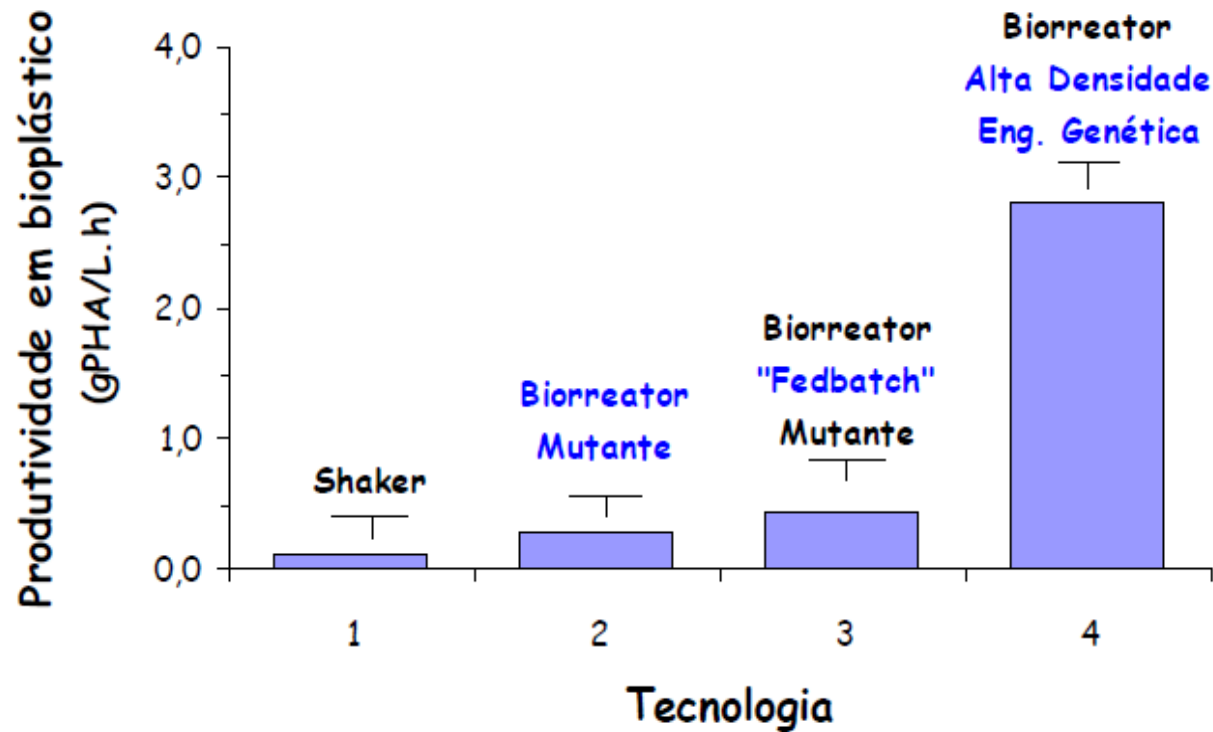




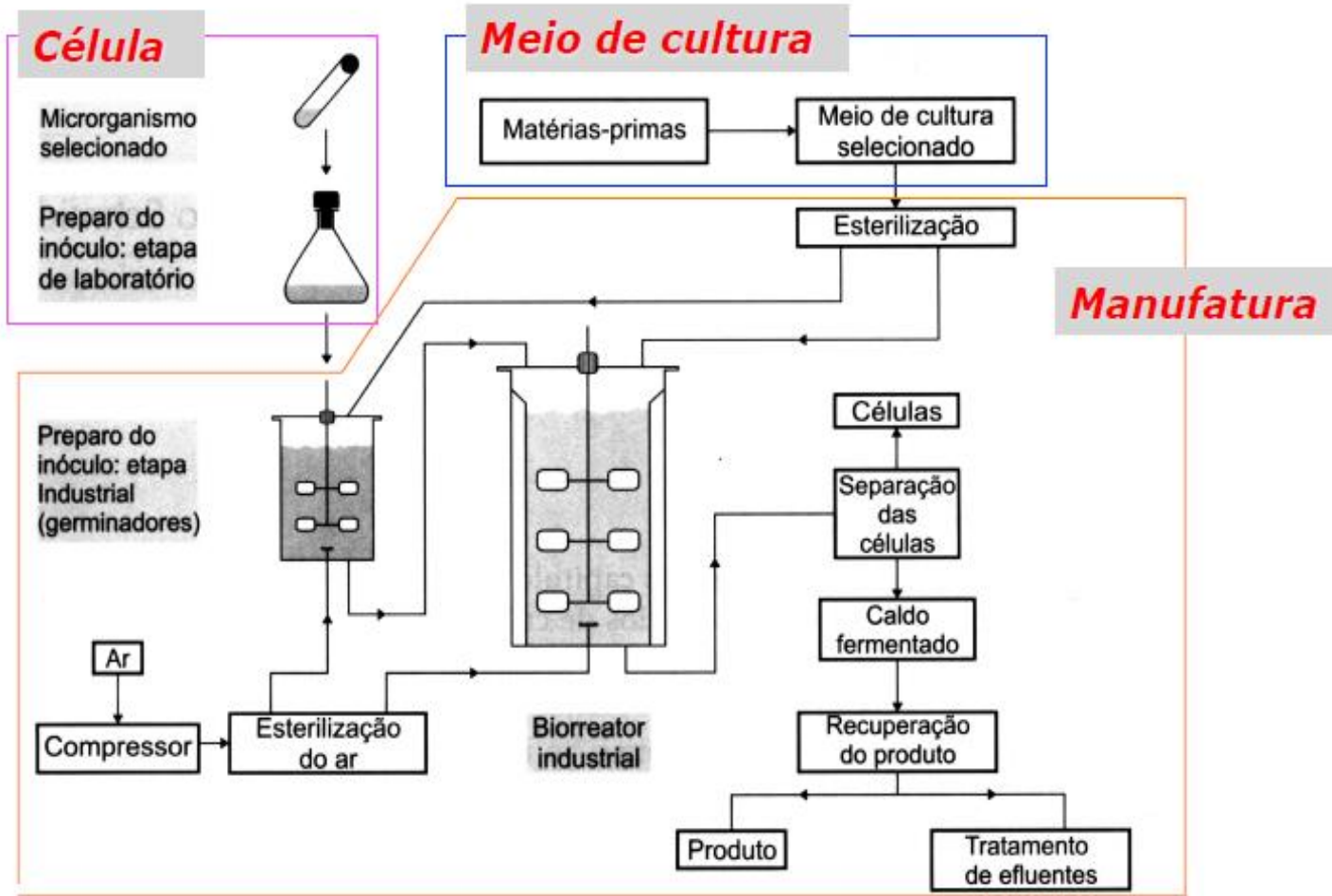
Modelagem e Otimização Matemática de Processos Biotecnológicos

LBI / Bionano / IPT



Otimização da produção de biopolímeros (PHA)

Esquema Geral de um Bioprocesso





3. DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS REPRESENTATIVAS

Variáveis de Estado

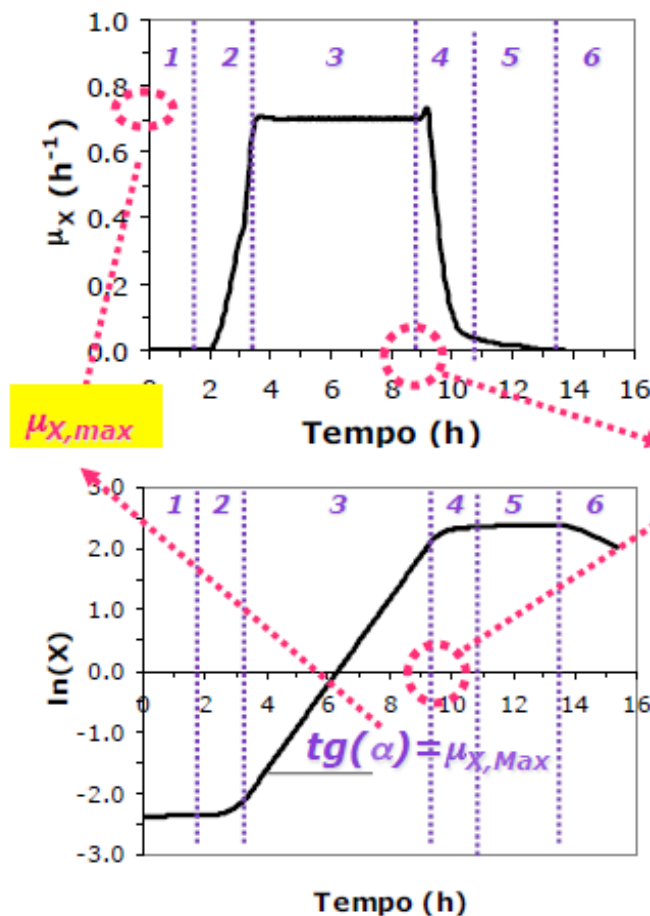
X – Concentração de células (X_{VIAVEL} , X_{MORTA} , X_{TOTAL}); ➡ **CATALISADOR**

S - Substratos (fontes de C, N, P, etc.);

P – Produto;

sP – Subprodutos (inibidores ou não);

} **f (CÉLULA, METABOLISMO)**



Se existir uma reta na fig. $\ln(X)=f(t)$, esta corresponde à fase exponencial. A inclinação da reta (coef. angular) corresponde à $\mu_{X,max}$

É trabalhoso obter a fig. $\mu_X=f(t)$ pois requer o cálculo de uma derivada

Mas é possível calcular os valores característicos mais relevantes:

$\mu_{X,max}$ e $t_{CRITICO} = t$ p/fim da exp.

