került átalakításra részben arra reagálva, hogy egy korábbi igen jó évfolyam jelezte, hogy „olyan sok érdekeset tanultunk a fermentációról, jó lett volna ki is próbálni”.

Tehát a **célkitűzés**, olyan félüzemi (pilot) fermentációs gyakorlat kialakítása, ami 1) belefér a 6h-s laboridőbe a sterilizés 2h után max 4h hosszban, 2) aerob, tehát van értelme a levegőztetési viszonyok tanulmányozásának, 3) alacsony költségű az üzemi méret ellenére, 4) segíti a műszaki tudományok megértését a biológiai orientáltságú hallgatóknak, 5) növeli a hallgatói motivációt a csapatmunkán keresztül is, 6) nem igényel hosszú előkészítést. Hasonló problémákat fogalmaztak meg Újzélandi kutatók [1] a biomérnök képzésükben, ők azonban virtuális laborral (Labster) oldották meg ezen kihívásokat, én viszont elkötelezett vagyok a valóságos laborgyakorlatok mellett. A mérnöki képességek (skillek)-et Villaneuva és tsi [2] úgy fogalmazták meg, mint probléma megoldó képesség, kritikus gondolkodás, kreativitás, önálló tanulás, kitűnő kommunikáció és kollaboráció képessége. A jelen tanulmányban leírt gyakorlat ezen képességek mindegyikét fejleszteni képes BSc szinten. A szakirodalom szerint MSc szinten a laborgyakorlatok közben már a minőségbiztosítási és irányítási rendszerek gyakorlatba építésével lehet a mérnöki képességeket továbbfejleszteni [3].

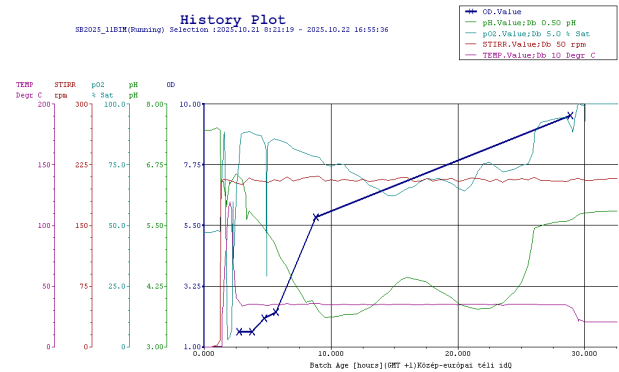
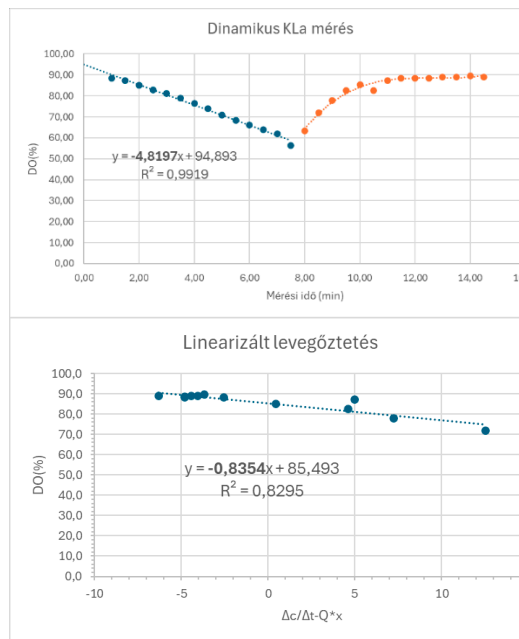
2. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Egy másik tantárgy keretében (*Gyógyszeripari mikrobiológia*) évek óta foglalkozunk probiotikumok fermentációjával, és igen jó tapasztalatokat szereztünk az Enterol® hatóanyagával a *Saccharomyces boulardii*-vel kapcsolatban: gyenge tápanyagellátás esetén is jól szaporodik, tág pH és hőmérséklet tűrésű, mikroszkópban könnyen detektálható és kvantifikálható, aerob mikroorganizmus, azaz levegőztetés szükséges a növekedéséhez (Crabtree negatív, tehát nagyobb cukorkoncentrációból sem fermentál alkoholt). Így a kereskedelmi készítményből malátakivonat agaron történt izolálással és fenntartással könnyen beszerezhető az iparilag is releváns tenyészet. A maláta-kivonat igen szelektív gombákra, bakteriális kontamináció esetén is csak az élesztők nőnek gyorsan és jól rajta.

