



## V SIMPÓSIO DE BIOQUÍMICA E BIOTECNOLOGIA 05 a 07 de agosto de 2015, Londrina – PR

### Um Modelo Matemático Simples para a Otimização de Bioprocessos em Batelada: Estudo de Caso da Produção de um Metabólito Primário

**Samuel Conceição de Oliveira<sup>1</sup>; Félix Monteiro Pereira<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP – Univ Estadual Paulista, Departamento de Bioprocessos e Biotecnologia, Caixa Postal 502, CEP 14801-902, Araraquara – SP, E-mail: samueloliveira@fcfar.unesp.br

<sup>2</sup> Universidade de São Paulo – Escola de Engenharia de Lorena - Departamento de Engenharia Química CEP 12602-810, Lorena – SP, E-mail: felix@dequi.eel.usp.br

#### RESUMO

*Neste trabalho, um modelo matemático simples para a otimização de bioprocessos em batelada é desenvolvido e aplicado ao caso de um produto cuja cinética de produção está associada à de crescimento celular (metabólito primário). O modelo de otimização é formulado a partir do conceito de produtividade, introduzindo-se os tempos mortos ou improdutivos inerentes ao modo de operação em batelada. Os resultados obtidos permitiram verificar que o modelo proposto foi satisfatório para a otimização da produtividade do bioprocessos. Entretanto, não é possível otimizar a produtividade sem prejuízo da conversão de substrato caso uma estratégia de otimização mono-objetivo seja empregada. Para os casos em que há necessidade de otimizar mais de uma variável de desempenho, o mais indicado é empregar uma estratégia de otimização multiobjetivo com a qual as variáveis de interesse podem ser simultaneamente otimizadas em um adequado compromisso.*

**Palavras-chave:** modelagem matemática, otimização, bioprocessos, metabólito primário

#### INTRODUÇÃO

Os modelos matemáticos mais simples formulados para descrever bioprocessos são os modelos não estruturados. Nestes modelos, assume-se que as células são entidades em solução que interagem com o ambiente. A estrutura celular interna é ignorada e a população celular é tratada como homogênea (ASTUDILLO; ALZATE, 2011). Modelos não estruturados têm sido preferidos para aplicações práticas uma vez que, por serem robustos, podem ser aplicados para descrever o bioprocessos sob várias condições operacionais de temperatura, pH e de outras variáveis controladas (OLAOYE; KOLAWOLE, 2013).

Particularmente, processos em batelada são difíceis de modelar devido às características variantes no tempo dos sistemas biológicos, as quais muitas vezes conferem não linearidades ao processo. O objetivo de um modelo matemático de um bioprocessos em batelada é descrever a variação temporal das condições ambientais dentro do biorreator e a resposta dos microrganismos a estas condições.

Uma das principais aplicações de um modelo matemático é a otimização do bioprocessos. O desenvolvimento de um bioprocessos para produção de um determinado bioproduto tem geralmente como objetivo maximizar várias variáveis do bioprocessos tais como produtividade, concentração de produto, conversão de substrato, dentre outras de possível interesse. Embora a

otimização possa ter vários objetivos (otimização multiobjetivo), a análise é muitas vezes restrita a um único objetivo (otimização mono-objetivo). A otimização é matematicamente realizada por meio da maximização ou minimização de uma função objetivo previamente definida.

Neste trabalho, um modelo matemático simples para a otimização de bioprocessos em batelada é desenvolvido e aplicado ao caso da maximização da produtividade de um produto cuja cinética de produção está associada à de crescimento celular (metabólito primário).

### MATERIAL E MÉTODOS

**Modelo Matemático:** A modelagem matemática de bioprocessos em batelada pode ser realizada considerando-se condições ideais, isto é, reator de mistura completa, não ocorrência de morte e/ou perda de viabilidade celular e consumo de substrato para manutenção das células desprezível (SINCLAIR; KRISTIANSEN, 1987). Sob estas condições, o modelo matemático fica representado pelas seguintes equações:

$$\frac{dX}{dt} = \mu_X X ; \frac{dP}{dt} = \mu_P X ; \frac{dS}{dt} = -\mu_S X \quad (1-3)$$

onde:  $\mu_X = \mu_X(S, P)$  é a velocidade específica de crescimento celular;  $\mu_P = \alpha\mu_X + \beta$  é a velocidade específica de formação de produto e  $\mu_S = \mu_P / Y_{P/S}$  é a velocidade específica de consumo de substrato.