Vamos integrar $\mu_X = \frac{1}{X} \cdot \frac{dX}{dt}$

$$\frac{dX}{X} = \mu_X \cdot dt$$

$$\int_{X_0}^X \frac{dX}{X} = \int_{t_0}^t \mu_X \cdot dt$$

Não podemos integrar, pois não conhecemos a função $\mu_X=f(t)$

Mas podemos integrar no intervalo em que μ_X é constante

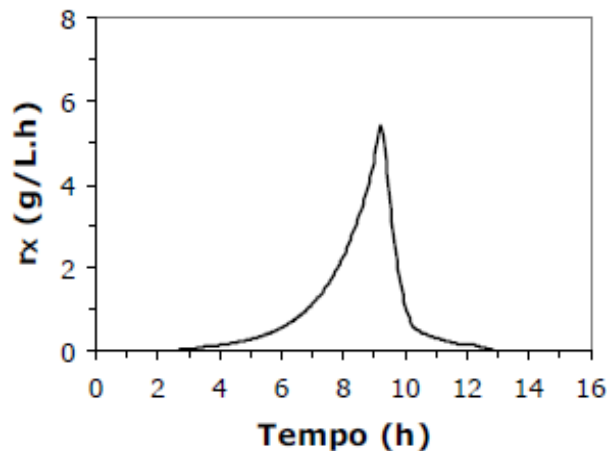
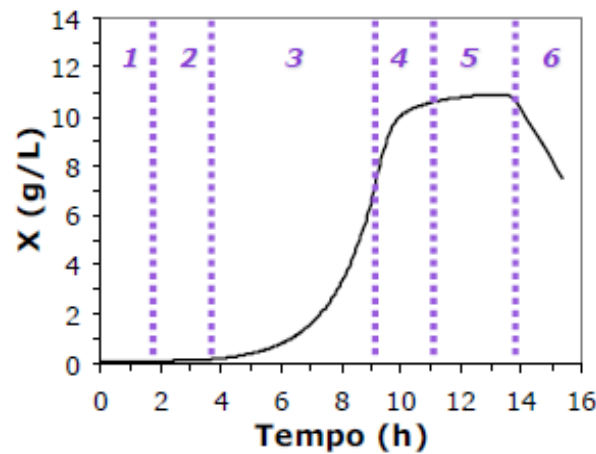
para $t_1 < t < t_2 \rightarrow \mu_X = \mu_{X,Max}$

$$\int_{X_1}^{X_2} \frac{dX}{X} = \int_{t_1}^{t_2} \mu_{X,Max} \cdot dt$$

$$\ln(X) - \ln(X_0) = \mu_{X,Max} \cdot (t_2 - t_1)$$

$$\ln(X) = \ln(X_0) + \mu_{X,Max} \cdot t$$

Equação de uma reta $Y = (CL) + (CA) \cdot X$



Velocidade específica de crescimento (μ_X) (h^{-1})

$$\mu_X = \frac{r_X}{X} = \frac{1}{X} \cdot \frac{dX}{dt}$$

Velocidade com que cada célula cresce

Fases do crescimento celular

Aceleração

Desaceleração

Lag

Exponencial

Estacionário

Morte

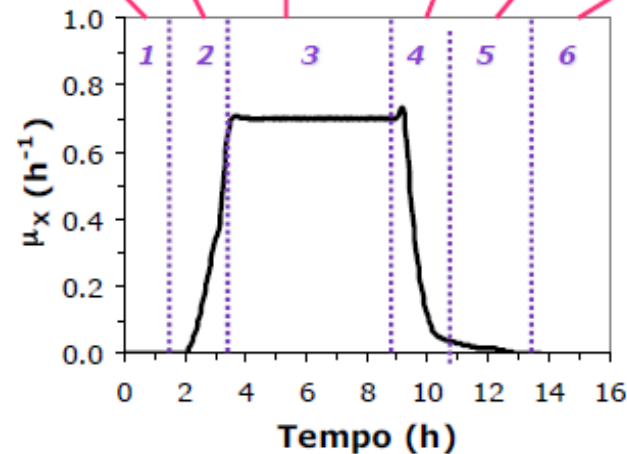
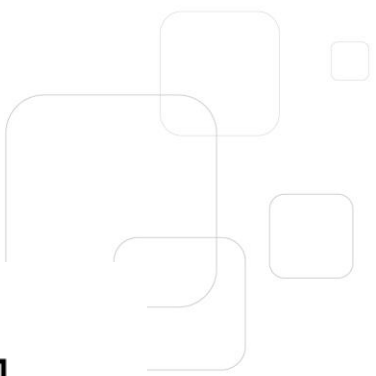


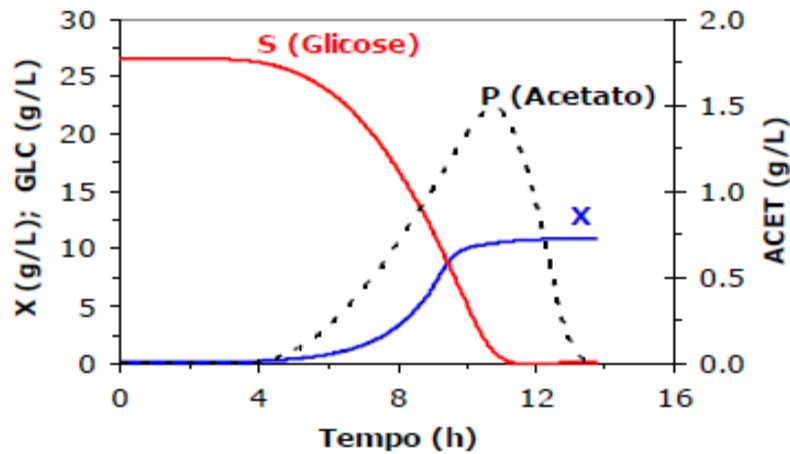
Fig. 7. Cálculos de r_X e μ_X



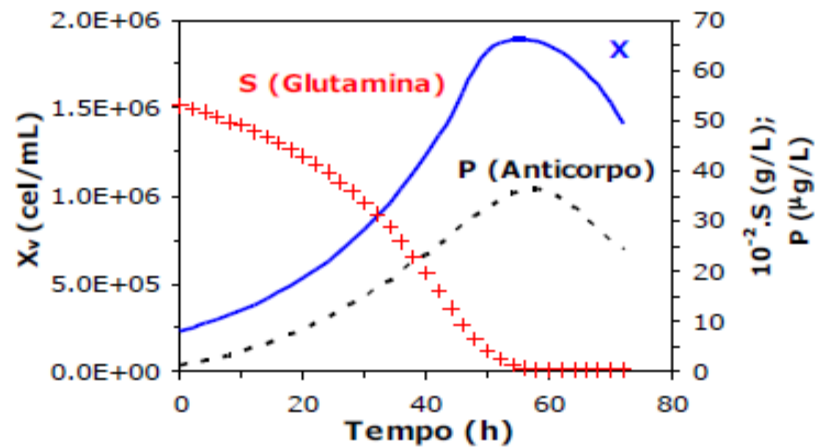


Célula	$\mu_{X,MAX} (h^{-1})$
Levedura em anaerobiose	0,40
Levedura em aerobiose	0,10
Fungo filamentoso	0,2-0,3
Bactéria em aerobiose (<i>E.coli</i>)	0,8 -1,0
Bactéria em aerobiose (<i>Rhizobium sp.</i>)	0,12
Células animais	0,02-0,05

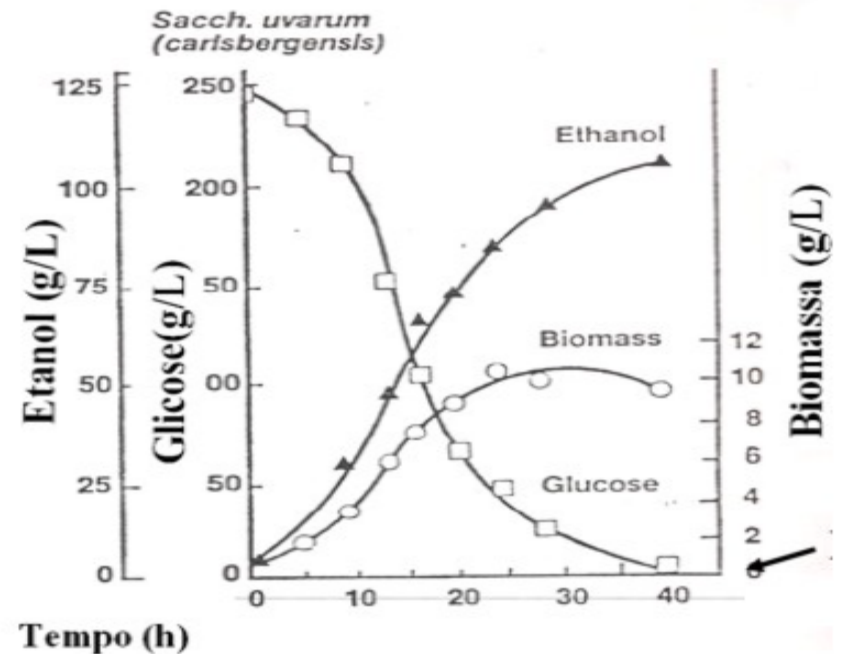
Samonella typhimurium (bacteria)