A maláta-kivonatos (10g/L malt-extract, 15g/L agaragar) petricsészéről 0,8/1L-es hasznos/teljes térfogatú laboratóriumi léptékű fermentációval szaporítottam fel a sejteket, majd ezzel oltottam egy 20/24L térfogatú fermentort, s ezzel a 20kg felmentével indítottam az első labor gyakorlatot 150/300L léptékben. A 150L fermentlé 140L csapvizet, 5L melszt, 100g (NH₂)₂SO₄-ot tartalmazott, amit a későbbi gyakorlatokon 1L melaszra, 1kg kristálycukorra és 100g MAP-ra (mono-ammonium-foszfátra) változtattam.

A tápoldatot a B.Braun Biostat D 300L teljes térfogatú 2 db Rushton turbina keverő elemmel ellátott DO(0-100%), T(°C) és pH(4,01; 7,00) szenzorral felszerelt bioreaktort (és a zárójeles értékekre kalibrálva) a gyakorlat elején a hallgatói csoport közreműködésével megsteriliztük oly módon, hogy a 121°C elérésétől számítva 5percig fűtöttük tovább, jellemzően ezalatt a 125°C-ot elérve, majd innen kezdtük a visszahűtést. A valós hőntartást a gyakorlatvezetőtől kapott kezdeti csíraszám (N₀) és sterilítási kritérium (N_v) valamint hasznos térfogat (V) alapján a hallgatói csoport számolta ki, ahogy a korábbi gyakorlatokon is. A fermentációt 20kg oltóanyaggal oltottuk be, amely az előző ugyanígy végzett fermentációból tettünk el autoklávban (121°C, 20min) megsterilizett 20L-es rozsdamentes tartályban, amelyet a sterilizési művelet hűtési szakasza után 35°C-ra beállított fermentlébe lángzár mellett szeptumos csonkon keresztül oltótüvel aszeptikusan oltottunk. A fermentációt óránkénti steril mintavétellel követtük nyomon, minden mintából 10x hígításban 3 ismétléssel OD600-at mértünk, és az induló, és a 3. mintából Bürker-kamrás sejtszámlálást is végeztünk. Bár a gyakorlat csak 4h hosszan követte a fermentáció lefutását az inokulálástól számítva, de a bemért cukor kb. 24h-ra volt elegendő, így másnapig hagytuk a tenyészetet bioreaktorban mielőtt 20L-t félretettünk a következő gyakorlathoz. A 24h-s tenyészet tartalmaz elegendő sejtet, hogy annak 20L-re ugyanilyen gyorsaságú 150L-es tenyészetet eredményezzen, azaz a gyakorlat 2 naponta ismételtető legyen. A 20L oltóanyagot +1g/L szaharózzal etetve a tárolás 2-3-dik napján a sejtek aktivitása 1 hétre kitolható.

