

1) A modelagem matemática aplicada aos bioprocessos tem como objetivo auxiliar aos pesquisadores a relacionar fenômenos e expressar esses fenômenos em termos de equações em bioprocessos. Esta modelagem abrange os fenômenos de transporte dos elementos químicos e também a velocidade da expressão biológica, dos fenótipos auxiliando a comparação entre agentes biológicos na sua diversidade.

As modelagens incluem sistemas de difusão de componentes através da membrana celular, às vezes facilitada por presença de enzimas transportadores (proteínas da membrana)

$NA = D \Delta C$ ^{Difusividade} $D -$ ~~coeficiente~~ ^{coeficiente} ~~de difusão~~ ^{de difusão} e a velocidade de reações enzimáticas.

O uso de bancos de dados públicos como

EMBL da União Europeia ou a NCBI onde são depositadas as informações das sequências dos diversos microrganismos. É importante para o avanço rápido da elaboração de bioprocessos. Desta forma, pesquisadores podem acessar esses sistemas e escolher quais agentes biológicos são mais adequados para atingir os objetivos de pesquisa ou produção de bioproductos.

O método de Sandler de 76 que usa



o dideoxiribose para sequenciamento foi refinado ao longo das últimas décadas em termos de velocidade e precisão. Sequências ~~de~~ são detectadas em um curto tempo e quantidade e tamanho das amostras de DNA. Isso é possível pela coloração dos nucleotídeos utilizados para parar cada reação de polimerização pelo DNA polimerase e equipamentos avançados capazes de detectar, estes. Fluorescência com maior rapidez, exatidão e eficiência.

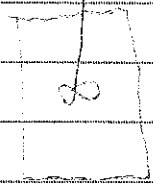
Atividade

2) A classificação de bioprocessos se dá pelo modo operacional dos espaços onde as reações biológicas aconteçam, (chamados reatores), pelo local ou fixação do agente das reações (microorganismos e enzimas etc) As condições operacionais do modo reacionais e a cinética das reações que ocorrem dentro dos reatores

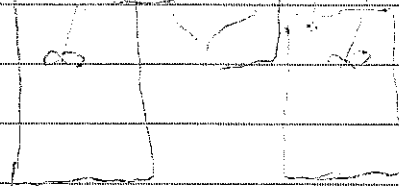
Os modos operacionais podem ser divididos entre Batelada simples, Batelada alimentada e processo contínuo

A batelada simples pode operar em uma única vez, mas as células utilizadas pode ser recicladas para as bateladas seguintes, pode também utilizar fração da batelada para a seguinte batelada

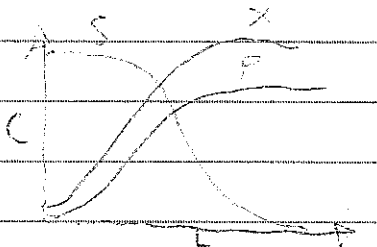
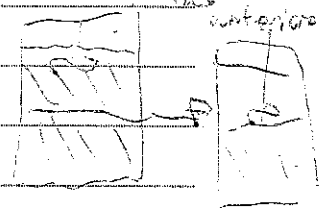
Batelada simples



Batelada com reciclo de células

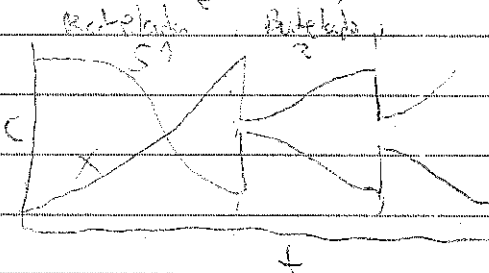


Batelada sequencial com fração anterior



Cinética típica em batelada simples

S-Substrato X-biomassa celular e P-Produto

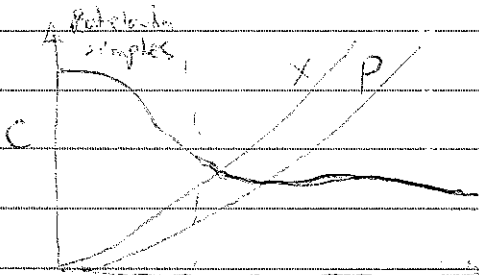


Demonstração de bateladas em sequência utilizando as frações da uma para iniciar a outra