Para um produto cuja cinética de produção esteja associada à de crescimento celular, tem-se que  $\beta=0$  (metabólito primário). Neste caso, o modelo quando simulado produz os perfis característicos mostrados na Figura 1, os quais foram obtidos utilizando-se as seguintes expressões cinéticas, valores de parâmetros e condições iniciais:

$$\mu_X = [\mu_m S / (K_S + S + S^2 / K_I)] [1 - P / P_m]^n, \quad \mu_P = \alpha \mu_X, \quad \mu_S = \mu_P / Y_{P/S}, \quad \mu_m = 0.42 \text{ h}^{-1}, \quad K_S = 5.13 \times 10^{-8} \text{ g/L},$$

$$K_I = 122.4 \text{ g/L}, \quad P_m = 76.7 \text{ g/L}, \quad n = 4.19, \quad \alpha = 4.87 \text{ g/g}, \quad Y_{P/S} = 0.31 \text{ g/g}, \quad S_0 = 111.5 \text{ g/L}, \quad X_0 = 25.0 \text{ g/L} \text{ e } P_0 = 0.0 \text{ g/L}.$$

### RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo, elegeu-se a produtividade como a variável do bioprocessos a ser maximizada. Para o desenvolvimento da função objetivo, assume-se que o biorreator é operado ciclicamente, isto é, as etapas de carregamento de meio fresco, inoculação, fermentação, descarregamento do produto fermentado e limpeza do biorreator são repetidas indefinidamente (bateladas sequenciais). Se o tempo das etapas improdutivas for  $t_c$  (tempo morto), o tempo de fermentação  $t$  requerido para maximizar a produtividade  $Pr$  é determinado como descrito nas Equações 4-10.

$$Pr = \frac{\text{concentração de produto}}{\text{tempo de processamento}} = \frac{P}{(t + t_c)} \quad (4)$$

$$\text{A concentração de produto pode ser dada por: } P = Y_{P/S} (S_0 - S) \quad (5)$$

Para simplificar o desenvolvimento analítico, o perfil de concentração de substrato foi aproximado pelas Equações 6 e 7, dadas a seguir:

$$\frac{dS}{dt} = -kS^\delta \Rightarrow S = \left[ S_0^{(1-\delta)} - k(1-\delta)t \right]^{1/(1-\delta)} \quad (6-7)$$

Os parâmetros  $k$  e  $\delta$  da Equação 6 foram estimados a partir dos dados de concentração de substrato gerados pelo modelo fenomenológico (Equações 1-3), obtendo-se os seguintes valores:  $k=4.3652 \text{ [(g/L)}^{1-\delta} \text{ h}^{-1}]$  e  $\delta=0.59395$ . A Figura 2 mostra que o comportamento dos dois modelos é muito similar de modo que a Equação 7 pode ser usada para ilustrar o procedimento de otimização sem perda de generalidade.

$$\text{Introduzindo-se a Equação 5 na Equação 4 resulta: } Pr = Y_{P/S} (S_0 - S) / (t + t_c) \quad (8)$$

Maximizando a produtividade ( $Pr$ ), isto é, fazendo  $dPr/dt=0$ , obtém-se:

$$\frac{dPr}{dt} = \frac{Y_{P/S} \left[ (t + t_c) \left( -\frac{dS}{dt} \right) - (S_0 - S) \right]}{(t + t_c)^2} = 0 \Rightarrow (t + t_c) \left( -\frac{dS}{dt} \right) - (S_0 - S) = 0 \quad (9-10)$$

onde os valores de  $dS/dt$  e  $S$  são calculados pelas Equações 6 e 7, respectivamente.

A Equação 10 é implícita em  $t$ , mas pode ser resolvida por métodos clássicos de resolução de equações algébricas não lineares tais como o método de Newton-Raphson (CONSTANTINIDES; MOSTOUFI, 1999). O valor de  $t_c$  depende da escala do biorreator, variando de um caso para outro. Na Tabela 1 estão apresentados os valores da solução da Equação 10 e correspondentes valores da produtividade e da conversão de substrato ( $\xi=(S_0-S)/S_0$ ) para diferentes valores de  $t_c$ . Fica evidente, a partir dos dados da Tabela 1, que um aumento na produtividade é acompanhado por um conflitante decréscimo na conversão de substrato e vice-versa, o que significa que a melhora de uma variável implica a piora da outra. Este resultado aponta para a necessidade de otimização multiobjetivo em que vários objetivos são simultaneamente otimizados em um adequado compromisso, a partir do qual a melhor solução deve ser identificada e escolhida. A Figura 3 mostra as curvas de produtividade em função do tempo reacional ( $t$ ) para cada  $t_c$  adotado, a partir da qual pode-se verificar que os valores máximos de  $Pr$  coincidem com aqueles apresentados na Tabela 1, validando a metodologia proposta.

## CONCLUSÕES

Baseado nos resultados obtidos, as seguintes conclusões podem ser feitas:

- (i) o modelo proposto mostrou-se eficaz para a otimização de bioprocessos em batelada com tempos mortos tendo a produtividade como único objetivo a ser otimizado;
- (ii) não é possível otimizar a produtividade de bioprocessos em batelada com tempos mortos sem prejudicar a conversão de substrato uma vez que aumento na produtividade implica uma redução na conversão caso uma estratégia de otimização mono-objetiva seja empregada.