A gyakorlat során megtartottuk a levegőztetési viszonyok tanulmányozása fejezetet, de a korábbi gyakorlathoz képest ezen is változtatni volt szükséges. Ennek a gyakorlatnak a lényege, hogy a hallgatók az oxigén-anyagátadását tanulmányozva elsajátítsák, mikor hogyan tudnak a fermentáció számára több oxigént biztosítani, mivel az oxigén rossz vízoldhatósága, és a gyors sejtszaporulat oxigén igénye gyakran okoz oxigén limitált vagy oxigén hiányos állapotot. Az oxigén átadás kulcsparamétere a KLa, azaz az eredő folyadékoldali oxigénabszorpciós koefficiens, mértékegysége 1/idő, általában 1/óra. A korábbi gyakorlatokon 3 módszerrel 6db KLa mérést végeztek a hallgatói csoportok a sterilizést követően egy 2L-es (Biostat M, B.Braun) fermentorban: 1) Statikus KLa mérés szulfidoxidációval, 2) Kombinált KLa mérés, 3) Stopperes KLa meghatározás. Míg az első típusnál a szulfid fogyást kellett jodometriás visszatitrálással meghatározni, a második módszernél oxigén szenzorral kellett rögzíteni az oxigén fogyását (szulfid adagolás hatására), majd a telítődést, és a 2 görbe integrál különbségéből reciproK KLa meghatározható volt, addig a stopperes módszernél a beadagolt szulfid elfogyását a DO szenzor jelének emelkedéséig eltelt időből kellett kiszámolni. A 2. módszer – beadagolt szulfid mennyiségétől függően – gyorsan ad eredményt, ezért 3 különböző keverő fordulatszámnál (N, rpm) is kimérhető volt, és a KLa – N hatványfüggvény kapcsolat is meghatározható volt 3 különböző keverő fordulatszámmal. Ezek helyett, annak érdekében, hogy a fermentáció számára időt takarítsunk meg, illetve elegendő legyen 1db (pilot) bioreaktort megismerni és használni az új gyakorlaton **dinamikus KLa mérési** módszert kell végezni a 300L-es bioreaktorban. Ehhez szükséges feltétel, hogy legyen a) oldott oxigén szonda a rendszerben, b) növekedő sejttenyészet a bioreaktorban (azaz az oxigénszint kezdjen el pár %-ot csökkenni az induláshoz képest). A mérés kezdetén elzártuk a levegőszelepet, és stoppert indítottunk, majd félpercenként leolvastuk az oxigénkoncentráció %-ban kijelzett értékét. A kritikus oxigénszint elérése előtt (10% fölött), és/vagy 5perc után, újra megnyitottuk a levegő szelepet, és folytattuk a félpercenkénti DO(%) leolvasást. az első szakaszban nincs telítés, tehát a légzési sebesség (-Q*x, ahol a Q a fajlagos légzési sebesség, x a mikroba koncentrációja) kerül meghatározásra, a második (telítési) szakaszban pedig a már ismert -Q*x segítségével csak a KLa az ismeretlen, ami így meghatározható az (1)-es egyenlet átrendezett (2. egyenlet) alakjával.



C) $-Q \cdot x = -4,82 \text{ \%/min}$, $-1/KLa = -0,84\text{h}$,
 $KLa = 71,8 \text{ 1/h}$

D) *inline* és *offline* mért értékek az idő függvényében

1. ábra

Jegyzőkönyvben beadandó feladatok: A) Pilot fermentor Piping and Instrumentation (PID) rajza, B) mért és számított (121°C -os szabvány és a 124°C -os gyorsított) hőpenetrációs diagram, C) Dinamikus KLa mérési diagram, D) Fermentáció képe diagram

Egy gyakorlat értékelése

A jegyzőkönyv megírására jó idő-menedzsment esetén van lehetőség a gyakorlat alatt, ha azonban ez nem sikerül, 24h-ja van a csoportnak elektronikusan (pl. MS Teams üzenetben) elküldeni. Ez a megoldás kedvez ahhoz, hogy javítás után vissza tudja a gyakorlatvezető küldeni a kijavított jegyzőkönyveket, amiből a félévégi labor ZH-ra tudnak készülni a hallgatók, és a GDPR is megoldott, mivel nem látják egymás eredményét a csoportok. Mivel csoportos jegyzőkönyv készítés van, ez hivatott a motivációt és a csapatmunkára való készséget fejleszteni, de a címlapon megadják, ki-melyik részt készítette, és így lehetővé válik a differenciált értékelés is. Minden hallgató 3 részjegyet kap: beugró, jegyzőkönyvi fejezete, kiugró. A kiugróra gyakorlat vége előtt kell sort keríteni, ami jelzi a gyakorlat végét, és a friss élmények alapján könnyen teljesíthető, ami „jó élménnyel” fejezi be a gyakorlatot, általában jobban sikerül, mint a beugró.

