

Bioprocessos microbianos

Maio/2020





Sumário

Intro

Introdução a bioprocessos microbianos

Operação

Modos de operação

Biorreatores

Tipos de biorreator

Quimiostato

Modelos matemáticos - quimiostato

Introdução



Intro

O que é um bioprocesso microbiano?

- É um processo químico
- Que transforma um conjunto de substratos num conjunto de produtos
- Através de uma população de microorganismos vivos
- Dentro de um sistema (biorreator, shaker, placa de petri, lago, etc)

Operação

Biorreatores

Quimiostato

Definição e exemplos

O que é um **bioprocesso microbiano**?

Intro

Operação

Biorreatores

Quimiostato

**Cervejaria
HAUX**

Cerveja

**\$\$\$ no
produto**

Grãos

Água

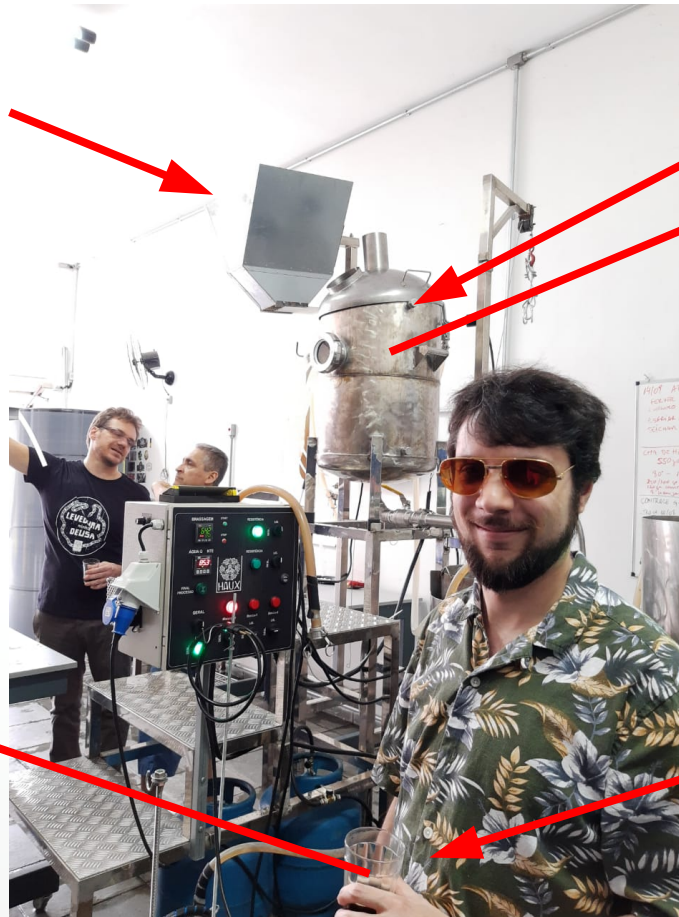
Bioreator
enzimático

Levedura

Lúpulo

Água

Bioreator de
fermentação



Definição e exemplos

O que é um **bioprocesso microbiano**?

Intro

Operação

Biorreatores

Quimiostato

Efluente

\$\$\$ no
consumo do
substrato

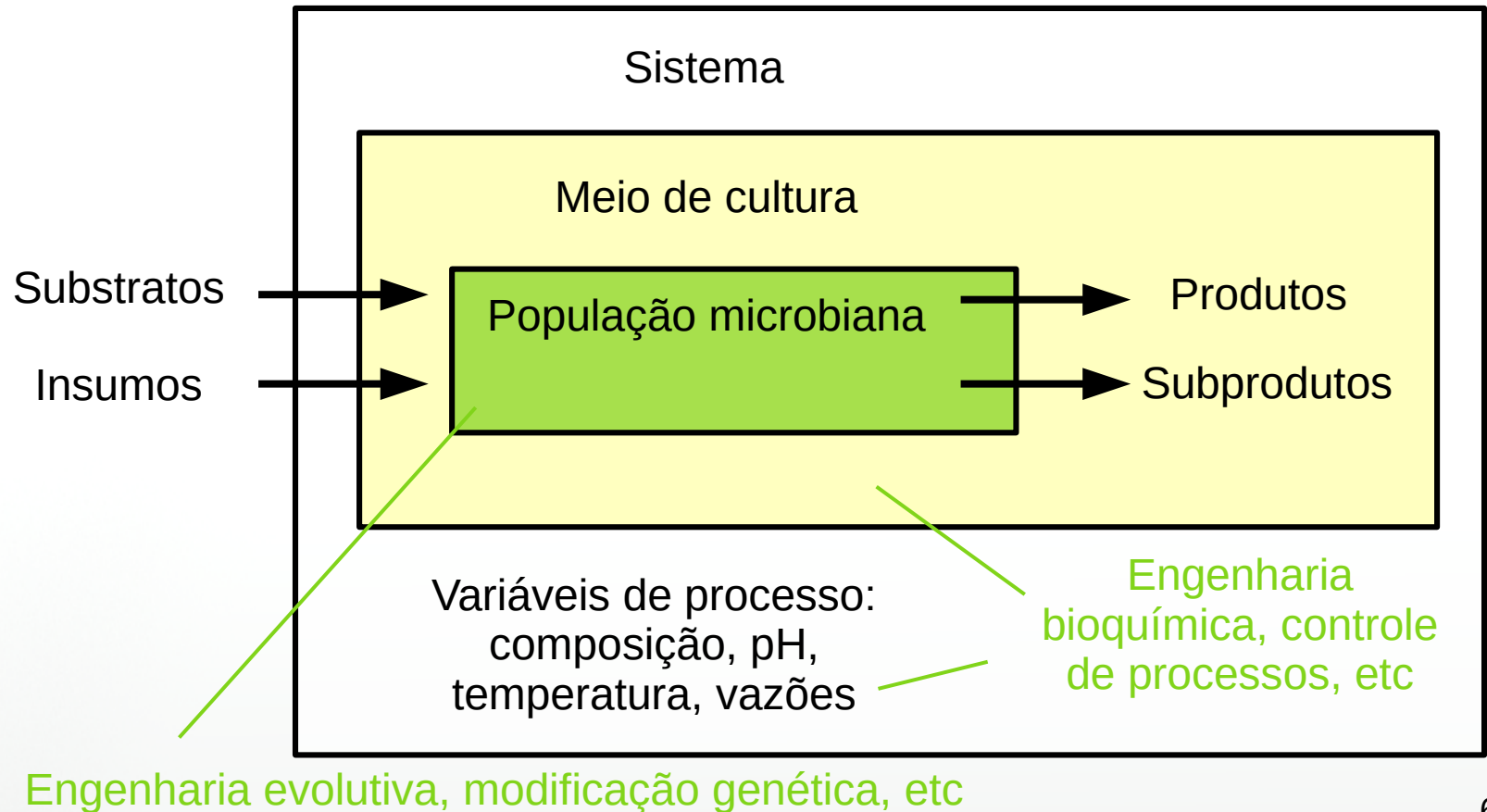


Planta de tratamento de efluentes de Rotorua,
Nova Zelândia: **biorreatores de membrana**

<https://www.mottmac.com/article/5238/rotorua-membrane-bioreactor-plant-new-zealand>

Definição e projeto

Onde podemos mexer?



Definição e projeto

Intro

Onde **podemos mexer**?

Operação

- Seleção do(s) microorganismo(s)
- Modificação genética → \$\$\$, evitar

Biorreatores

- Seleção do meio de cultura
- Modo de operação (batelada, batelada-alimentada ou contínuo)
- Controle do processo

Quimiostato

Projeto

Onde **podemos mexer**?

- Seleção do(s) microorganismo(s)
 - Escolher um bom conjunto de microorganismos desde o começo
 - Se for modificar, escolher um bom ponto de partida → metabolismo é complexo, modificação pode resultar no **OPOSTO** ao esperado

Intro

Operação

Biorreatores

Quimiostato



Projeto

Exemplo motivacional

Onde **podemos mexer**?

- Seleção do(s) microorganismo(s)
 - 1) Você deleta uma via que aparentemente compete com a desejada
 - 2) Produção do produto desejado cai
 - 3) A via deletada era a única forma do metabolismo fechar o balanço de cofatores para a via desejada

Projeto

Onde **podemos mexer**?

- Seleção do meio de cultura
 - Carbono, nitrogênio, fósforo, micronutrientes, etc
 - Qualidade e disponibilidade consistentes
 - Propriedades físico-químicas adequadas

Intro

Operação

Biorreatores

Quimiostato



Projeto

Exemplo motivacional

Onde **podemos mexer**?

- Seleção do meio de cultura
 - Produção de PHA: tem que ter excesso de carbono e limitação em nitrogênio e/ou fósforo
- Bagaço de cana é barato, mas a viscosidade pode atrapalhar a oxigenação e a separação depois



Projeto

Exemplo motivacional

Onde **podemos mexer**?

- Modo de operação
 - Contínuo: crescimento ocorre junto com a produção de PHA
 - Batelada-alimentada: primeiro um meio de cultura otimizado para crescimento rápido e depois outro otimizado para acúmulo de PHA



Projeto

Exemplo motivacional

Onde **podemos mexer?**

- Controle do processo
 - Batelada-alimentada de PHA:
 - 1) qual é o pH ótimo para crescer?
 - 2) qual é o pH ótimo para acumular?
 - 3) o crescimento sobe ou desce o pH?
 - 4) o acúmulo sobe ou desce o pH?

Projeto

Exemplo motivacional

Onde **podemos mexer**?

- Controle do processo e **props. do meio**:
 - Batelada-alimentada de PHA:
 - 5) qual a concentração ótima da solução ácida ou alcalina?
 - 5)a) alta demais: lisa as células na superfície e **forma espuma**
 - 5)b) baixa demais: **dilui o meio** e isso diminui a eficiência desse processo



Projeto

Viabilidade econômica

Volume alto e valor agregado baixo

- Custo dos substratos → eficiência
- Depreciação de equipamentos, custo fixo e custo de oportunidade → produtividade
- Custo do pós-processamento (downstreaming) → concentração final, facilidade de separação, etc

Ex: etanol, enzimas, biolixiviação



Projeto

Viabilidade econômica

Volume baixo e valor agregado alto

- Qualidade do produto final → ex: pureza enantiomérica
- Time-to-market
- Custo do downstreaming
- Risco regulatório

Ex: fármacos, químicos finos/de nicho

Modos de operação

Motivação

Como as quantidades de biomassa, substratos e produtos variam no tempo?

- Dimensionamento de biorreatores
- Projeto de downstreaming
- Análise de viabilidade de bioprocessos
- Planejamento de experimentos
- Tratamento de dados experimentais
- Interpretação de resultados experimentais

Modos de operação

Isso depende do modo de operação:

- 1) Batelada
- 2) Contínuo
- 3) Batelada-alimentada

Intro

Operação

Biorreatores

Quimiostato

Modos de operação

1) Batelada ideal - definição

Carrega o meio de cultura, inocula, fecha o biorreator e só abre no final, para tirar tudo e limpar.