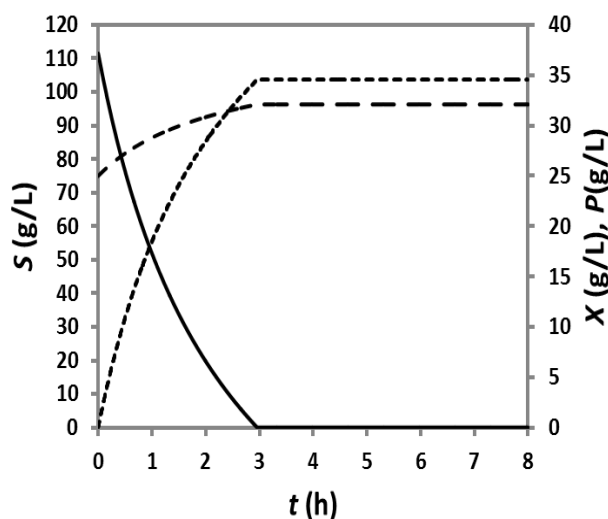


Figura 1. Perfis característicos das variáveis de estado simulados com o modelo matemático

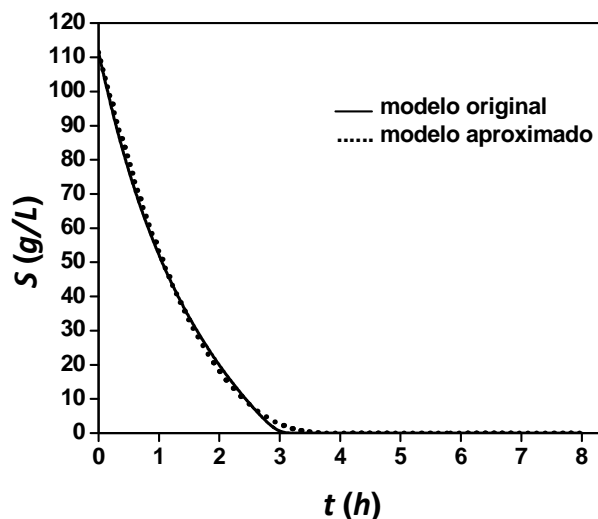


Figura 2. Perfis de concentração de substrato segundo os modelos original e aproximado

Tabela 1. Resultados do procedimento de otimização para cada valor de  $t_c$  adotado

$t_c$ (h)	$t$ (h)	$Pr$ (g $L^{-1}h^{-1}$ )	$\xi$ (-)
0.5	1.27	12.3	0.632
1.0	1.64	9.8	0.749
1.5	1.88	8.3	0.810
2.0	2.05	7.2	0.849
2.5	2.18	6.5	0.875

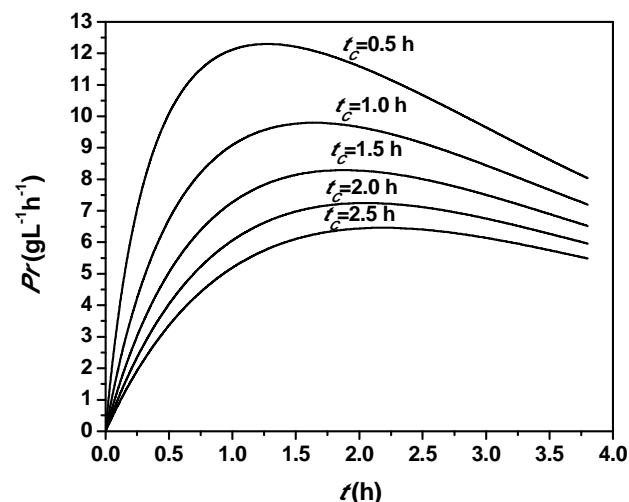


Figura 3. Produtividade em função do tempo reacional para diferentes valores de  $t_c$  adotados

## REFERÊNCIAS

- ASTUDILLO, I. C. P.; ALZATE, C. A. C. Importance of stability study of continuous systems for ethanol production. **Journal of Biotechnology**, v. 151, n. 1, p. 43-55, 2011.
- CONSTANTINIDES, A.; MOSTOUFI, N. **Numerical methods for chemical engineers with MATLAB applications**. Upper Saddle River, N.J.: Prentice Hall PTR, 1999.
- OLAOYE, O. S.; KOLAWOLE, O. S. Modeling of the kinetic of ethanol formation from glucose biomass in batch culture with a non structured model. **International Journal of Engineering Research and Applications**, v. 3, n. 4, p. 562-565, 2013.
- SINCLAIR, G. G.; KRISTIANSEN, B. **Fermentation kinetics and modeling**. New York: Taylor & Francis, 1987.