Fejlesztett készségek

A bemutatott gyakorlat során a részvevő hallgatók alábbi készségeit és attitűdjeit aktív és passzív módon is fejlesztjük: rajzkészség, folyamat-átlátó készség, összefüggések alkalmazásának készsége, numerikus készségek (logaritmus is!), MS Office (Excel, Word, megosztott dokumentumok) használata, Steril munkavégzés ipari környezetben, csapatmunka és kommunikáció.

Visszajelzések

A bevezető gondolatok során mindig elhangzott, hogy új gyakorlatra kerül sor, ami a sterilizálás és levegőztetés mellett léptéknövelt fermentációval is kiegészült, ami a legtöbb csoport esetében mosolyt csalt az arcokra, és örömmel fogadták. Szóban hangzott el részvevő hallgatótól a demonstrációs eszközök bemutatásakor, hogy „Végre egy labor, ahol csinálunk is valamit” vagy, hogy „Áá, végre megértettem ami az előadáson homályos volt”. Az Oktatók Hallgatói Véleményezése (OHV) sajnos még nem volt elérhető a kézirat megírásakor (2026.01.03.).

4. ÖSSZEFOGLALÁS

A Biomérnök BSc képzés ma Magyarországon 5 egyetemen történik, legnagyobb létszámmal a BME Vegyészmérnöki és Biomérnöki Karán, ahol a képzést több mint 40 évvel ezelőtt kidolgozták. A biomérnökök

félüzemi (pilot) léptékű berendezéseken való gyakorlatoztatása a kezdetektől fontos része a képzésnek, de a bolognai átalakuláskor a pilot-fermentációs gyakorlat az MSc-re került. A megváltozott hallgatói szokások (pl. a BSc-ek csupán néhány %-a jön tovább MSc-re) és felmerült hallgatói igényekre válaszul került kidolgozásra olyan Pilot probiotikum fermentációs gyakorlat, amely nem ütközik az MSc-s gyakorlattal, költség és időhatékonyan kivitelezhető, a szűkös gyakorlati időkeretben elvégezhető (2h előkészítés, sterilizálás, 4h fermentáció), segíti a hallgatók műszaki érzékét (eszközdemonstrációkkal), folyamatok rajzos leképezését (készülék PID rajz), anyag (fermentálé)-, készülék-, és mérés-technikai ismeretét, ipari steril műveletek megismerését (pl. inokulálás), miközben fenntartja a motivációt és a résztvevőket csapatmunkához szoktatja, fejlesztve még a kommunikációs és dokumentációs (gyártmánylap, jegyzőkönyv) készségüket is. A gyakorlatot a 2025/26 tanév őszi félévében a kipróbáláson kívül 15x végeztük el hallgatói csoportokkal technikai személyzet nélkül, tehát egyszerűen, jól ismételtető.

Köszönetnyilvánítás

A gyakorlat kidolgozását a Mono-Ammonium-foszfát beszerzésével a MÉL BioTech K+F Kft támogatta.

Irodalomjegyzék

- [1.] Cano de las Heras, S., et al., *Benefits and Challenges of a Virtual Laboratory in Chemical and Biochemical Engineering: Student's Experiences in Fermentation*, J. Chem. Educ., 2021. 98(3): p. 866-875.
- [2.] Villanueva, I., Manthe, R. L., & Knapstein, K. M. *Development of a design-and project-based framework to include scientific reasoning in an undergraduate, introductory-level bioengineering laboratory course*. In 2013 ASEE Annual Conference & Exposition (pp. 23-413).
- [3.] Hernandez, F.J., Elliston, J. & Altimiras, J. *Integrating Good Laboratory Practice (GLP) into Biomedical and Bioengineering Education: Bridging Academia and Industry*. Biomed Eng Education 5, 383–388 (2025). <https://doi.org/10.1007/s43683-025-00184-8>