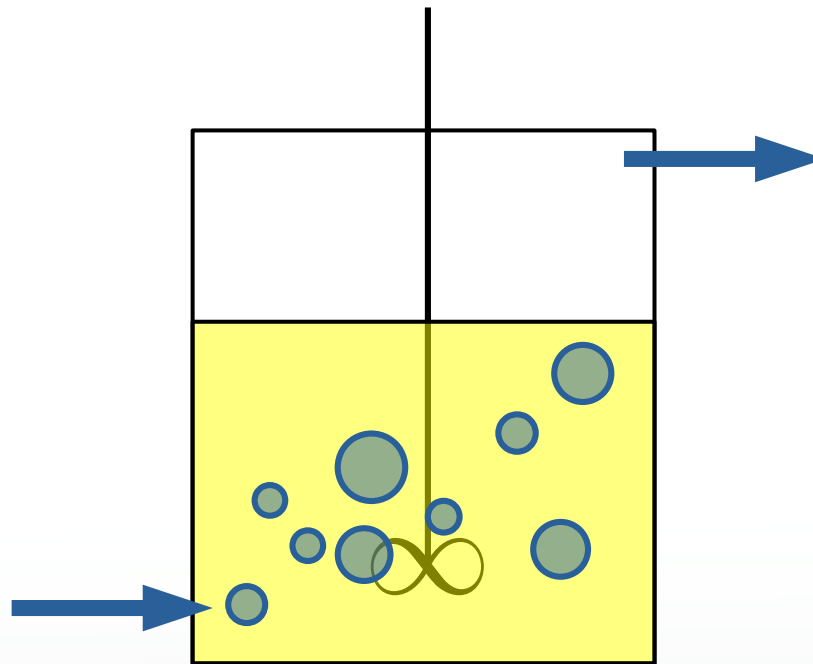
Durante o bioprocesso:

- Sólidos/líquidos: sem entrada nem saída
- Gás: pode ter entrada e/ou saída

Modos de operação

1) Batelada ideal - definição

Durante o bioprocesso:



Modos de operação

2) Contínuo ideal - definição

Após um cultivo em batelada para popular o biorreator, se inicia uma alimentação contínua de meio de cultura fresco e a remoção contínua da cultura

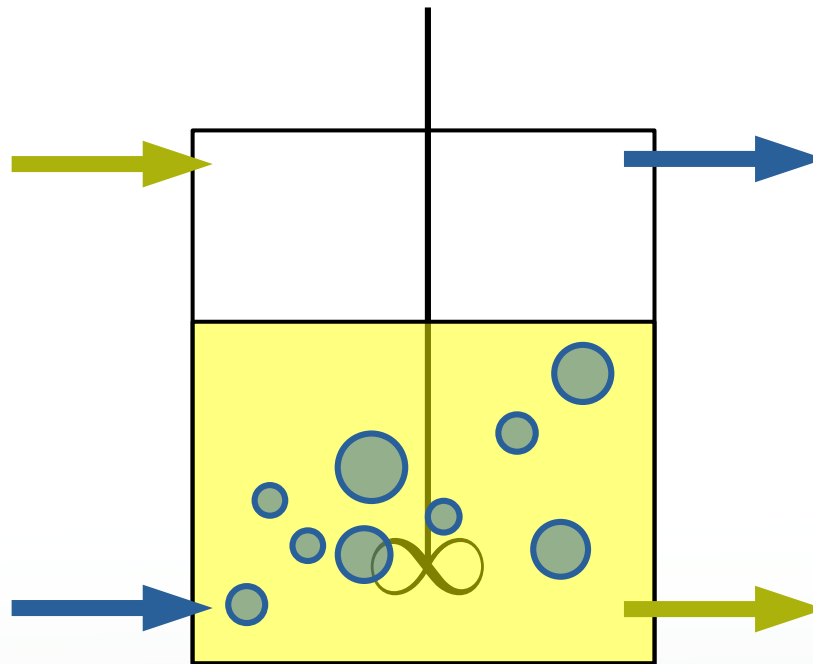
Durante o bioprocesso:

- Sólidos/líquidos: com entrada E saída
- Gás: pode ter entrada e/ou saída

Modos de operação

2) Contínuo ideal - definição

Durante o bioprocesso:



Modos de operação

3) Batelada-alimentada ideal - definição

Após um cultivo em batelada para popular o biorreator, se inicia uma alimentação contínua de meio de cultura fresco

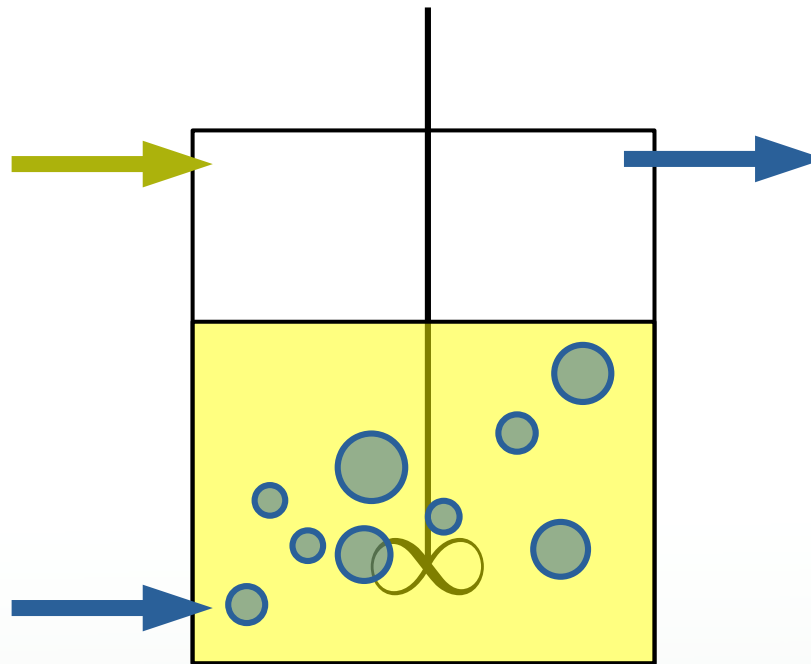
Durante o bioprocesso:

- Sólidos/líquidos: com entrada, sem saída
- Gás: pode ter entrada e/ou saída

Modos de operação

3) Batelada-alimentada ideal - definição

Durante o bioprocesso:



Modos de operação

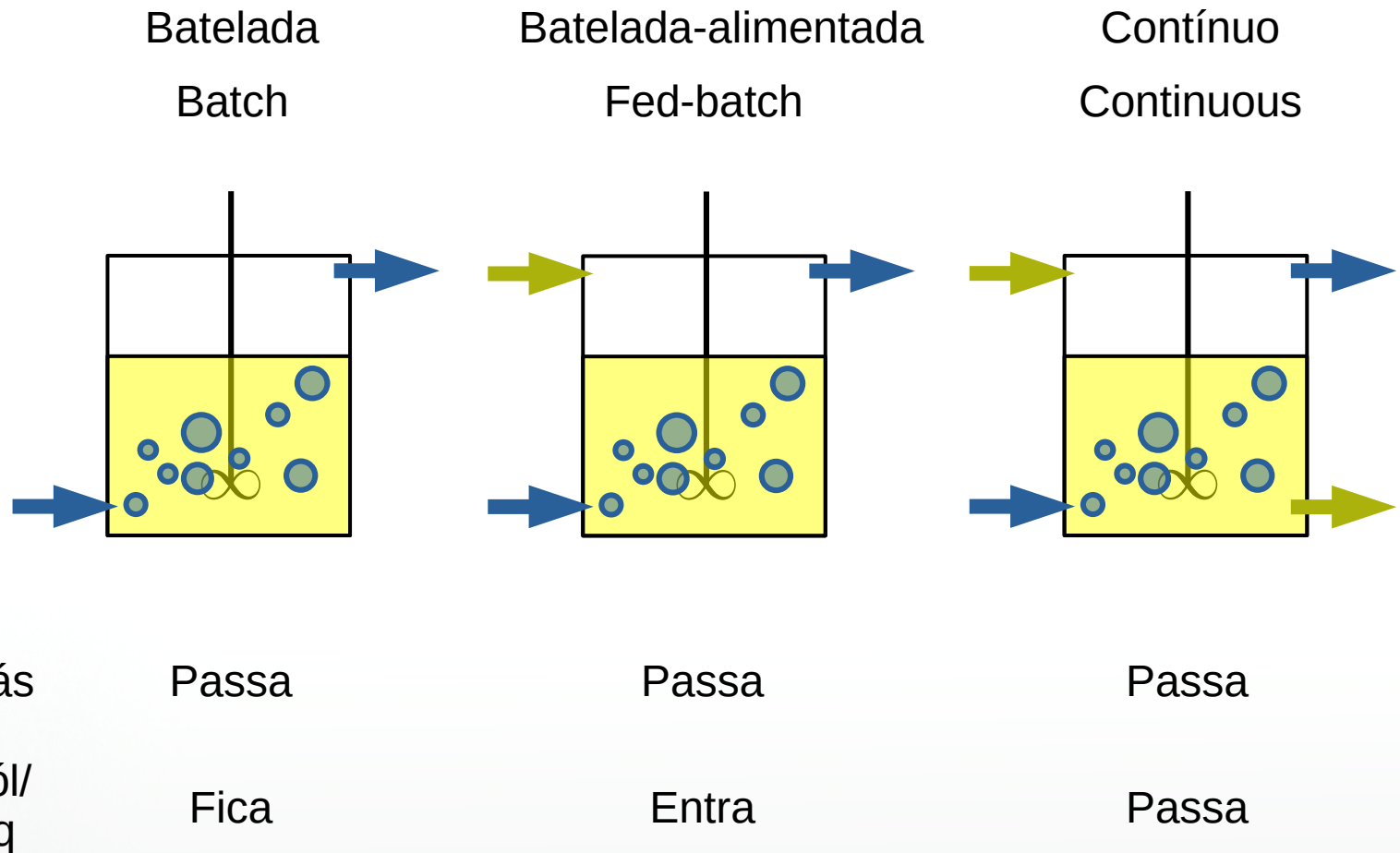
Resumo - definições

Intro

Operação

Biorreatores

Quimiostato



Modos de operação

Exemplos - definições

Qual dos 3 modos de operação é mais adequado para descrever esses exemplos?

a)

b)



Modos de operação

Exemplos - definições

Qual dos 3 modos de operação é mais adequado para descrever esses exemplos?

c) biorreator de bandeja
(fermentação em estado sólido)



Modos de operação

Exemplos - definições

Qual dos 3 modos de operação é mais adequado para descrever esses exemplos?

Biorreator “descartável”

Líq. vermelho = meio de cultura



d) se essa mangueira é uma entrada

e) se essa mangueira é uma saída

Modos de operação

Exemplos - definições

Qual dos 3 modos de operação é mais adequado para descrever esses exemplos?

f) Biorreator controlado: quais modos são possíveis?



Modos de operação

Exemplos - definições

Qual dos 3 modos de operação é mais adequado para descrever esses exemplos?

Biorremediação de derramamento de petróleo



g) se o sistema é o oceano inteiro

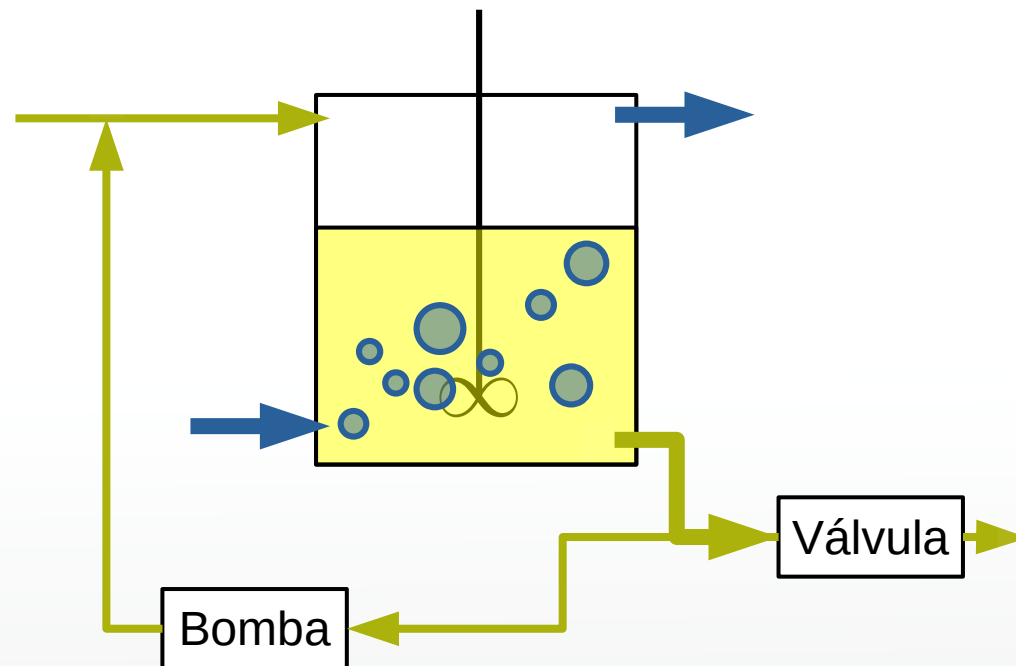
h) se o sistema é uma região fixa onde houve o derramamento

Modos de operação

Exemplos - definições

Qual dos 3 modos de operação é mais adequado para descrever esses exemplos?