Hibridoma (Cel. animal)



Curvas típicas de um crescimento celular



Definição de variáveis de estado

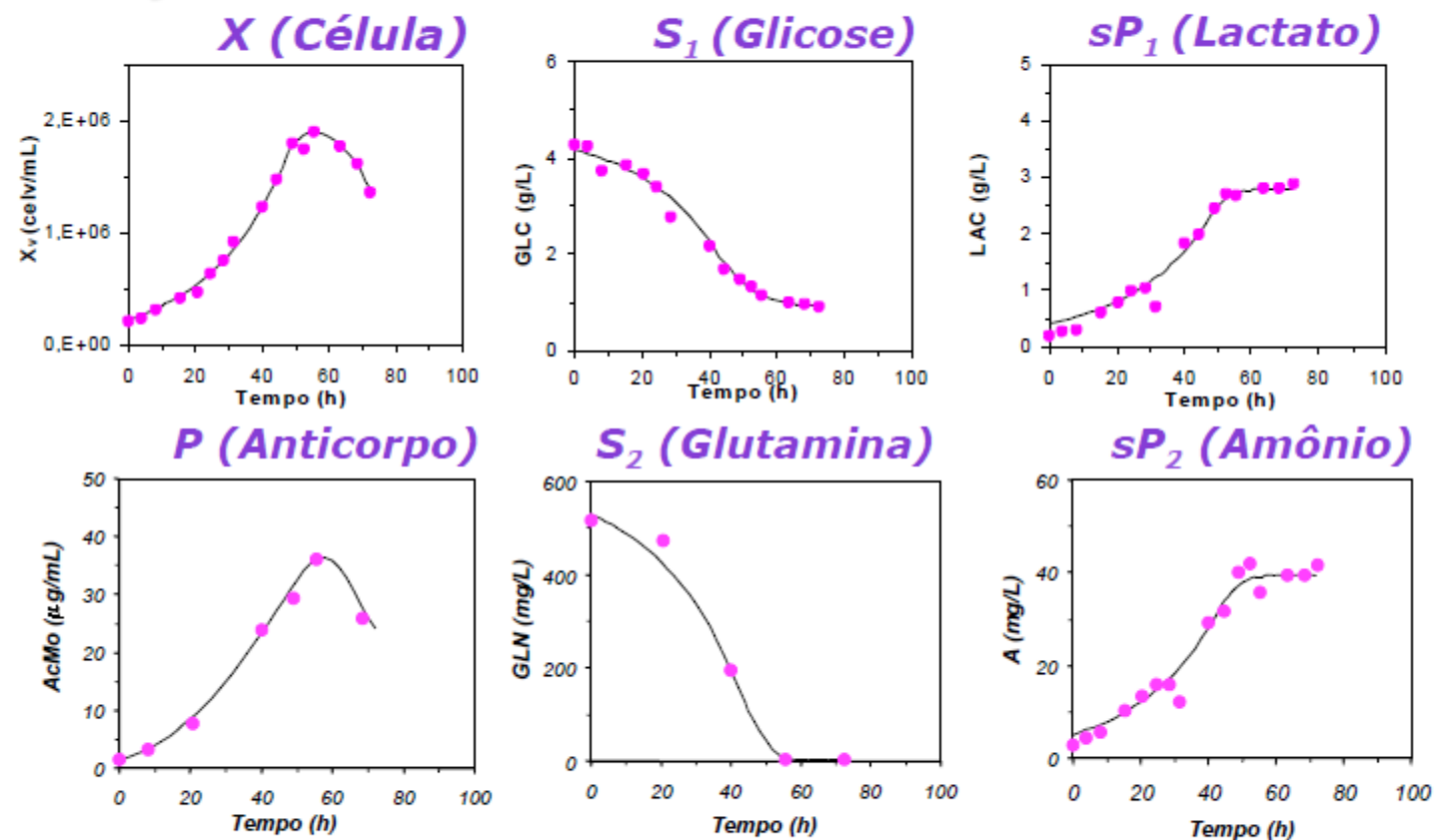
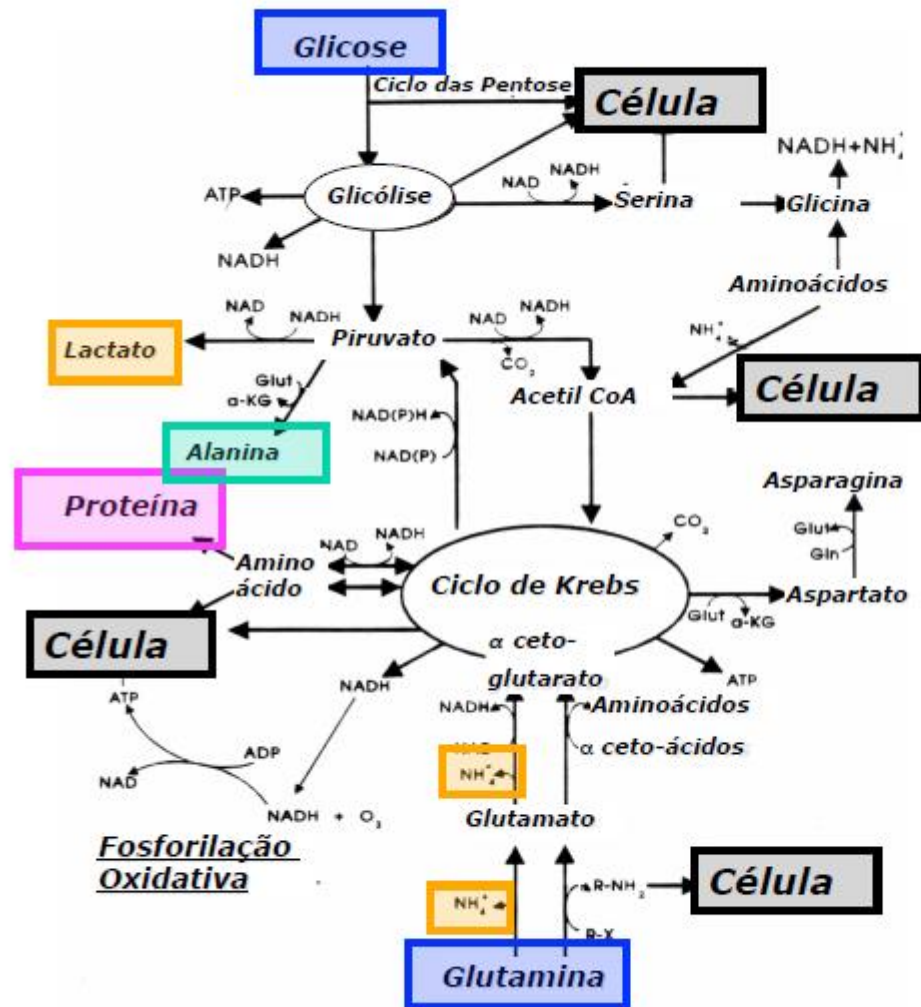


Fig. 4. Crescimento de hibridoma em Biorreator bubble free 2L; Modo descontínuo; (AcMo = anticorpo monoclonal)



Células-X

Substratos-S

Produto - P

**Subproduto-sP
(Não Inibidor)**

**Subproduto-sP
(Inibidor)**

*Metabolismo típico
de células animais*



Objetivo:

- Otimizar o processo de produção do polímero PHB e do copolímero P(3HB-co-3HV)

Projeto PHB II – PADCT/CNPq – “Desenvolvimento de Tecnologias Avançadas de Automação e Controle Aplicadas à Produção de Copolímeros de Polihidroxialcanoatos por via fermentativa

Etapas da Otimização do processo:

- ✓ Ensaios de Modelagem e Padrão;
- ✓ Proposição do Modelo matemático;
- ✓ Ajuste do Modelo matemático;
- ✓ Otimização Matemática;
- ✓ Validação experimental da otimização;