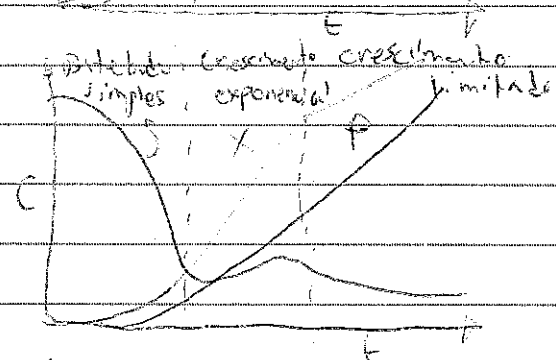
A batelada alimentada pode ser alimentada de forma intermitente, ou seja em pulsos de substrato, ou continuamente

Adm

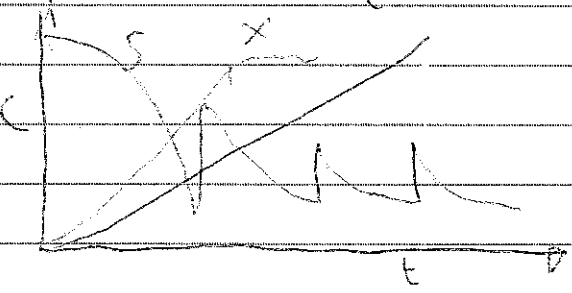
A alimentação contínua pode ser feita de forma exponencial ou constante



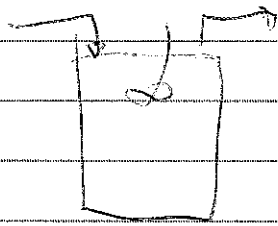
Cinéticas
Batch culture alimentada exponencialmente



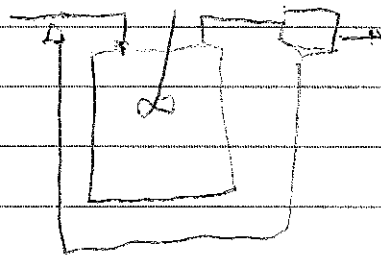
Batch culture alimentada com alimentação constante



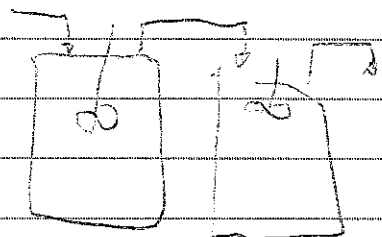
O processo contínuo pode operar com ou sem reciclo de células, e pode ser operado com um número de reatores em série



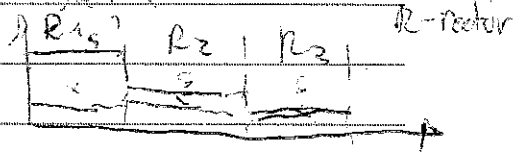
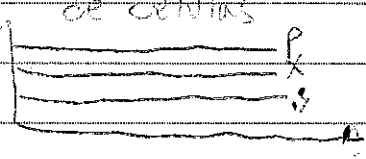
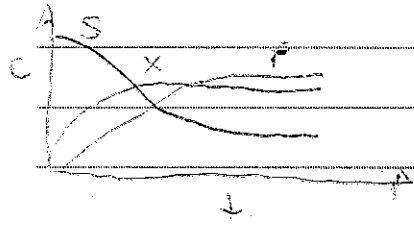
Processo contínuo com um reator só



Processo contínuo com reciclo de células



Processo contínuo com reatores em série



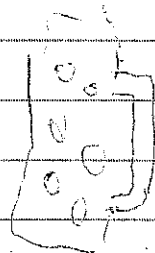
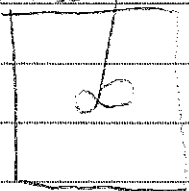
Um bioprocesso também é classificado pela interação do microrganismo com o ambiente, ou seja se o microrganismo é imobilizado no meio ou não. A imobilização dos microrganismos pode ser feita em objetos suspensos ou fixados nas paredes do reator.