i) o biorreator esquematizado abaixo

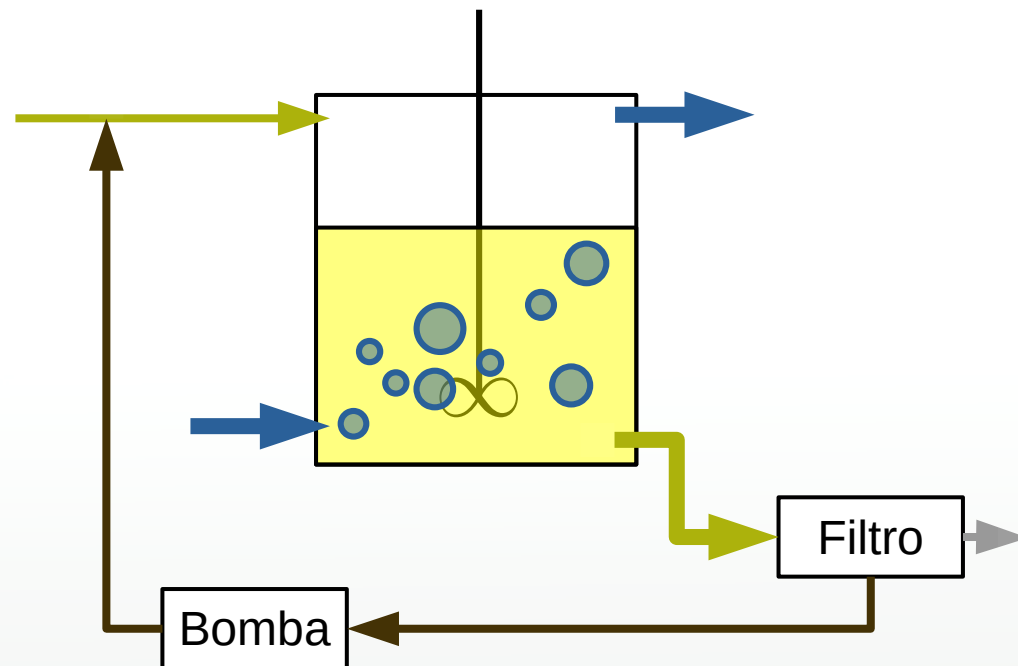


Modos de operação

Exemplos - definições

Qual dos 3 modos de operação é mais adequado para descrever esses exemplos?

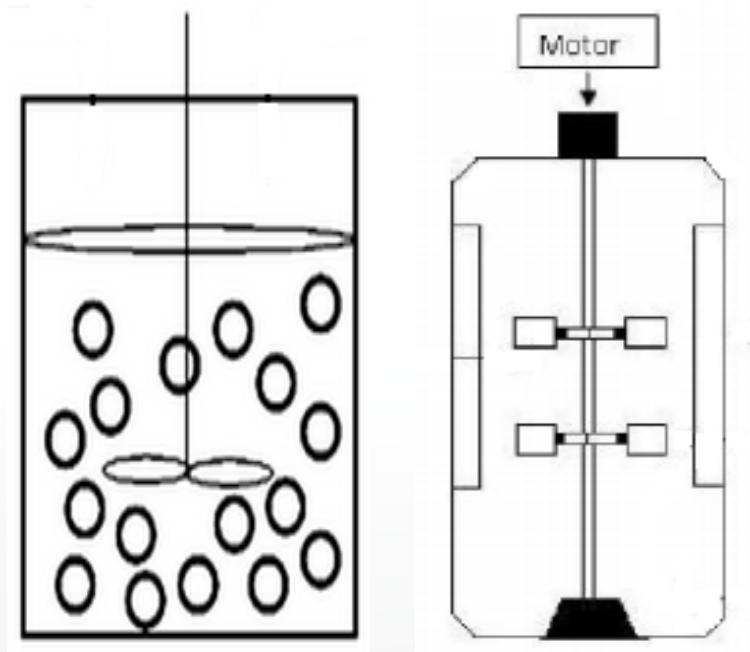
j) o biorreator de perfusão esquematizado abaixo



Tipos de biorreatores

1) Biorreatores de células/enzimas livres submersas em líquido

1.1) Stirred Tank Reactor (STR)

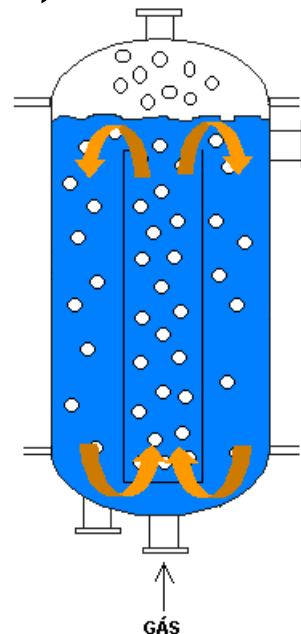


Tipos de biorreatores

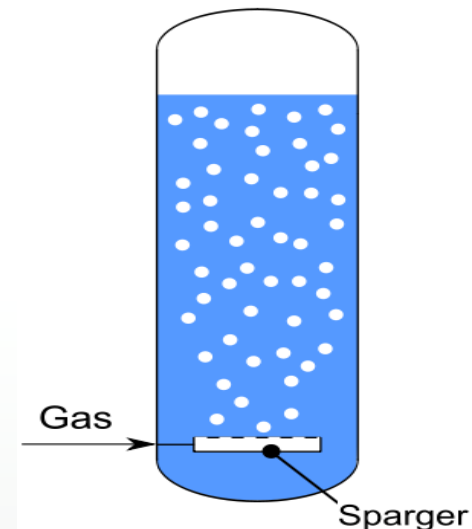
1) Biorreatores de células/enzimas livres submersas em líquido

1.2) Reator agitado pneumaticamente

a) Air lift



b) Coluna de bolhas



Tipos de biorreatores

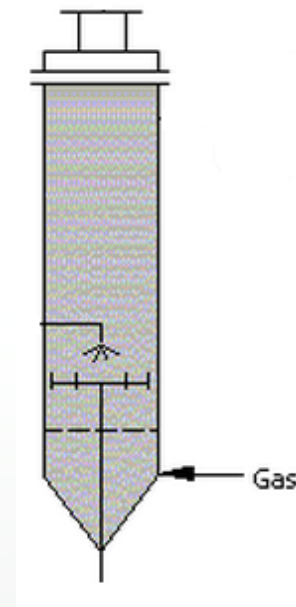
2) Biorreatores de células/enzimas imobilizadas submersas em líquido