Otimização Matemática de Processos Biotecnológicos

Ensaio para proposição e ajuste do modelo matemático

Nome	Fase do Processo	Glicose (g/L)	Frutose (g/L)	Nitrogênio(g/L)	Oxigênio dissolvido (%) / $k_L a$	Ácido Propiônico (g/L)
EM-08	Crescimento	40,0	40,0	0,5	40	-
EM-09	Crescimento	60,0	60,0	0,5	40	-
EM-10	Crescimento	5,0	5,0	0,5	40	-
EM-11	Crescimento	0,0	30,0	0,5	40	-
EM-12	Crescimento	30,0	0,0	0,5	40	-
EM-13	Acúmulo	51,3(sol)	51,3(sol)	-	40	10,0(sol)
EM-14	Crescimento	15,0	15,0	0,5/NaOH	40	-
EM-15	Crescimento	15,0	15,0	0,5	20 a 5	-
EM-16	Crescimento	15,0	15,0	0,5	400rpm / 107	-
EM-17	Acúmulo	25,0(sol)	25,0(sol)	-	40	45,6(sol)
EM-18	Crescimento	15,0	15,0	0,5	600rpm/308	-
EM-19	Acúmulo	100,0(sol)	100,0(sol)	-	40	45,6(sol)
EM-20	Acúmulo	51,3(sol)	51,3(sol)	-	$k_L a$ 174/250	45,6
EM-21	Acúmulo	51,3(sol)	51,3(sol)	-	40	100,0(sol)
EM-22	Acúmulo	100,0(sol)	-	-	40	-
EM-23	Crescimento	30,0	0,0	0,5	40	-
EM-24	Crescimento	30,0	0,0	0,5	40	-
EM-25	Crescimento	0,0	30,0	0,5	40	-
EM-26	Acúmulo	-	100,0(sol)	-	40	-
EM-27	Crescimento	0,0	30,0	0,5	40	-
EM-29	Acúmulo	-	-	-	40	90,0(sol)
EM-30	Acúmulo	87,2(sol)	87,2(sol)	-	40	74,5(sol)
EM-31	Acúmulo	50(sol)	50(sol)	-	40	67,5(sol)
EM-34	Crescimento	3,0	2,2	0,5		
	Acúmulo (bat)	-	-	-	40	2,0
EM-35	Crescimento	12,3	11,8	0,5	40	-
	Acúmulo (bat)	6,0	6,0	-	40	2,0
EM-37	Crescimento	5,3	4,7	0,3	40	-
	Acúmulo (bat)	4,0	4,0	-	40	0,0
EM-39	Crescimento	5,4	4,9	0,4	40	-
	Acúmulo (bat)	4,0	4,0	-	40	0,0
EM-40	Padrão					
EM-41	Acúmulo (inib)	51,3(sol)	51,3(sol)	-	40	45,6(sol)
EM-42	Crescimento	1,2	0,0	0,5	40	1,3
EM-43	Acúmulo (inib)	51,3(sol)	51,3(sol)	-	40	45,6(sol)

Condições experimentais de um Ensaio Padrão

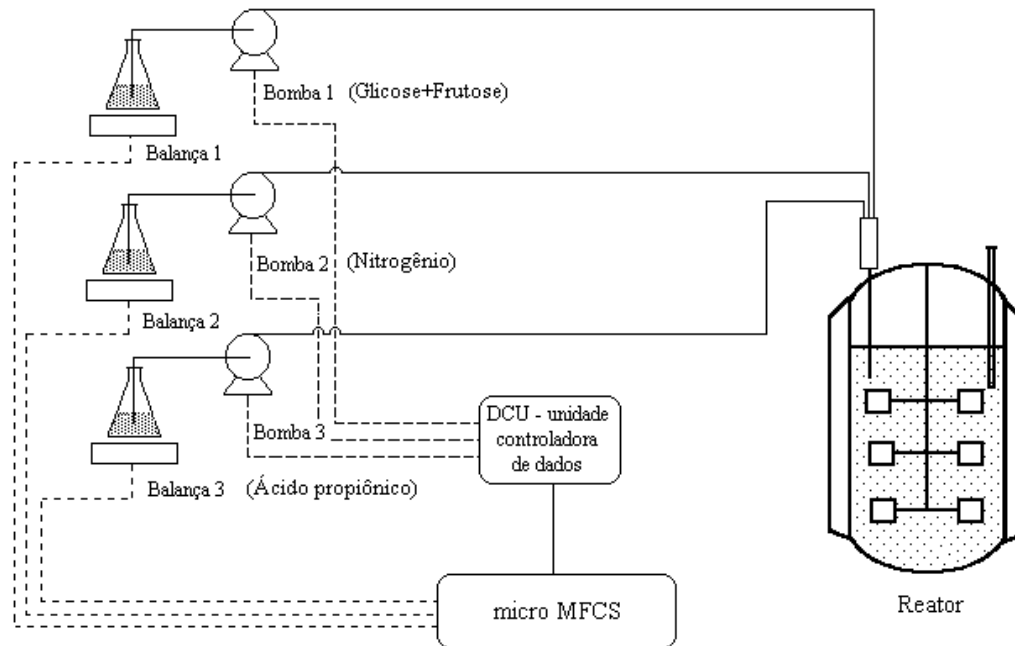
Nome	Fase do Processo	Glicose (g/L)	Frutose (g/L)	Nitrog. (g/L)	O.D.(%)	Ác, prop.(g/L)
EP-06 a	Crescimento	15,0	15,0	0,5	40	-
EP-16	Acúmulo	51,3(sol)	51,3(sol)	-	40	45,6(sol)

Otimização Matemática de Processos Biotecnológicos

Ensaio com altas concentrações celulares para proposição e ajuste do modelo matemático

Nome	Etapa de Crescimento Batelada/batelada alimentada	Etapa de Acúmulo (batelada alimentada)
EMAC-02	30g/L X_r 3 bateladas de açúcares	192,29g/L S_1 (glicose) 192,29g/L S_2 (frutose) 170,90g/L S_5 (ác .prop.) $F_1=2,5$ g/min
EMAC-03	30g/L X_r 3 bateladas de açúcares	192,29g/L S_1 192,29g/L S_2 170,90g/L S_5 $F_1=2,5$ g/min
EMAC-04	30g/L X_r 3 bateladas de açúcares	288,44g/L S_1 288,44g/L S_2 256,35g/L S_5 $F_1= 2,5$ g/min
EMAC-05	60g/L X_r 5 bateladas	Somente crescimento
EMAC-06	60g/L X_r 2 bateladas +1batelada alimentada	256,39g/L S_1 256,39g/L S_2 227,89g/L S_5 $F_1=3,3$ g/min
EMAC-07	60g/L X_r 2 bateladas +1batelada alimentada	248,30g/L S_1 248,7g/L S_2 227,89g/L S_5 $F_1=3,3$ g/min
EMAC-08	60g/L X_r 2 bateladas +1batelada alimentada	237,0g/L S_1 234,5g/L S_2 227,89g/L S_5 $F_1=4,6$ g/min
EMAC-09	60g/L X_r 2 bateladas +1batelada alimentada	256,5g/L S_1 256,5g/L S_2 130,5g/L S_5 $F_1=4,8$ g/min
EMAC-10	60g/L X_r 2 bateladas +1batelada alimentada	205,0g/L S_1 210,4g/L S_2 130,5g/L S_5 $F_1=3,3$ g/min
EMAC-11	60g/L X_r 2 bateladas +1batelada alimentada	205,0g/L S_1 210,4g/L S_2 $F_1=4,4$ g/min
EMAC-12	60g/L X_r 2 bateladas +1batelada alimentada	296,8g/L S_1 297,2g/L S_2 130,5g/L S_5 $F_1=3,3$ g/min

Otimização Matemática de Processos Biotecnológicos



Otimização Matemática de Processos Biotecnológicos

Modelo matemático proposto

$$\frac{dV}{dt} = F$$

$$\frac{dX_r}{dt} = -\frac{F}{V} X_r + R_1 v_1$$

$$R_1 = \mu_1 E_1 \left[\frac{t^{K_0}}{t^{K_0} + K_1} \right] \left[\frac{S_C}{K_{1C} + S_C + \frac{S_C^2}{K_{1Ci}}} \right] \left[\frac{S_3}{K_{13} + S_3} \right] \left[\frac{S_4}{K_{14} + S_4} \right] \left[\exp(-K_{15i} S_5^{n_{15i}}) \right] X_r$$

$$\mu_1 = \frac{\mu_{1,\max} (\mu_{1,\max} + \beta_1)}{u_1^* \alpha_1 + \alpha_1^*}$$

$$\frac{dP_1}{dt} = -\frac{F}{V} P_1 + R_2 v_2$$

$$R_2 = \mu_2 E_2 \left[\frac{S_C}{K_{2C} + S_C + \frac{S_C^2}{K_{2Ci}}} \right] \left[\frac{S_4}{K_{24} + S_4 + \frac{S_4^{n_{24}}}{(K_{24i} + S_4)}} \right] \left[\frac{1}{(K_p \frac{P_1 + P_2}{X_t})^{n_p} + 1} \right] \left[\exp(-K_{25i} S_5^{n_{25i}}) \right] X_r$$

$$\mu_2 = \frac{\mu_{2,\max} (\mu_{2,\max} + \beta_2)}{\alpha_2 + \alpha_2^*}$$

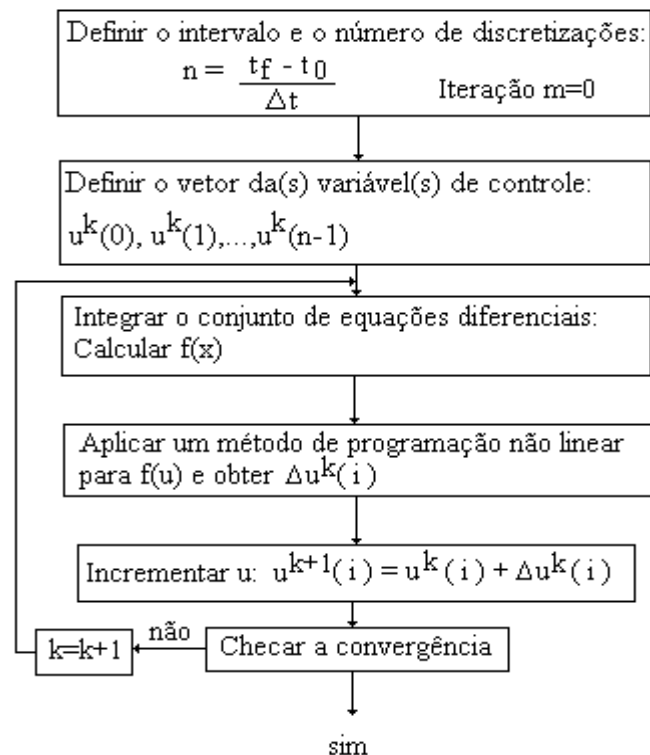
$$\frac{dP_2}{dt} = -\frac{F}{V} P_2 + R_3 v_2$$

$$R_3 = \mu_3 E_2 \left[\frac{S_5}{K_{35} + S_5 + \frac{S_5^2}{K_{35i}}} \right] \left[\frac{S_4}{K_{34} + S_4 + \frac{S_4^{n_{34}}}{(K_{34i} + S_4)}} \right] \left[\frac{1}{(K_p \frac{P_1 + P_2}{X_t})^{n_p} + 1} \right] X_r$$