2.1) Reator de leito

a) Fixo



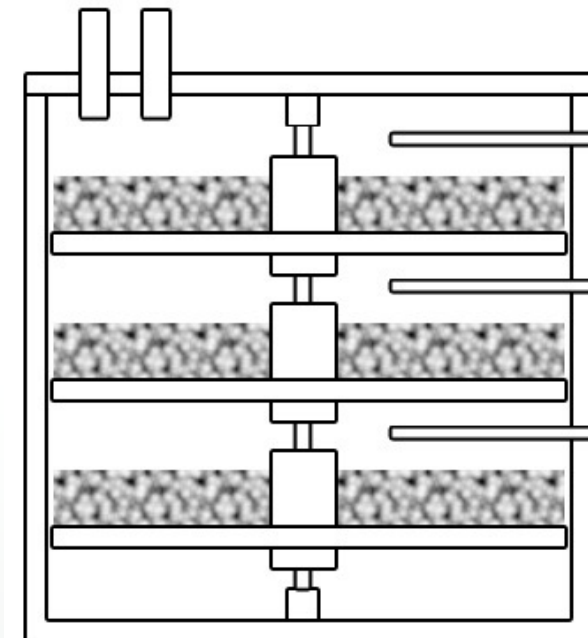
b) Fluidizado



Tipos de biorreatores

3) Biorreatores de células/enzimas imobilizadas em meio semi-sólido

3.1) Reator de bandeja

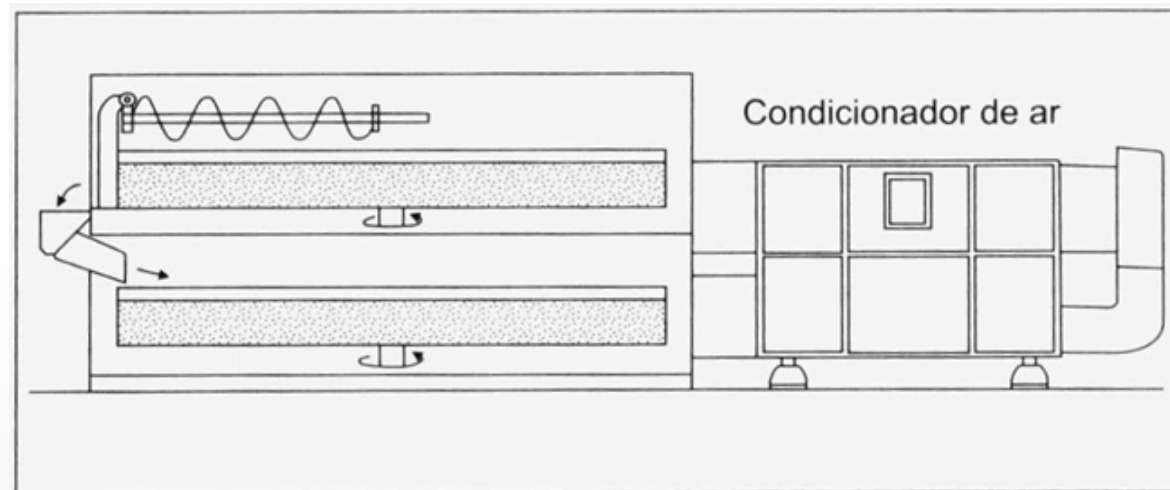


Tipos de biorreatores

3) Biorreatores de células/enzimas imobilizadas em meio semi-sólido

3.2) Reator de tambor giratório

a) Tanque circular

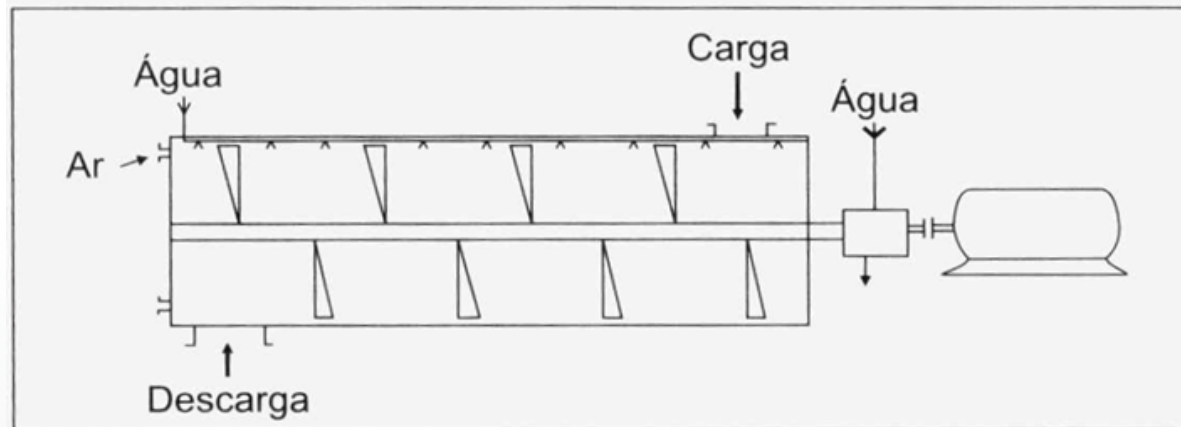


Tipos de biorreatores

3) Biorreatores de células/enzimas imobilizadas em meio semi-sólido

3.2) Reator de tambor giratório

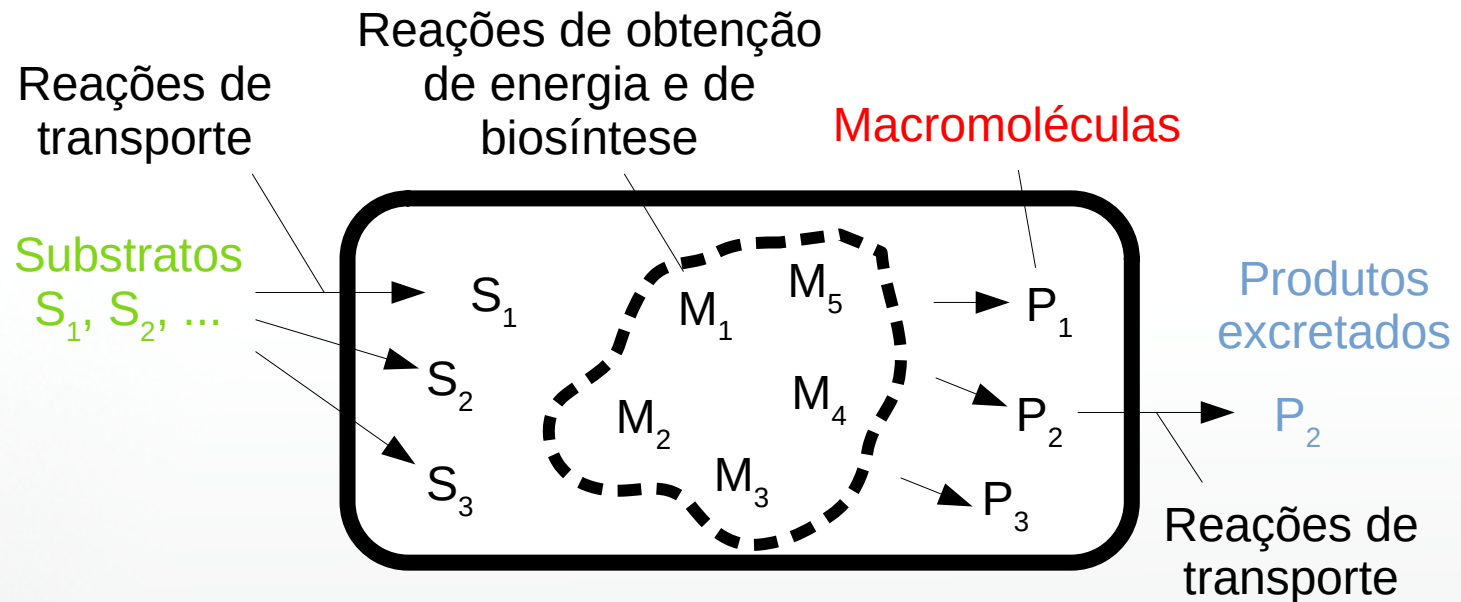
b) Tubular horizontal



Modelos matemáticos

Crescimento celular

Lembrando a nossa motivação:
Como as quantidades de **biomassa**,
substratos e **produtos** variam no tempo?



Modelos matemáticos

Crescimento celular

(Re)lembrando definições importantes:

μ - Velocidade específica de crescimento

$$(g \text{ bio}) (g \text{ bio})^{-1} h^{-1} = h^{-1}$$

q_S - Velocidade específica de consumo de S

$$(g S) (g \text{ bio})^{-1} h^{-1}$$

q_P - Velocidade específica de produção de P

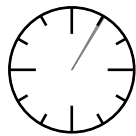
$$(g P) (g \text{ bio})^{-1} h^{-1}$$

Modelos matemáticos

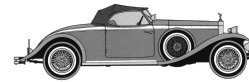
Crescimento celular

(Re)lembrando definições importantes:

Velocidade

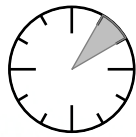


t_0

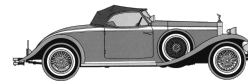


x_0

x



t_1



x_1

x_0

x

Intro

Operação

Biorreatores

Quimiostato

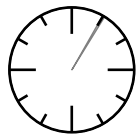
Modelos matemáticos

Crescimento celular

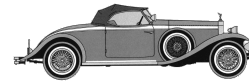
(Re)lembrando definições importantes:

Velocidade

$$v_m = \frac{x_I - x_0}{t_I - t_0}$$

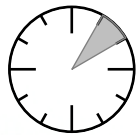


t_0

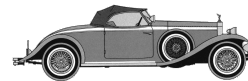


x_0

x



t_I



x_I

x_0

x

Intro

Operação

Biorreatores

Quimiostato

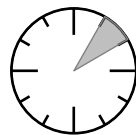
Modelos matemáticos

Crescimento celular

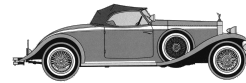
(Re)lembrando definições importantes:

Velocidade

$$v_m = \frac{x_{II} - x_0}{t_{II} - t_0}$$



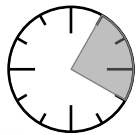
t_I



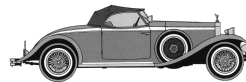
x_I

x_0

x



t_{II}



x_{II}

x_I

x_0

x

$$v_{m,I} = \frac{x_I - x_0}{t_I - t_0}$$

$$v_{m,II} = \frac{x_{II} - x_I}{t_{II} - t_I}$$

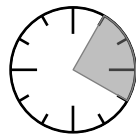
Modelos matemáticos

Crescimento celular

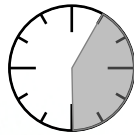
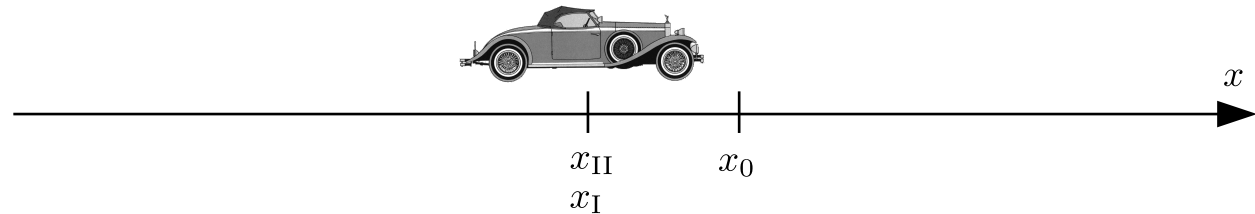
(Re)lembrando definições importantes:

Velocidade

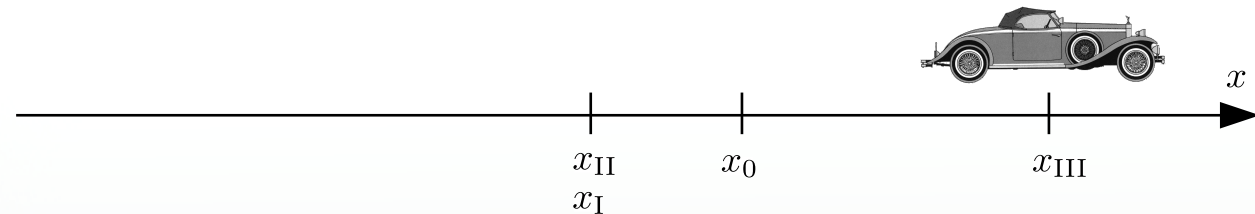
$$v_m = \frac{x_{III} - x_0}{t_{III} - t_0}$$



t_{II}



t_{III}



$$v_{m,I} = \frac{x_I - x_0}{t_I - t_0}$$

$$v_{m,II} = \frac{x_{II} - x_I}{t_{II} - t_I}$$

$$v_{m,III} = \frac{x_{III} - x_{II}}{t_{III} - t_{II}}$$

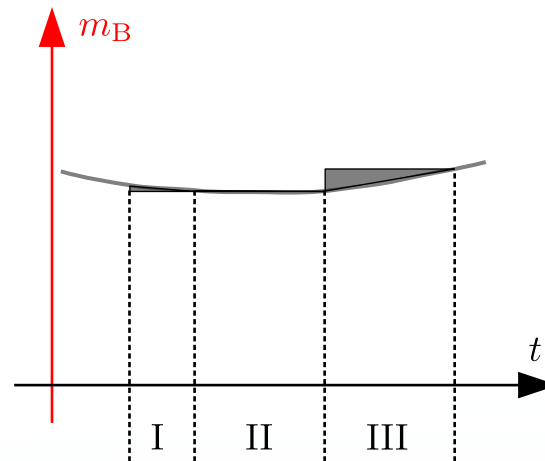
Modelos matemáticos

Crescimento celular

(Re)lembrando definições importantes:

Vel. crescimento

$$v_B = \frac{m_{B,III} - m_{B,0}}{t_{III} - t_0}$$



$$v_{m,I} = \frac{m_{B,I} - m_{B,0}}{t_I - t_0}$$

$$v_{m,II} = \frac{m_{B,II} - m_{B,I}}{t_{II} - t_I}$$

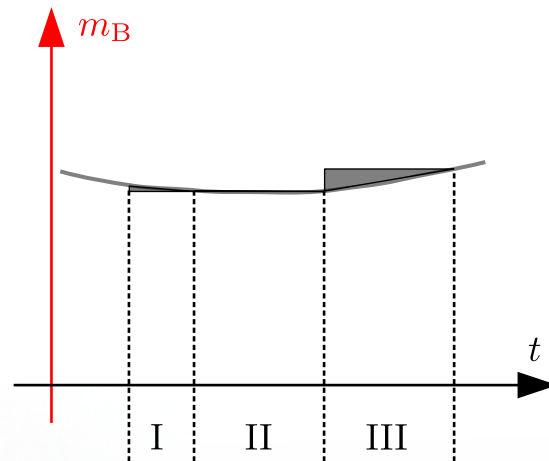
$$v_{m,III} = \frac{m_{B,III} - m_{B,II}}{t_{III} - t_{II}}$$

Modelos matemáticos

Crescimento celular

(Re)lembrando definições importantes:

Vel. específica **crescimento** $\mu = \frac{m_{B,III} - m_{B,0}}{t_{III} - t_0} \cdot \frac{1}{m_{B,III}}$



$$\mu_{III} = \frac{m_{B,III} - m_{B,II}}{t_{III} - t_{II}} \cdot \frac{1}{m_{B,III}}$$

$$\mu_{II} = \frac{m_{B,II} - m_{B,I}}{t_{II} - t_I} \cdot \frac{1}{m_{B,II}}$$

$$\mu_I = \frac{m_{B,I} - m_{B,0}}{t_I - t_0} \cdot \frac{1}{m_{B,I}}$$

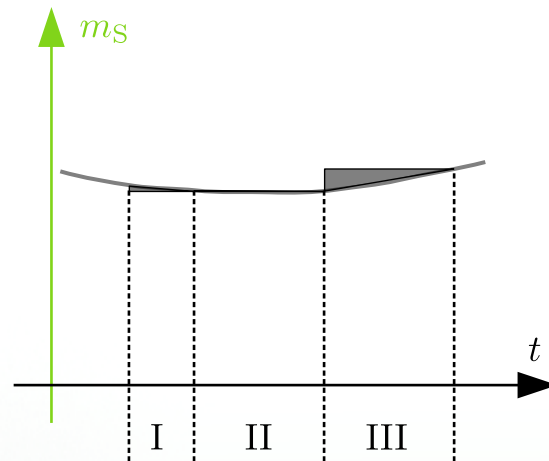
$$(\text{g bio}) (\text{g bio})^{-1} \text{h}^{-1} = \text{h}^{-1}$$

Modelos matemáticos

Crescimento celular

(Re)lembrando definições importantes:

Vel. **específica** consumo **S** $q_S = -\frac{m_{S,III} - m_{S,0}}{t_{III} - t_0} \cdot \frac{1}{m_{B,III}}$



$$q_{S,III} = -\frac{m_{S,III} - m_{S,II}}{t_{III} - t_{II}} \cdot \frac{1}{m_{B,III}}$$

$$q_{S,II} = -\frac{m_{S,II} - m_{S,I}}{t_{II} - t_I} \cdot \frac{1}{m_{B,II}}$$

$$q_{S,I} = -\frac{m_{S,I} - m_{S,0}}{t_I - t_0} \cdot \frac{1}{m_{B,I}}$$

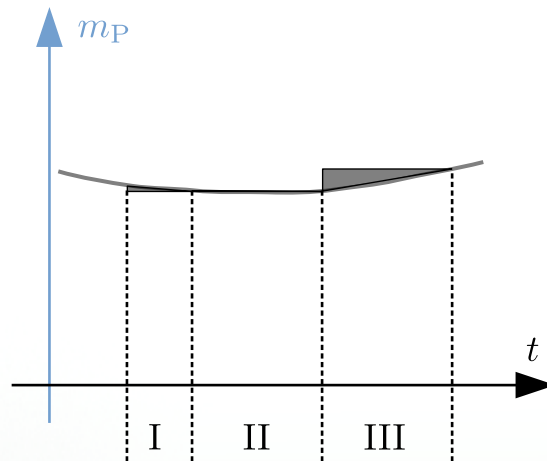
(g **S**) (g **bio**)⁻¹ h⁻¹

Modelos matemáticos

Crescimento celular

(Re)lembrando definições importantes:

Vel. **específica** produção **P** $q_P = \frac{m_{P,III} - m_{P,0}}{t_{III} - t_0} \cdot \frac{1}{m_{B,III}}$



$$q_{P,III} = \frac{m_{P,III} - m_{P,II}}{t_{III} - t_{II}} \cdot \frac{1}{m_{B,III}}$$

$$q_{S,II} = \frac{m_{S,II} - m_{S,I}}{t_{II} - t_I} \cdot \frac{1}{m_{B,II}}$$

$$q_{S,I} = \frac{m_{S,I} - m_{S,0}}{t_I - t_0} \cdot \frac{1}{m_{B,I}}$$

$$(\text{g P}) (\text{g bio})^{-1} \text{ h}^{-1}$$

Modelos matemáticos

Crescimento celular

(Re)lembrando definições importantes:

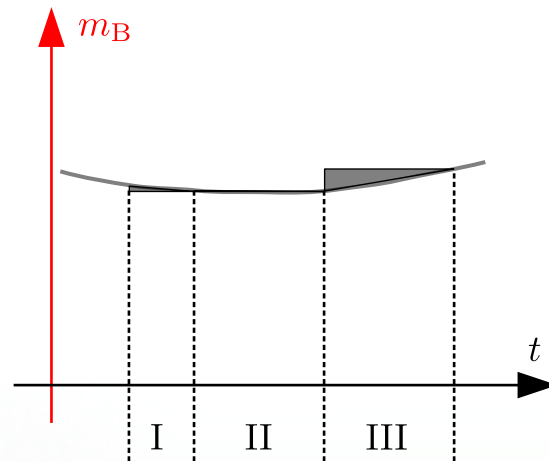
Vel. **específica** **crescimento**
produção biomassa

$$\mu = \frac{m_{B,III} - m_{B,0}}{t_{III} - t_0} \cdot \frac{1}{m_{B,III}}$$

$$\mu_{III} = \frac{m_{B,III} - m_{B,II}}{t_{III} - t_{II}} \cdot \frac{1}{m_{B,III}}$$

$$\mu_{II} = \frac{m_{B,II} - m_{B,I}}{t_{II} - t_I} \cdot \frac{1}{m_{B,II}}$$

$$\mu_I = \frac{m_{B,I} - m_{B,0}}{t_I - t_0} \cdot \frac{1}{m_{B,I}}$$



$$(\text{g bio}) (\text{g bio})^{-1} \text{h}^{-1} = \text{h}^{-1}$$

Modelos matemáticos

Crescimento celular

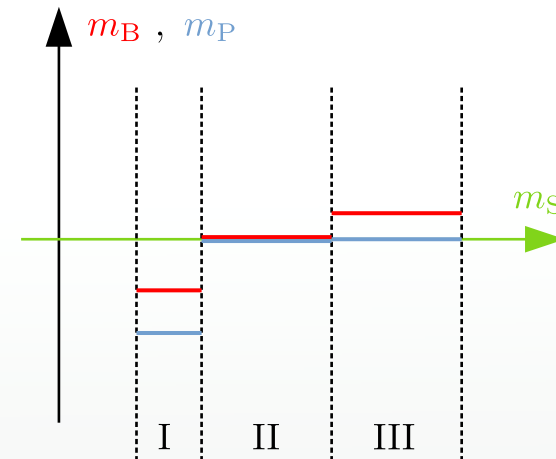
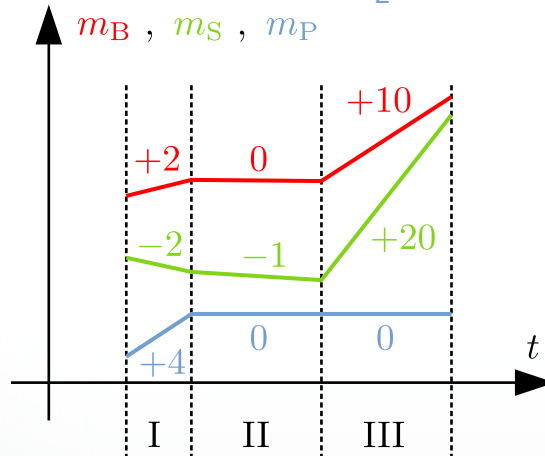
(Re)lembrando definições importantes:

Fator de conversão

$$Y_{B/S} = -\frac{\Delta m_B}{\Delta m_S}$$

$$Y_{P/S} = -\frac{\Delta m_P}{\Delta m_S}$$

Levedura, etanol e H₂O



Modelos matemáticos

Crescimento celular

(Re)lembrando definições importantes:

$$\mu = \frac{m_{\text{bio}}(t_f) - m_{\text{bio}}(t_0)}{m_{\text{bio}}(t_f)} \cdot \frac{1}{t_f - t_0}$$

$$(g \text{ bio}) (g \text{ bio})^{-1} \text{ h}^{-1} = \text{h}^{-1}$$

$$q_S = \frac{m_S(t_0) - m_S(t_f)}{m_{\text{bio}}(t_f)} \cdot \frac{1}{t_f - t_0} = \frac{m_S(t_f) - m_S(t_0)}{m_{\text{bio}}(t_f)} \cdot \frac{1}{t_f - t_0}$$

$$(g \text{ S}) (g \text{ bio})^{-1} \text{ h}^{-1} \quad \text{Cuidado!}$$

$$q_P = \frac{m_P(t_f) - m_P(t_0)}{m_{\text{bio}}(t_f)} \cdot \frac{1}{t_f - t_0}$$

$$(g \text{ P}) (g \text{ bio})^{-1} \text{ h}^{-1}$$

Modelos matemáticos

Crescimento celular

(Re)lembrando definições importantes:

$$\mu = \frac{\Delta m_{\text{bio}}}{\Delta t} \cdot \frac{1}{m_{\text{bio}}(t_f)}$$

$$(g \text{ bio}) h^{-1} (g \text{ bio})^{-1} = h^{-1}$$

$$q_S = - \frac{\Delta m_S}{\Delta t} \cdot \frac{1}{m_{\text{bio}}(t_f)}$$

$$(g S) h^{-1} (g \text{ bio})^{-1}$$

$$q_P = \frac{\Delta m_P}{\Delta t} \cdot \frac{1}{m_{\text{bio}}(t_f)}$$

$$(g P) h^{-1} (g \text{ bio})^{-1}$$

Modelos matemáticos

Crescimento celular

(Re)lembrando definições importantes:

$Y_{\text{bio}/S}$ - Fator de conversão (*yield*) de S a **biomassa**

$$(\text{g bio}) (\text{g } S)^{-1}$$

$Y_{P/S}$ - Fator de conversão de S a P

$$(\text{g } P) (\text{g } S)^{-1}$$

Intro

Operação

Biorreatores

Quimiostato

Modelos matemáticos

Crescimento celular

(Re)lembrando definições importantes:

$$Y_{\text{bio}/S} = - \frac{\Delta m_{\text{bio}}}{\Delta m_S}$$

$$(g \text{ bio}) (g S)^{-1}$$

$$Y_{P/S} = - \frac{\Delta m_P}{\Delta m_S}$$

$$(g P) (g S)^{-1}$$

Modelos matemáticos

Crescimento celular

(Re)lembrando definições importantes:

$$Y_{\text{bio}/S} = - \frac{\Delta m_{\text{bio}}}{\Delta m_S} = - \frac{[\Delta m_{\text{bio}} / \Delta t / m_{\text{bio}}(t_f)]}{[\Delta m_S / \Delta t / m_{\text{bio}}(t_f)]} \stackrel{(*)}{=} - \frac{\mu}{q_S}$$

$(\text{g bio}) (\text{g S})^{-1}$

$$Y_{P/S} = - \frac{\Delta m_P}{\Delta m_S} = - \frac{[\Delta m_P / \Delta t / m_{\text{bio}}(t_f)]}{[\Delta m_S / \Delta t / m_{\text{bio}}(t_f)]} \stackrel{(*)}{=} - \frac{q_P}{q_S}$$

$(\text{g P}) (\text{g S})^{-1}$

(*) Cuidado! Só vale se composição da biomassa e energia de manutenção forem constantes! Material p/ próxima aula

Modelos matemáticos

Crescimento celular

(Re)lembrando definições importantes:

Medições	x	Modelos
----------	---	---------

$[A]$ Concentração (g A) L ⁻¹	q_A	Vel. específica (g A) (g bio) ⁻¹ h ⁻¹
---	-------	--

V Volume L	$Y_{B/A}$	<i>Yield</i> (g B) (g A) ⁻¹
-----------------	-----------	---

F Vazão vol. L h ⁻¹	$[\tilde{A}]$	Conc. espec. (g A) L ⁻¹ (g bio) ⁻¹
-------------------------------------	---------------	---

Intro

Operação

Biorreatores

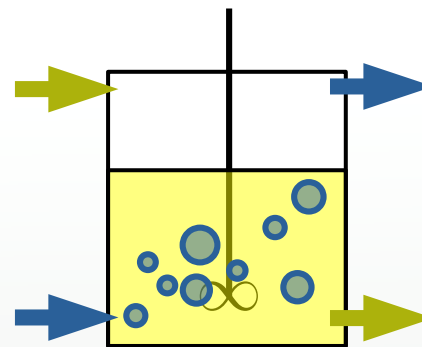
Quimiostato

Modelos matemáticos

Crescimento celular - quimiostato

1) Quimiostato = química estacionária

Modelo mais simples, experimento mais trabalhoso: reator STR operando em modo contínuo **após todas as concentrações terem estabilizado**

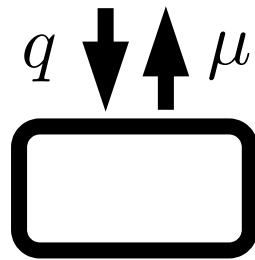


STR contínuo

Modelos matemáticos

Crescimento celular - quimiostato

1) Quimiostato = química estacionária



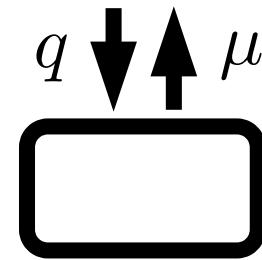
Amostra 1

$$t = 1h$$

$$q_{\text{gli}} = 5h^{-1}$$

$$\mu = 1h^{-1}$$

$$q_{\text{CO}_2} = 4h^{-1}$$



Amostra 2

$$t = 3h$$

$$q_{\text{gli}} = 5h^{-1}$$

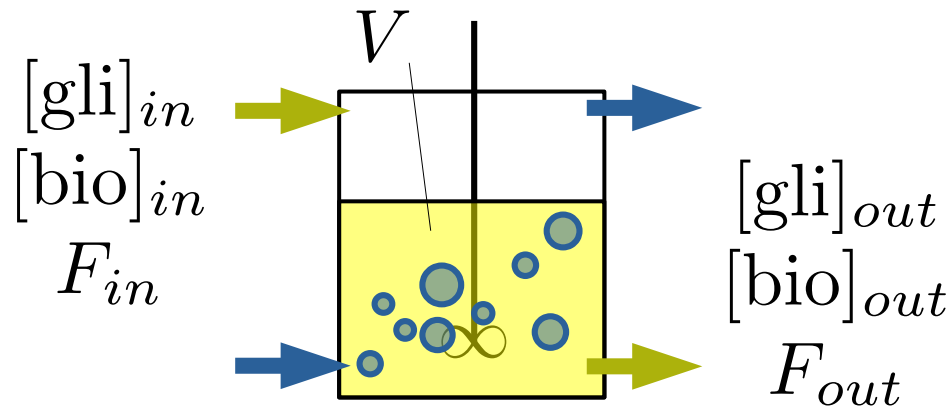
$$\mu = 1h^{-1}$$

$$q_{\text{CO}_2} = 4h^{-1}$$

Modelos matemáticos

Crescimento celular - quimiostato

1) Quimiostato = química estacionária



$$[\text{bio}]_{\text{média no reator}} = [\text{bio}]_{\text{out}}$$

$$\mu = \frac{([\text{bio}]F)_{\text{out}} - ([\text{bio}]F)_{\text{in}}}{V \cdot [\text{bio}]_{\text{out}}}$$

$$q_{\text{gli}} = \frac{([\text{gli}]F)_{\text{in}} - ([\text{gli}]F)_{\text{out}}}{V \cdot [\text{bio}]_{\text{out}}}$$

$$\frac{\mu}{q_{\text{gli}}} = Y_{\text{bio/gli}}$$

Modelos matemáticos

Crescimento celular - quimiostato

1) Quimiostato = química estacionária
Vazão de **líquido total** na entrada é igual à
vazão de **líquido total** na saída