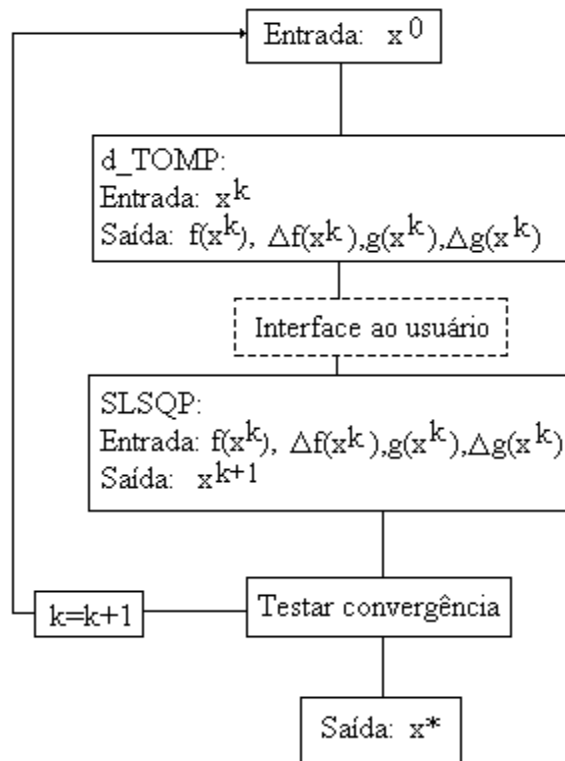
$$\mu_3 = \frac{\mu_{3,\max} (\mu_{3,\max} + \beta_2)}{\alpha_2 + \alpha_2^*}$$

$$X_t = X_r + P_1 + P_2$$

Algoritmo OTI I

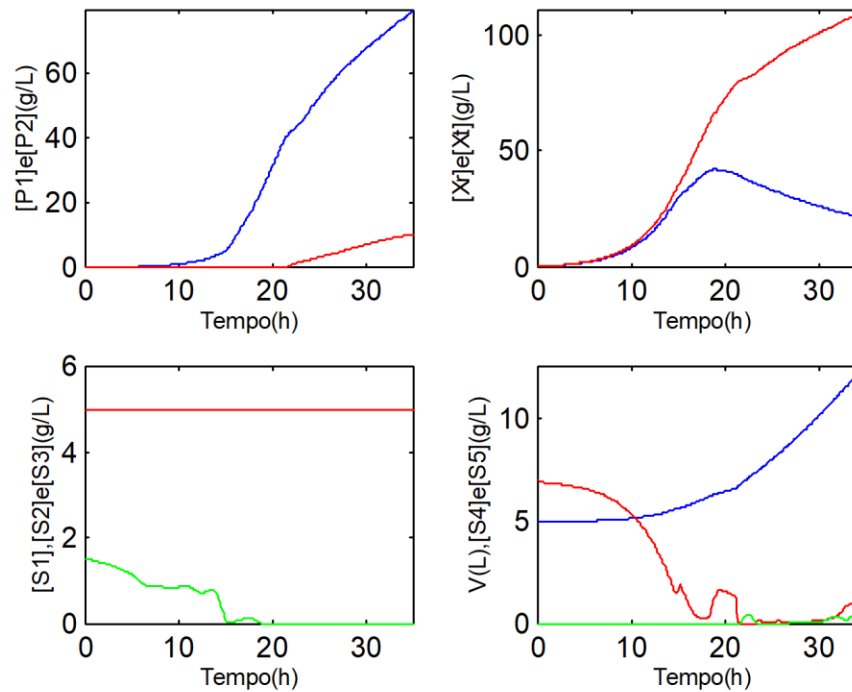


Algoritmo TOMP



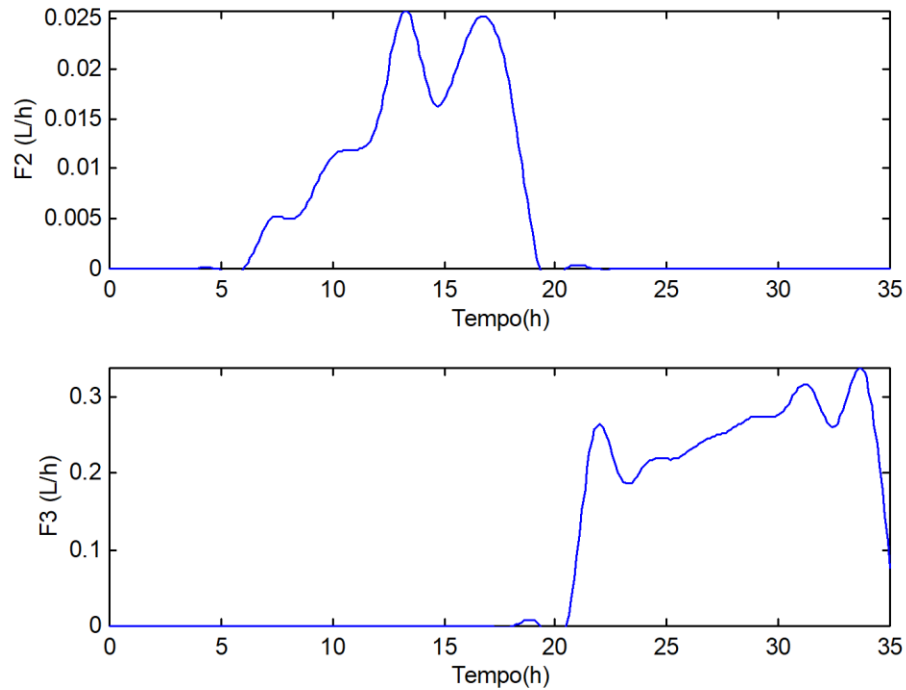
Otimização Matemática de Processos Biotecnológicos

Função Objetivo: Maximizar a produtividade de P(3HB-co3HV)
(10%mol 3HV em HA)



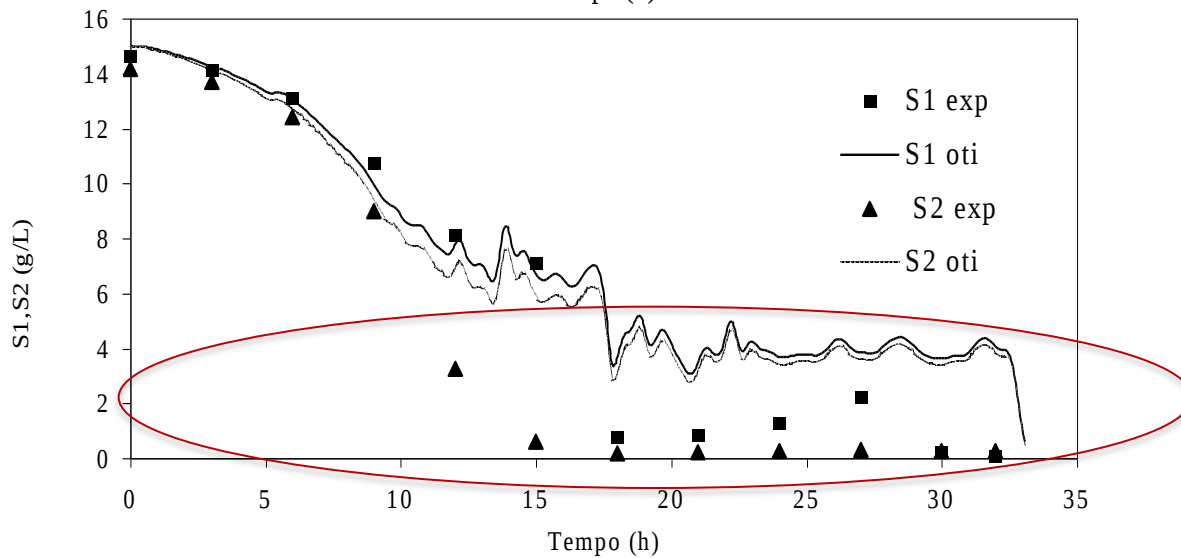
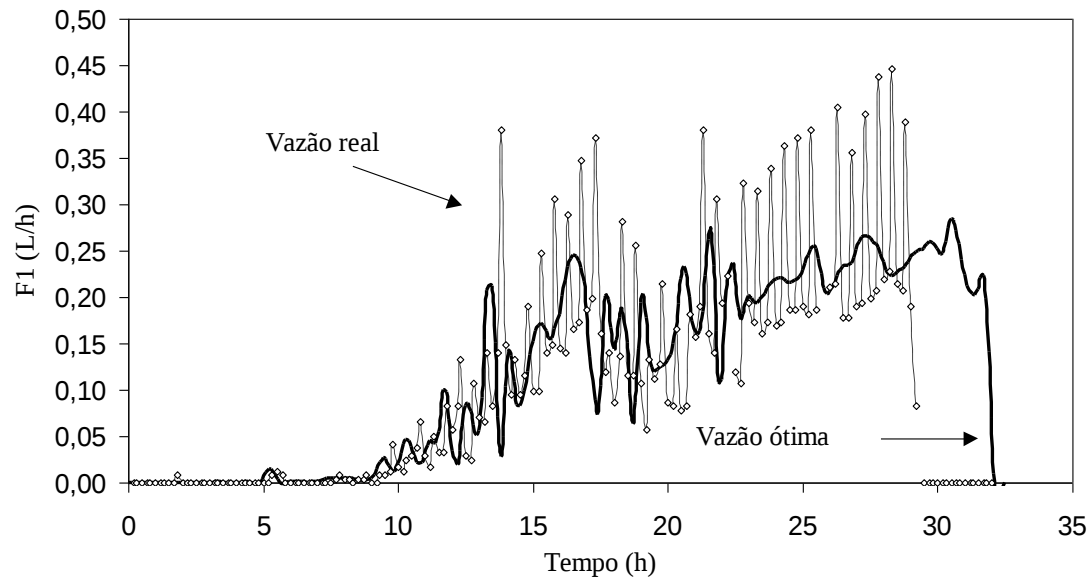
Concentrações de PHB (P_1 —), PHV (P_2 —), Biomassa ativa (X_r —), Biomassa total (X_t —), Glicose (S_1 —), Frutose (S_2 —), Nitrogênio (S_3 —), Oxigênio (S_4 —)(mg/L), Ácido propiônico (S_5 —), e Volume do reator (V —) ao longo do tempo