Velocidades
específicas
de consumo
ou produção

$$\begin{aligned}\mu &= \frac{+\Delta[\text{bio}]}{[\text{bio}]_{\text{out}}} \cdot \frac{F}{V} \\ q_{\text{gli}} &= \frac{-\Delta[\text{gli}]}{[\text{bio}]_{\text{out}}} \cdot \frac{F}{V}\end{aligned}$$

“Vazão específica de
alimentação” ou
“dilution rate”
 $D = F / V$

Medida de
eficiência
global do
processo

$$\frac{\mu}{q_{\text{gli}}} = Y_{\text{bio/gli}} = -\frac{\Delta[\text{bio}]}{\Delta[\text{gli}]}$$

Modelos matemáticos

Crescimento celular - quimiostato

1) Quimiostato = química estacionária
Vazão de **líquido total** na entrada é igual à
vazão de **líquido total** na saída

$$\mu = \frac{+\Delta[\text{bio}]}{[\text{bio}]_{\text{out}}} \cdot \frac{F}{V} \quad \frac{(g \text{ bio}) L^{-1}}{(g \text{ bio}) L^{-1}} \cdot \frac{L h^{-1}}{L} = h^{-1}$$

$$q_{\text{gli}} = \frac{-\Delta[\text{gli}]}{[\text{bio}]_{\text{out}}} \cdot \frac{F}{V} \quad \frac{(g \text{ gli}) L^{-1}}{(g \text{ bio}) L^{-1}} \cdot \frac{L h^{-1}}{L}$$

Modelos matemáticos

Crescimento celular - quimiostato

1) Quimiostato = química estacionária
Vazão de **líquido total** na entrada é igual à
vazão de **líquido total** na saída

$$\mu = \frac{+\Delta[\text{bio}]}{[\text{bio}]_{\text{out}}} \cdot \frac{F}{V} = \frac{(g \text{ bio}) L^{-1}}{(g \text{ bio}) L^{-1}} \cdot \frac{L h^{-1}}{L} = h^{-1}$$

$$q_{\text{gli}} = \frac{-\Delta[\text{gli}]}{[\text{bio}]_{\text{out}}} \cdot \frac{F}{V} = \frac{(g \text{ gli}) L^{-1}}{(g \text{ bio}) L^{-1}} \cdot \frac{L h^{-1}}{L}$$

Sem recirculação de células:

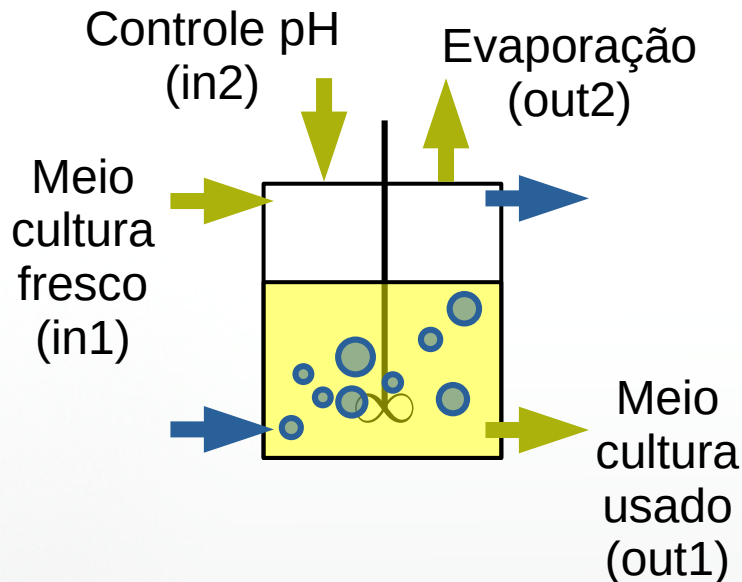
$$\Delta[\text{bio}] = [\text{bio}]_{\text{out}} - 0 \Rightarrow \mu = \frac{F}{V} = D$$

Modelos matemáticos

Crescimento celular - quimiostato

1) Quimiostato = química estacionária
Vazão de **líquido total** na entrada é igual à
vazão de **líquido total** na saída

CUIDADO



$$\begin{aligned}F_{in1} &= 4 \text{ L/h} \\F_{in2} &= 1 \text{ L/h} \\F_{out2} &= 10 \text{ mL/min} \\[gli]_{in1} &= 10 \text{ g/L} \\[gli]_{out1} &= 5 \text{ g/L} \\[bio]_{out1} &= 2 \text{ g/L} \\V &= 5 \text{ L}\end{aligned}$$

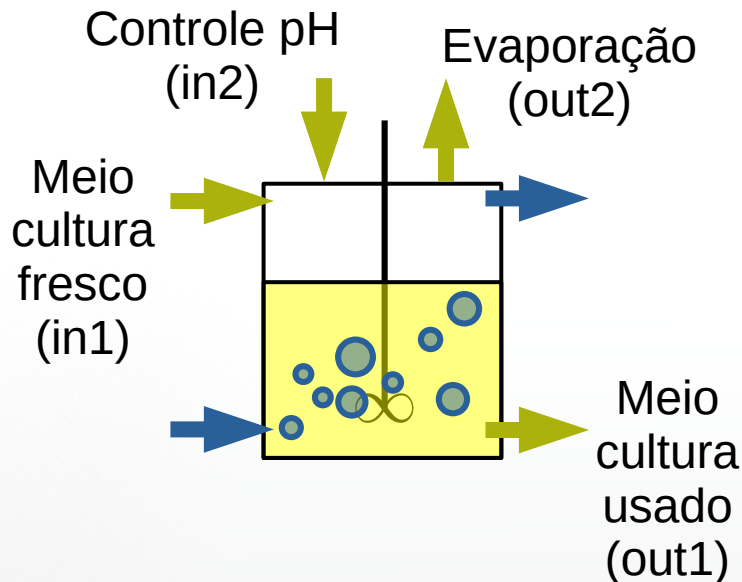
$$\mu = ?$$

Modelos matemáticos

Crescimento celular - quimiostato

1) Quimiostato = química estacionária

$$\mu = \frac{F_{in1} + F_{in2} - F_{out2}}{V} = \frac{4 + 1 - 0.6}{5} = \underline{0.88h^{-1}}$$



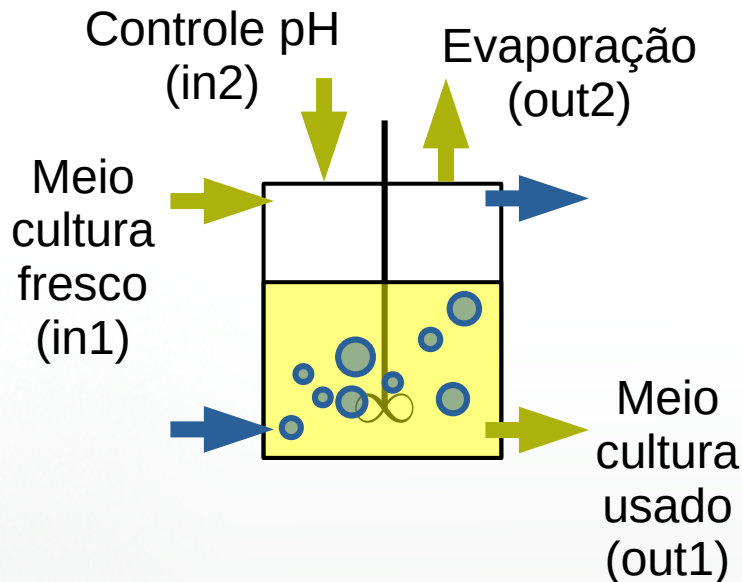
F_{in1}	$=$	4 L/h
F_{in2}	$=$	1 L/h
F_{out2}	$=$	10 mL/min
$[gli]_{in1}$	$=$	10 g/L
$[gli]_{out1}$	$=$	5 g/L
$[bio]_{out1}$	$=$	2 g/L
V	$=$	5 L

Modelos matemáticos

Crescimento celular - quimiostato

1) Quimiostato = química estacionária

$$\mu = \frac{F_{in1} + F_{in2} - F_{out2}}{V} = \frac{F_{out1}}{V}$$



$$\begin{aligned} F_{in1} &= 4 \text{ L/h} \\ F_{in2} &= 1 \text{ L/h} \\ F_{out2} &= 10 \text{ mL/min} \\ [gli]_{in1} &= 10 \text{ g/L} \\ [gli]_{out1} &= 5 \text{ g/L} \\ [bio]_{out1} &= 2 \text{ g/L} \\ V &= 5 \text{ L} \end{aligned}$$

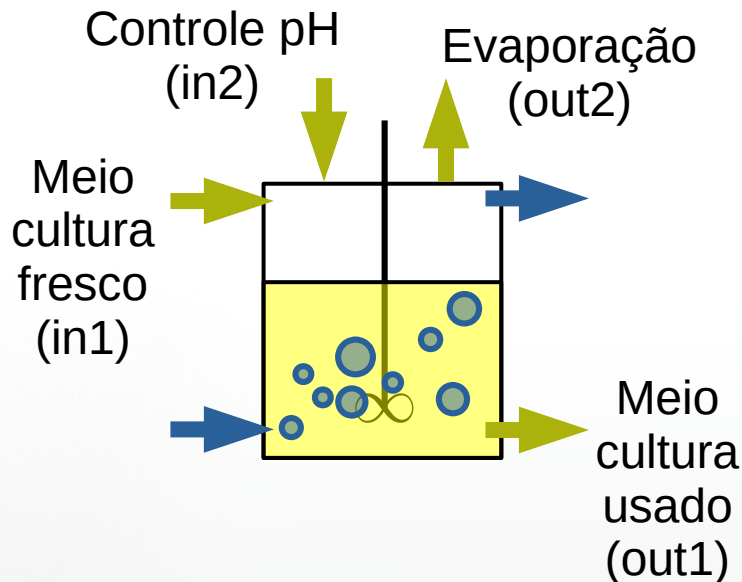
$$Y_{bio/gli} = ?$$

Modelos matemáticos

Crescimento celular - quimiostato

1) Quimiostato = química estacionária

$$Y_{\text{bio/gli}} = \frac{\mu}{q_{\text{gli}}}$$
$$\mu = \frac{F_{\text{out1}}}{V}$$
$$q_{\text{gli}} = \frac{[\text{gli}]_{\text{in1}} \cdot F_{\text{in1}} - [\text{gli}]_{\text{out1}} \cdot F_{\text{out1}}}{V[\text{bio}]_{\text{out}}}$$



$$\begin{aligned} F_{\text{in1}} &= 4 \text{ L/h} \\ F_{\text{in2}} &= 1 \text{ L/h} \\ F_{\text{out2}} &= 10 \text{ mL/min} \\ [\text{gli}]_{\text{in1}} &= 10 \text{ g/L} \\ [\text{gli}]_{\text{out1}} &= 5 \text{ g/L} \\ [\text{bio}]_{\text{out1}} &= 2 \text{ g/L} \\ V &= 5 \text{ L} \end{aligned}$$