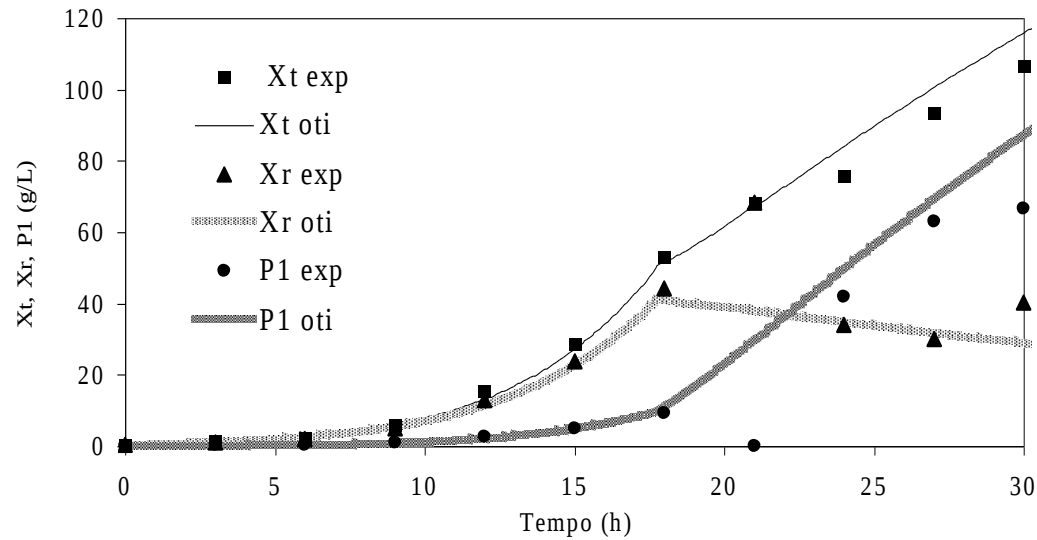
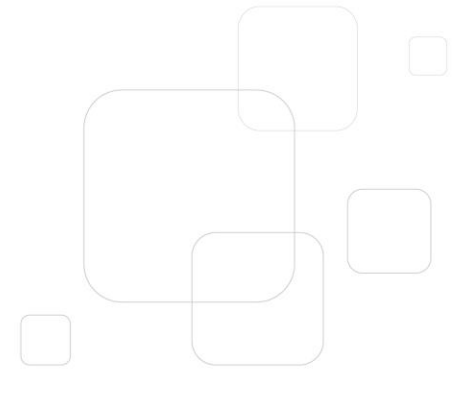
Otimização Matemática de Processos Biotecnológicos



Perfil das vazões de alimentação de nitrogênio (F_2) e do ácido propiônico (F_3) ao longo do tempo (10%mol 3HV em HA).

Otimização Matemática de Processos Biotecnológicos





- a) O resultado prático do protocolo preliminar da produtividade de PHB implementado em malha aberta no laboratório alcançou o valor de 2,21gPHB/L.h, 58% maior que o valor do protocolo inicial do processo (1,4gPHB/L.h) empregado pela Copersucar para o cálculo da análise econômica;
- b) O protocolo de processo para maximizar a produtividade do copolímero P(3HB-co-3HV) com o teor mínimo exigido de 10mol% ou de 15mol%, inovou a estratégia até então adotada quando iniciou a produção do polímero PHB antes da produção simultânea dos monômeros 3HB e 3HV. Os resultados de ambas as produtividades do copolímero de 2,56gPHA/gL (10mol%) e 2,16 gPHA/gL (15mol%), apesar de teóricos, são superiores aos mostrados na literatura;

OTIMIZAÇÃO DA TÉCNICA DOS POLIEDROS FLEXÍVEIS APLICADA AO AJUSTE DE PARÂMETROS DE MODELOS MATEMÁTICOS DE PROCESSOS FERMENTATIVOS

R.A.M.Piccoli, W.P.Valdez, E.F.P.Augusto, A.Bonomi.

Instituto de Pesquisas Tecnológicas do Estado de São Paulo S.A.-IPT. Divisão de Química. Agrupamento de Biotecnologia.

A. Equações de balanço – Variáveis de estado;

1. Volume do vinho em fermentação na dorna (V);

$$\frac{dV}{dt} = F \quad (1)$$

2. Concentração de células de levedura viáveis (X);

$$\frac{dX}{dt} = r_x - \frac{F}{V} * X \quad (2)$$

3. Concentração de etanol (P);

$$\frac{dX}{dt} \frac{dP}{dt} = r_p - \frac{F}{V} * P \quad (3)$$

4. Concentração de glicerol (G);

$$\frac{dG}{dt} = r_g - \frac{F}{V} * G \quad (4)$$

5. Concentração de sacarose (S);

$$\frac{dS}{dt} = \frac{F}{V} * (C_s - S) - r_s \quad (5)$$

6. Concentração de glicose (S₁);

$$\frac{dS_1}{dt} = \frac{F}{V} * (C_{s1} - S_1) - r_{s1} \quad (6)$$

7. Concentração de frutose (S₂);

$$\frac{dS_2}{dt} = \frac{F}{V} * (C_{s2} - S_2) - r_{s2} \quad (7)$$



B. Equações Cinéticas;

1. Velocidade de crescimento das leveduras viáveis (r_X);

$$r_X = \left(\frac{K_{px}}{K_{px} + P} \right) \left(\frac{\mu_{m1x} \cdot S_1}{K_{s1x} + S_1} + \frac{\mu_{m2x} \cdot S_2}{K_{s2x} + S_2 + S_2^2/K_{ix}} \right) \cdot X \quad (8)$$

2. Velocidade de produção do etanol (r_P);

$$r_P = \left(\frac{K_{pp}}{K_{pp} + P} \right) \left(\frac{\mu_{m1p} \cdot S_1}{K_{s1p} + S_1} + \frac{\mu_{m2p} \cdot S_2}{K_{s2p} + S_2 + S_2^2/K_{ip}} \right) \cdot P \quad (9)$$

3. Velocidade de produção do glicerol (r_G);

$$r_G = \left(\frac{K_{pg}}{K_{pg} + P} \right) \left(\frac{\mu_{m1g} \cdot S_1}{K_{s1g} + S_1} + \frac{\mu_{m2g} \cdot S_2}{K_{s2g} + S_2 + S_2^2/K_{ig}} + \frac{\mu_{msg} \cdot S}{K_{sg} + S} \right) \cdot X \quad (10)$$

4. Velocidade de consumo do sacarose (r_S);

$$r_S = \left(\frac{1}{Y_{s1s2s}} \right) \left(\frac{V_m \cdot S}{K_m + S} \right) \cdot X \quad (11)$$

5. Velocidade de consumo de glicose (r_{S1});

$$r_{S1} = \left(-\frac{V_m \cdot S}{K_m + S} \cdot X \right) + \left(\frac{1}{Y_{xs1}} \cdot \frac{K_{px}}{K_{px} + P} \cdot \frac{\mu_{m1x} \cdot S_1}{K_{s1x} + S_1} \cdot X \right) + \left(\frac{1}{Y_{ps1}} \cdot \frac{K_{pp}}{K_{pp} + P} \cdot \frac{\mu_{m1p} \cdot S_1}{K_{s1p} + S_1} \cdot X \right) + \left(\frac{1}{Y_{gs1}} \cdot \frac{K_{pg}}{K_{pg} + P} \cdot \frac{\mu_{m1g} \cdot S_1}{K_{s1g} + S_1} \cdot X \right) \quad (12)$$