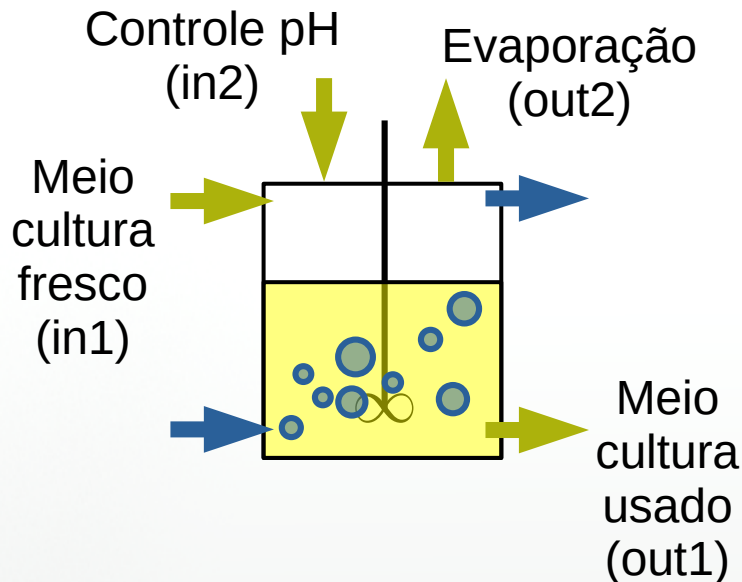
$$Y_{\text{bio/gli}} = ?$$

Modelos matemáticos

Crescimento celular - quimiostato

1) Quimiostato = química estacionária

$$Y_{\text{bio/gli}} = \frac{\mu}{q_{\text{gli}}} = \frac{F_{\text{out1}}}{V} \cdot \frac{V[\text{bio}]_{\text{out}}}{[\text{gli}]_{\text{in1}} \cdot F_{\text{in1}} - [\text{gli}]_{\text{out1}} \cdot F_{\text{out1}}}$$



$$\begin{aligned} F_{\text{in1}} &= 4 \text{ L/h} \\ F_{\text{in2}} &= 1 \text{ L/h} \\ F_{\text{out2}} &= 10 \text{ mL/min} \\ [\text{gli}]_{\text{in1}} &= 10 \text{ g/L} \\ [\text{gli}]_{\text{out1}} &= 5 \text{ g/L} \\ [\text{bio}]_{\text{out1}} &= 2 \text{ g/L} \\ V &= 5 \text{ L} \end{aligned}$$

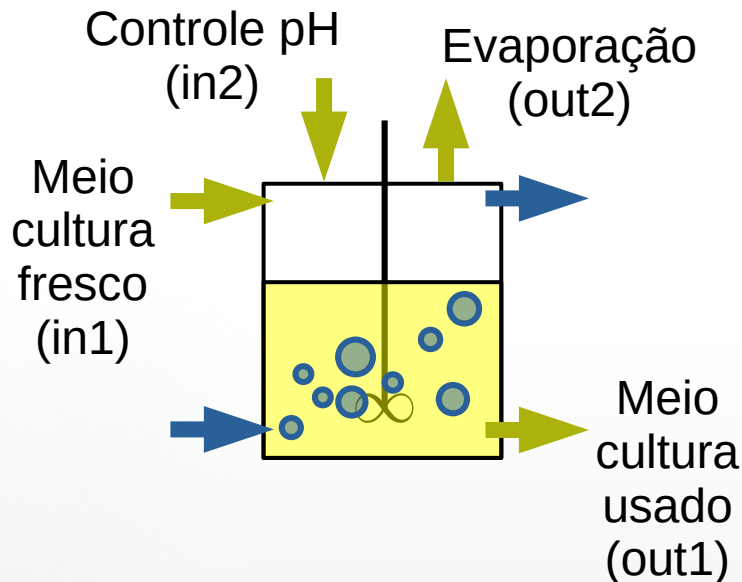
$$Y_{\text{bio/gli}} = ?$$

Modelos matemáticos

Crescimento celular - quimiostato

1) Quimiostato = química estacionária

$$Y_{\text{bio/gli}} = \frac{\mu}{q_{\text{gli}}} = \frac{F_{\text{out1}} \cdot [\text{bio}]_{\text{out}}}{[\text{gli}]_{\text{in1}} \cdot F_{\text{in1}} - [\text{gli}]_{\text{out1}} \cdot F_{\text{out1}}}$$



$$\begin{aligned} F_{\text{in1}} &= 4 \text{ L/h} \\ F_{\text{in2}} &= 1 \text{ L/h} \\ F_{\text{out2}} &= 10 \text{ mL/min} \\ [\text{gli}]_{\text{in1}} &= 10 \text{ g/L} \\ [\text{gli}]_{\text{out1}} &= 5 \text{ g/L} \\ [\text{bio}]_{\text{out1}} &= 2 \text{ g/L} \\ V &= 5 \text{ L} \end{aligned}$$

$$Y_{\text{bio/gli}} = ?$$

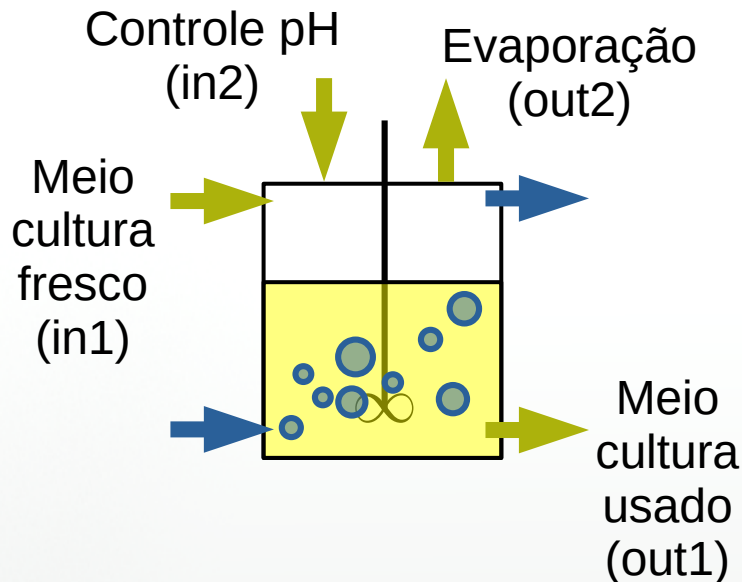
Modelos matemáticos

Crescimento celular - quimiostato

1) Quimiostato = química estacionária

$$Y_{\text{bio/gli}} = \frac{\mu}{q_{\text{gli}}} = \frac{(F_{\text{in1}} + F_{\text{in2}} - F_{\text{out2}}) \cdot [\text{bio}]_{\text{out}}}{[\text{gli}]_{\text{in1}} \cdot F_{\text{in1}} - [\text{gli}]_{\text{out1}} \cdot (F_{\text{in1}} + F_{\text{in2}} - F_{\text{out2}})}$$

$$Y_{\text{bio/gli}} = \frac{\mu}{q_{\text{gli}}} = \frac{(4 + 1 - 0.6) \cdot 2}{10 \cdot 4 - 5 \cdot (4 + 1 - 0.6)} \approx 0.49 \frac{g \text{ bio}}{g \text{ gli}}$$

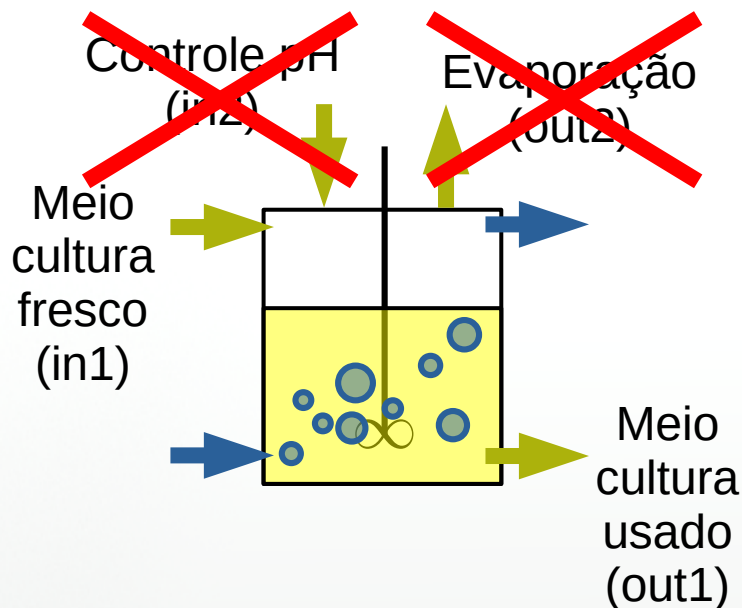


F_{in1}	$=$	4 L/h
F_{in2}	$=$	1 L/h
F_{out2}	$=$	10 mL/min
$[\text{gli}]_{\text{in1}}$	$=$	10 g/L
$[\text{gli}]_{\text{out1}}$	$=$	5 g/L
$[\text{bio}]_{\text{out1}}$	$=$	2 g/L
V	$=$	5 L

Modelos matemáticos

Crescimento celular - quimiostato

1) Quimiostato = química estacionária
Quanto % de erro em relação a desprezar
as vazões de controle de pH e evaporação?

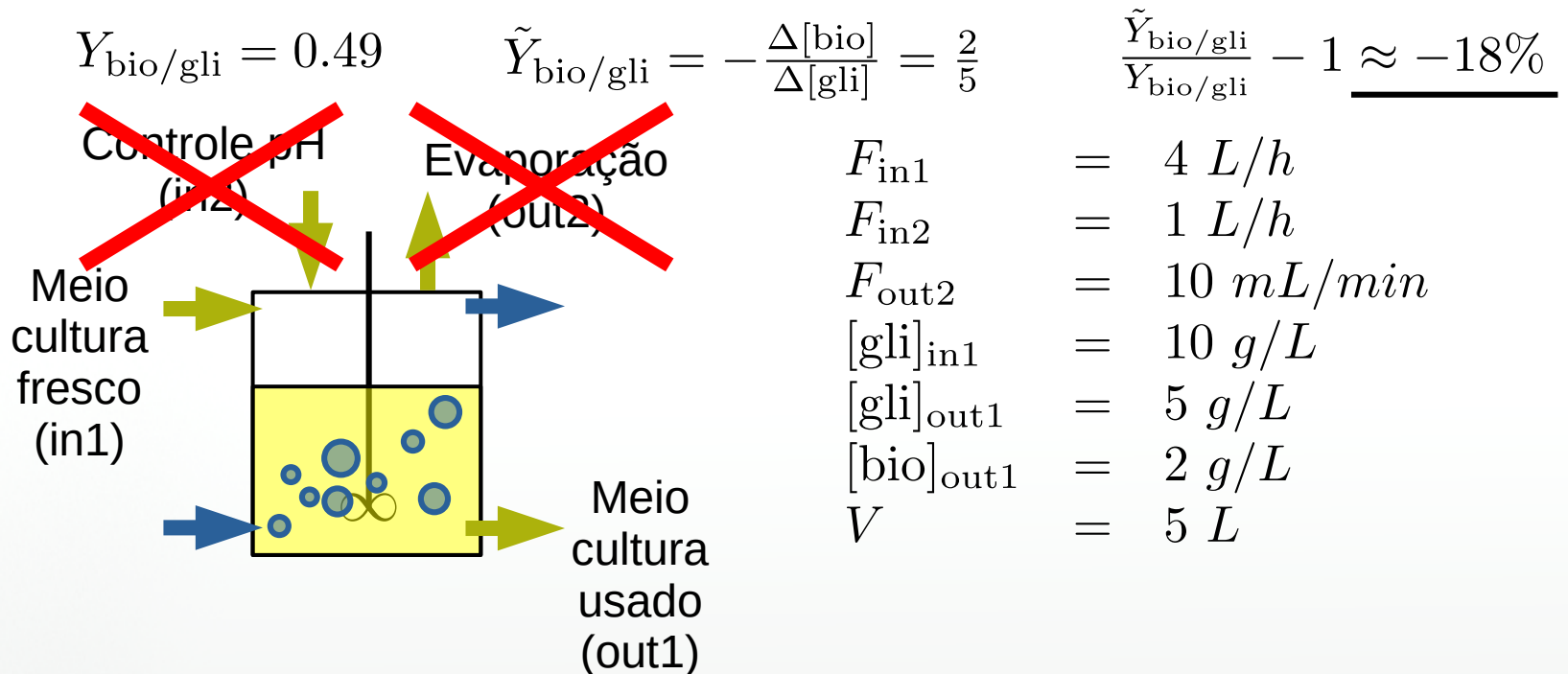


$$\begin{aligned} F_{in1} &= 4 \text{ L/h} \\ F_{in2} &= 1 \text{ L/h} \\ F_{out2} &= 10 \text{ mL/min} \\ [gli]_{in1} &= 10 \text{ g/L} \\ [gli]_{out1} &= 5 \text{ g/L} \\ [bio]_{out1} &= 2 \text{ g/L} \\ V &= 5 \text{ L} \end{aligned}$$

Modelos matemáticos

Crescimento celular - quimiostato

1) Quimiostato = química estacionária
Quanto % de erro em relação a desprezar
as vazões de controle de pH e evaporação?





Modelos matemáticos

Crescimento celular - quimiostato

1) Quimiostato = química estacionária
Respondendo à pergunta motivacional
para os quimiostatos:

Num quimiostato, as massas de substratos,
biomassa e produtos **NÃO** variam com o
tempo, então **qualquer variável
instantânea é igual à sua média:**

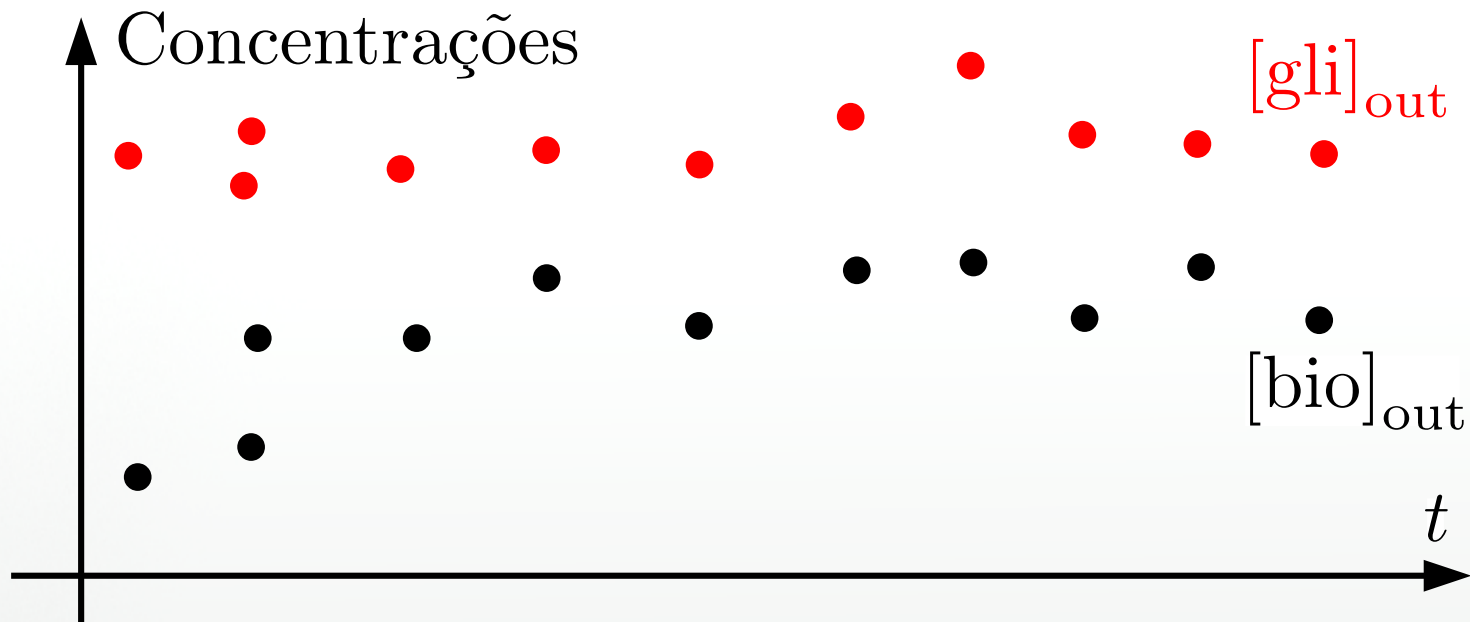
$$\mu, q's, Y's, \text{ etc}$$

Modelos matemáticos

Crescimento celular – quimiostato, aplicações

1) Quimiostato = química estacionária
E por quê isso importa?

Como você estimaria os desvios padrões sabendo que esse gráfico é de um cultivo contínuo?

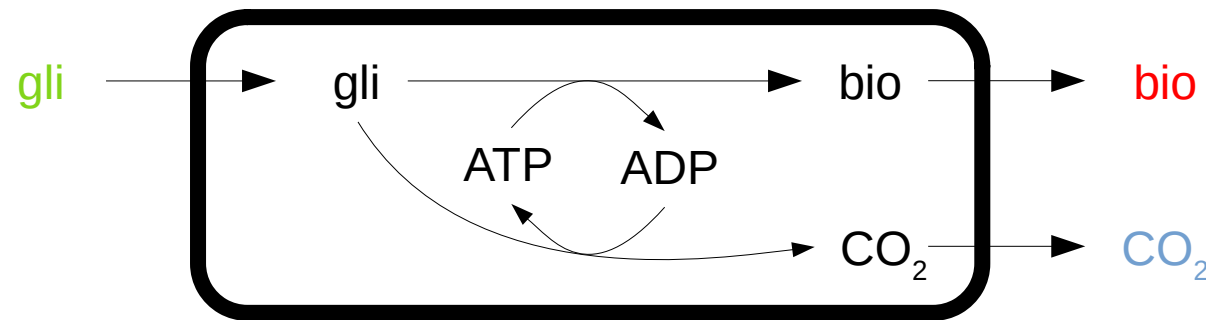


Modelos matemáticos

Crescimento celular – quimiostato, aplicações

1) Quimiostato = química estacionária
E por quê isso importa?

Validação de uma rede metabólica: $\mu^{\text{exp}} = 1.00 \pm 0.05$
 $Y_{\text{bio/gli}}^{\text{exp}} = 0.10 \pm 0.01$



Fluxo	gli	bio	CO ₂	ADP	ATP
v_{GLI}	1	0	0	0	0
v_{BIO}	0	-1	0	0	0
v_{CO2}	0	0	-1	0	0
v_{SYN}	-7	1	0	5	-5
v_{ENE}	-1	0	6	-2	2

Modelos matemáticos

Crescimento celular – quimiostato, aplicações

1) Quimiostato = química estacionária
E por quê isso importa?

Validação de uma rede metabólica:

$$\mu^{\text{exp}} = 1.00 \pm 0.05$$

$$Y_{\text{bio/gli}}^{\text{exp}} = 0.10 \pm 0.01$$

$$Y_{\text{bio/gli}}^{\text{teo}} = \frac{v_{\text{BIO}}}{v_{\text{GLI}}}$$

Fluxo	gli	bio	CO ₂	ADP	ATP
v_{GLI}	1	0	0	0	0
v_{BIO}	0	-1	0	0	0
v_{CO_2}	0	0	-1	0	0
v_{SYN}	-7	1	0	5	-5
v_{ENE}	-1	0	6	-2	2

Modelos matemáticos

Crescimento celular – quimiostato, aplicações

1) Quimiostato = química estacionária
E por quê isso importa?

Validação de uma rede metabólica: $\mu^{\text{exp}} = 1.00 \pm 0.05$
 $Y_{\text{bio/gli}}^{\text{exp}} = 0.10 \pm 0.01$

$$Y_{\text{bio/gli}}^{\text{teo}} = \frac{v_{\text{BIO}}}{v_{\text{GLI}}}$$

bio: $v_{\text{BIO}} = v_{\text{SYN}}$

gli: $v_{\text{GLI}} = 7v_{\text{SYN}} + v_{\text{ENE}}$

ADP: $2v_{\text{ENE}} = 5v_{\text{SYN}}$

Fluxo	gli	bio	CO ₂	ADP	ATP
v_{GLI}	1	0	0	0	0
v_{BIO}	0	-1	0	0	0
v_{CO2}	0	0	-1	0	0
v_{SYN}	-7	1	0	5	-5
v_{ENE}	-1	0	6	-2	2

Modelos matemáticos

Crescimento celular – quimiostato, aplicações

1) Quimiostato = química estacionária
E por quê isso importa?

Validação de uma rede metabólica: $\mu^{\text{exp}} = 1.00 \pm 0.05$
 $Y_{\text{bio/gli}}^{\text{exp}} = 0.10 \pm 0.01$

$$Y_{\text{bio/gli}}^{\text{teo}} = \frac{v_{\text{BIO}}}{v_{\text{GLI}}} = \frac{v_{\text{SYN}}}{7v_{\text{SYN}} + v_{\text{ENE}}} = \frac{v_{\text{SYN}}}{7v_{\text{SYN}} + \frac{5}{2}v_{\text{SYN}}} = \frac{1}{7 + \frac{5}{2}} \approx 0.105$$

Essa rede explica os dados experimentais disponíveis

Fluxo	gli	bio	CO ₂	ADP	ATP
v_{GLI}	1	0	0	0	0
v_{BIO}	0	-1	0	0	0
v_{CO2}	0	0	-1	0	0
v_{SYN}	-7	1	0	5	-5
v_{ENE}	-1	0	6	-2	2

Modelos matemáticos

Crescimento celular – quimiostato, aplicações

1) Quimiostato = química estacionária
E por quê isso importa?

Determinação de parâmetros:

$$\mu^{\text{exp}} = 1.00 \pm 0.05$$

$$Y_{\text{bio/gli}}^{\text{exp}} = 0.10 \pm 0.01$$

bio: $v_{\text{BIO}} = v_{\text{SYN}} - v_{\text{END}}$

gli: $v_{\text{GLI}} + 7v_{\text{END}} = 7v_{\text{SYN}} + v_{\text{ENE}}$

ADP: $2v_{\text{ENE}} = 5v_{\text{SYN}}$

Fluxo	gli	bio	CO ₂	ADP	ATP
v_{GLI}	1	0	0	0	0
v_{BIO}	0	-1	0	0	0
v_{CO_2}	0	0	-1	0	0
v_{SYN}	-7	1	0	5	-5
v_{ENE}	-1	0	6	-2	2
v_{END}	7	-1	0	-3	3

Modelos matemáticos

Crescimento celular – quimiostato, aplicações

1) Quimiostato = química estacionária E por quê isso importa?

Determinação de parâmetros:

$$\mu^{\text{exp}} = 1.00 \pm 0.05$$

$$Y_{\text{bio/gli}}^{\text{exp}} = 0.10 \pm 0.01$$

$$k = \frac{1 - Y_{\text{bio/gli}}(7 + \frac{5}{2})}{1 - Y_{\text{bio/gli}}} \approx 0.056$$

$$v_{\text{END}} = v_{\text{BIO}} \frac{k}{1 - k} \approx 0.06$$

↓
Energia de
manutenção

Fluxo	gli	bio	CO ₂	ADP	ATP
v_{GLI}	1	0	0	0	0
v_{BIO}	0	-1	0	0	0
v_{CO2}	0	0	-1	0	0
v_{SYN}	-7	1	0	5	-5
v_{ENE}	-1	0	6	-2	2
v_{END}	7	-1	0	-3	3

Modelos matemáticos

Crescimento celular – quimiostato, aplicações

1) Quimiostato = química estacionária
E por quê isso importa?

Comparação de redes metabólicas: $\frac{Y_{\text{CO}_2/\text{gli}}^{\text{teo2}}}{Y_{\text{CO}_2/\text{gli}}^{\text{teo1}}} - 1 = ?$

bio: $v_{\text{BIO}} = v_{\text{SYN}}$

$$v_{\text{BIO}} = v_{\text{SYN}} - v_{\text{END}}$$

gli: $v_{\text{GLI}} = 7v_{\text{SYN}} + v_{\text{ENE}}$

$$v_{\text{GLI}} + 7v_{\text{END}} = 7v_{\text{SYN}} + v_{\text{ENE}}$$

ADP: $2v_{\text{ENE}} = 5v_{\text{SYN}}$

$$2v_{\text{ENE}} = 5v_{\text{SYN}}$$

CO₂: $v_{\text{CO}_2} = 6v_{\text{ENE}}$

$$v_{\text{CO}_2} = 6v_{\text{ENE}}$$

$$\frac{v_{\text{CO}_2}}{v_{\text{GLI}}} = \frac{6}{7 \cdot \frac{2}{5} + 1} \approx 1.58$$

$$\frac{v_{\text{CO}_2}}{v_{\text{GLI}}} = \frac{6 \cdot \frac{5}{2}}{7 + \frac{5}{2} - 7 \cdot \frac{0.06}{1.00+0.06}} \approx 1.65$$

A reação END aumenta em ~4.4% a geração de CO₂