1. Velocidade de consumo de frutose (r_{S2}).

$$r_S = \left(\frac{1}{Y_{s1s2s}} \right) \left(\frac{V_m \cdot S}{K_m + S} \right) \cdot X r_{S2} = \left(- \frac{V_m \cdot S}{K_m + S} \cdot X \right) + \quad (13)$$

$$\left(\frac{1}{Y_{xs2}} \cdot \frac{K_{px}}{K_{px} + P} \cdot \frac{\mu_{m2x} \cdot S_2}{K_{s2x} + S_2 + S_2^2/K_{ix}} \cdot X \right) +$$

$$\left(\frac{1}{Y_{ps2}} \cdot \frac{K_{pp}}{K_{pp} + P} \cdot \frac{\mu_{m2p} \cdot S_2}{K_{s2p} + S_2 + S_2^2/K_{ip}} \cdot X \right) +$$

$$\left(\frac{1}{Y_{gs2}} \cdot \frac{K_{pg}}{K_{pg} + P} \cdot \frac{\mu_{m2g} \cdot S_2}{K_{s2g} + S_2 + S_2^2/K_{ig}} \cdot X \right)$$

Otimização Matemática de Processos Biotecnológicos

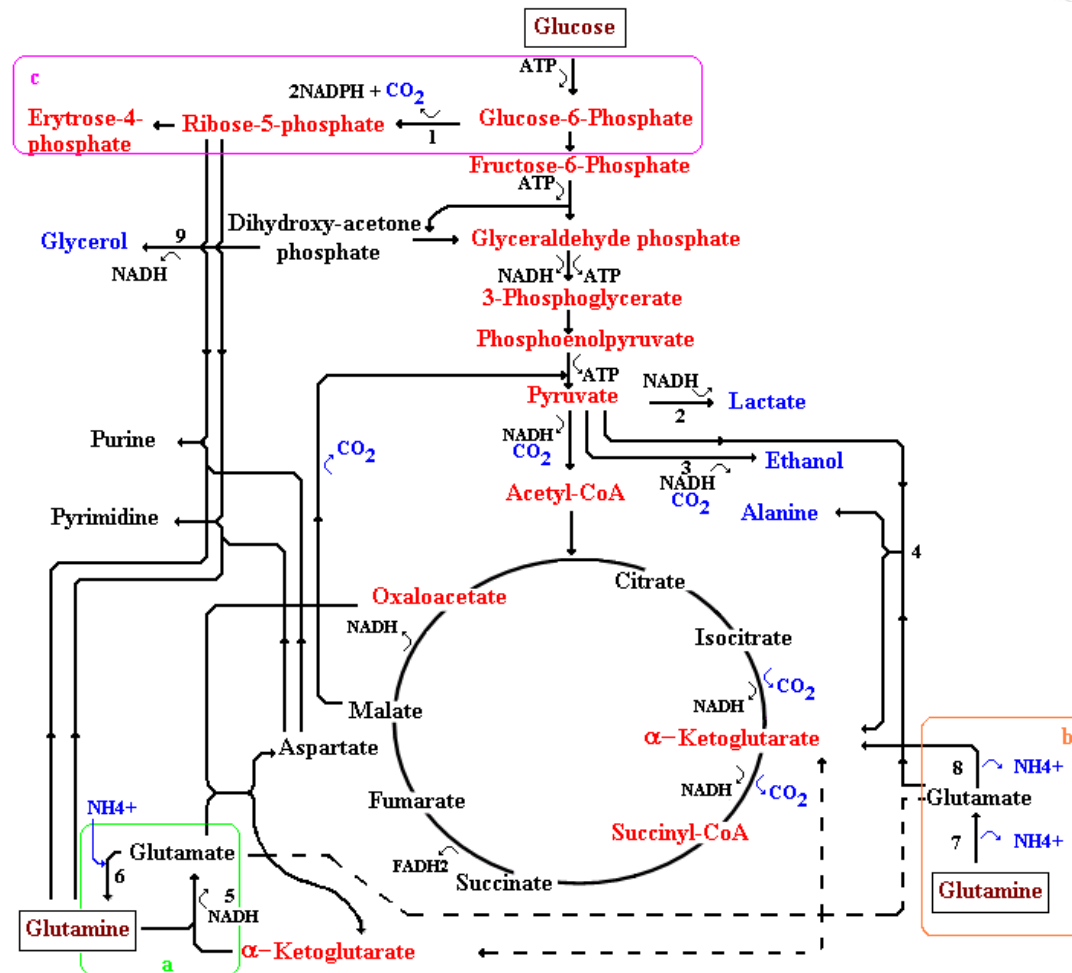
METABOLIC MODELING OF *Drosophila melanogaster* CELLS UNDER THE BALANCED GROWTH CONDITION

Piccoli R.A.M.¹, Batista F.R.X.², Moraes A.M.², Barral M.F.³, Aguiar M.A.¹, Léo P.¹ and Augusto E.F.P.¹

1. Laboratory of Industrial Biotechnology, IPT, S. Paulo, SP, Brazil.

2. School of Chemical Engineering/State University of Campinas, Brazil.

3. Santo André Foundation, S. André, SP, Brazil.



Saída do Metatool Reações Globais	Reações correspondentes
R1 – GLN + NADH = NH ₄	V15: Glutamato = NH ₄ + α -cetoglutarato V18: Glutamina + α -cetoglutarato + NADH = Glutamato
R2 – GLC = 6CO ₂ + 10NADH + 2FADH ₂	V1: Glicose = Glicose 6-Fosfato V2: Glicose 6-Fosfato = Gliceraldeído 3-Fosfato + Dihidroxiacetona Fosfato V4: Dihidroxiacetona Fosfato = Gliceraldeído 3-Fosfato V5: Gliceraldeído 3-Fosfato = Piruvato + NADH V8: Piruvato = CO ₂ + Acetil-CoA + NADH V9: Acetil-CoA + Oxaloacetato = Citrato V10: Citrato = CO ₂ + α -cetoglutarato + NADH V11: α -cetoglutarato = CO ₂ + Malato + NADH + FADH ₂ V12: Malato = Oxaloacetato + NADH
R3 – GLC + 2GLN = 2ALA	V1: Glicose = Glicose 6-Fosfato V2: Glicose 6-Fosfato = Gliceraldeído 3-Fosfato + Dihidroxiacetona Fosfato V4: Dihidroxiacetona Fosfato = Gliceraldeído 3-Fosfato V5: Gliceraldeído 3-Fosfato = Piruvato + NADH V7: Piruvato + Glutamato = Alanina + NADH V18: Glutamina + α -cetoglutarato + NADH = Glutamato
R4 – GLC = 2LAC	V1: Glicose = Glicose 6-Fosfato V2: Glicose 6-Fosfato = Gliceraldeído 3-Fosfato + Dihidroxiacetona Fosfato V4: Dihidroxiacetona Fosfato = Gliceraldeído 3-Fosfato V5: Gliceraldeído 3-Fosfato = Piruvato + NADH V6: Piruvato + NADH = Lactato

Tabela 1: Velocidades específicas de consumo de substratos e formação de produtos.

μ_{GLC} (mmol/d.10 ⁹ cél)	μ_{GLN} (mmol/d.10 ⁹ cél)	μ_{LAC} (mmol/d.10 ⁹ cél)	μ_{NH_4} (mmol/d.10 ⁹ cél)	μ_{ALA} (mmol/d.10 ⁹ cél)
0,9067	0,3163	0,0121	0,2068	0,0986

Otimização Matemática de Processos Biotecnológicos

$R1 - \text{GLN} + \text{NADH} = \text{NH}_4$ $R2 - \text{GLC} = 6\text{CO}_2 + 10\text{NADH} + 2\text{FADH}_2$ $R3 - \text{GLC} + 2\text{GLN} = 2\text{ALA}$ $R4 - \text{GLC} = 2\text{LAC}$	$\begin{bmatrix} 0,9067 \\ 0,3163 \\ 0,0121 \\ 0,2068 \\ 0,0986 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & -1 & -1 & -1 \\ -1 & 0 & -2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 2 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 2 & 0 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} a_1 \\ a_2 \\ a_3 \\ a_4 \end{bmatrix} \Rightarrow \begin{bmatrix} a_1 = 0,2104 \\ a_2 = 0,8495 \\ a_3 = 0,0511 \\ a_4 = 0,0061 \end{bmatrix}$
--	---

$$\frac{d\text{GLC}}{dt} = -a_2 * \frac{X * \text{GLC}}{\text{kg}_2 + \text{GLC}} - a_4 * \frac{X * \text{GLC}}{\text{kg}_4 + \text{GLC}} - a_3 * 2 * \frac{X * \text{GLC} * \text{GLN}}{(\text{kg}_3 + \text{GLC}) * (\text{kn}_3 + \text{GLN})}$$

$$\frac{d\text{GLN}}{dt} = -a_1 * \frac{X * \text{GLN}}{\text{kn}_1 + \text{GLN}} - 2 * a_3 * \frac{X * \text{GLC} * \text{GLN}}{(\text{kg}_3 + \text{GLC}) * (\text{kn}_3 + \text{GLN})}$$

$$\frac{d\text{LAC}}{dt} = 2 * a_4 * \frac{X * \text{GLC}}{\text{kg}_4 + \text{GLC}}$$

$$\frac{d\text{NH}_4}{dt} = a_1 * \frac{X * \text{GLN}}{\text{kn}_1 + \text{GLN}}$$

$$\frac{d\text{ALA}}{dt} = 2 * a_3 * \frac{X * \text{GLC} * \text{GLN}}{(\text{kg}_3 + \text{GLC}) * (\text{kn}_3 + \text{GLN})}$$

$$\frac{dX}{dt} = \mu_m * X$$

METABOLIC MODELING OF *Drosophila melanogaster* CELLS UNDER THE BALANCED GROWTH CONDITION

Piccoli R.A.M.¹, Batista F.R.X.², Moraes A.M.², Barral M.F.³, Aguiar M.A.¹, Léo P.¹ and Augusto E.F.P.¹

1. Laboratory of Industrial Biotechnology, IPT, S.Paulo, SP, Brazil.

2. School of Chemical Engineering/State University of Campinas, Brazil.

3. Santo André Foundation, S. André, SP, Brazil.

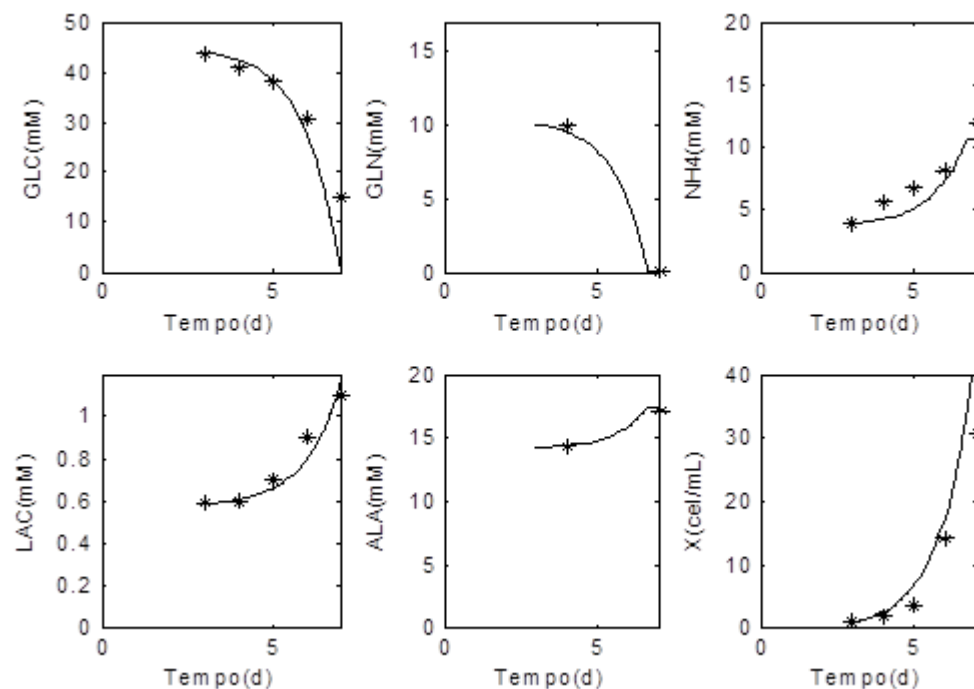
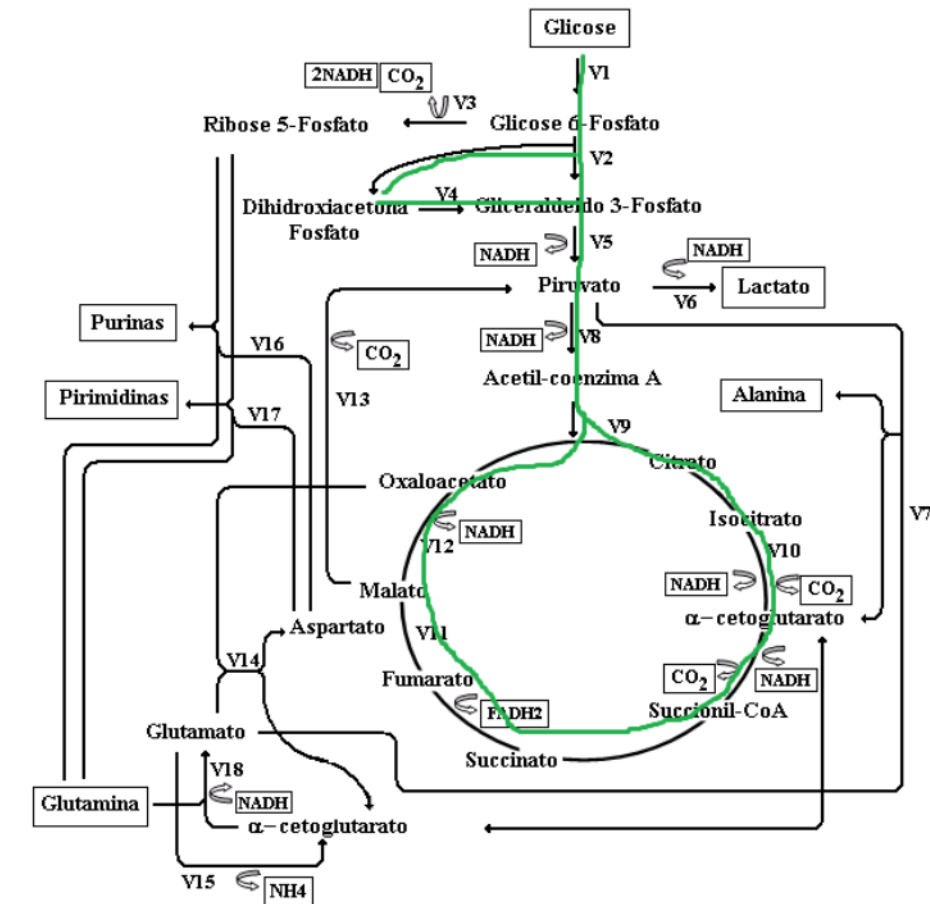
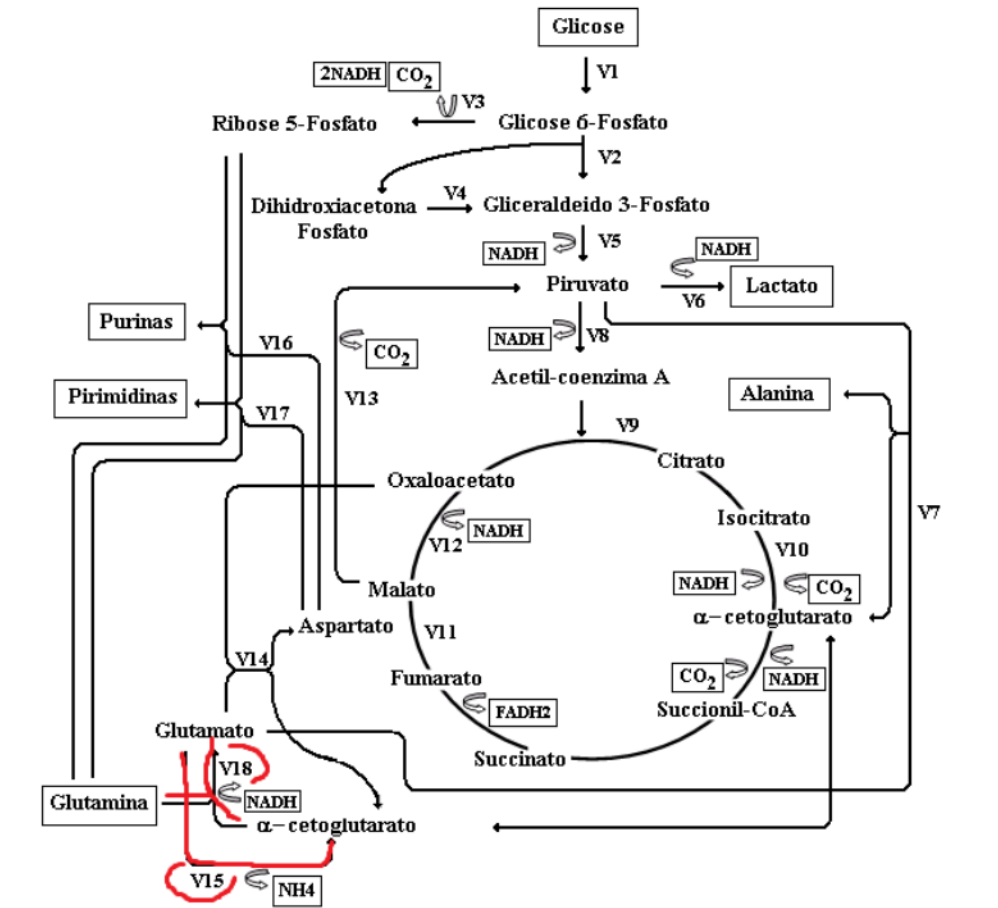


Figura 3 - Dados experimentais (*) e simulados (-) das variáveis: glicose (GLC), glutamina (GLN), amônia (NH4), lactato (LAC), alanina (ALA) e Célula (X) ao longo do tempo em dias (d).



Otimização Matemática de Processos Biotecnológicos



Otimização Matemática de Processos Biotecnológicos