O meio reacional também é um modo de classificação dos bioprocessos, sendo possível esse meio ser em estado sólido, ou submerso (fase líquida).

O reator pode ser classificado pela maneira da homogeneização dele. Ele pode ser mecanicamente agitado, assim como pode ser como formato de coluna de bolhas chamado "airlift". Reator a leito flutizante também é uma das configurações ~~usadas~~.

Dependendo se a fermentação é Aeróbica ou não o processo pode ser classificado como processo aeróbio e não aeróbio.

Processo mecanicamente agitado



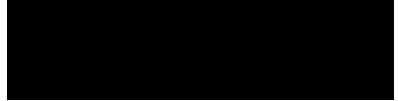
coluna airlift

Processo agitado com aeração

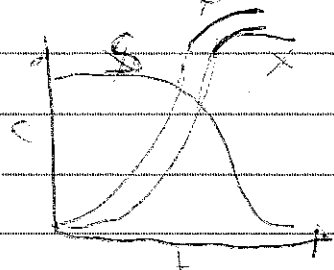


Em alguns processos outros gases podem ser borbulhados no meio para promover reações biológicas (como CO_2 para produção de ácido succínico) ou para garantir condições anaeróbicas (borbulhando gás inerte como N_2). Por fim, os bioprocessos podem ser classificados pela cinética da formação de produto/s em relação ao consumo de substrato ou crescimento da agente de fermentação.

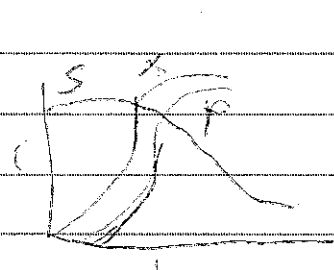
opm/ps



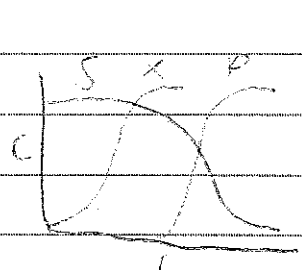
Quando relacionado ao crescimento da massa do microorganismo temos a classificação atribuída ao Gaden e ela pode ser associada ao crescimento, semi associada ao crescimento ou não associada ao crescimento



associada ao crescimento



semi associada ao crescimento

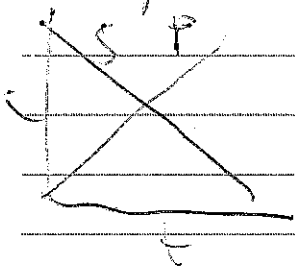


não associada ao crescimento

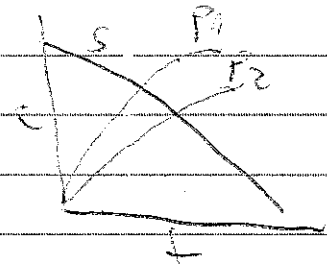
Quando refere a associação ao crescimento, trata de produto que forma junto ao crescimento da massa celular

A classificação Deindörf, ⁽¹⁾ é dada pela relação da formação dos produtos e o consumo de substratos. Quando o ~~seja~~ há uma relação estequiométrica entre o substrato e o produto a classificação é simples (de um produto só), quando há a formação de ~~dois~~ ^{mais de um} produtos a cinética pode ser concomitante, ~~dependente~~ ^{dependente} quando os produtos são ~~formados~~ ^{formados} ao mesmo tempo, ou dependente - quando a formação de um produto requer um outro como substrato, e em etapas - quando um produto é formado apenas após a formação do outro

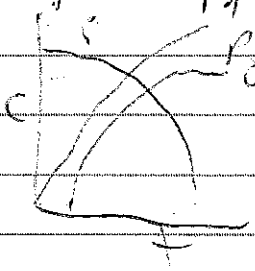
Simplex



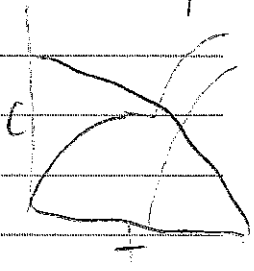
Concomitante



dependente P1



em etapas



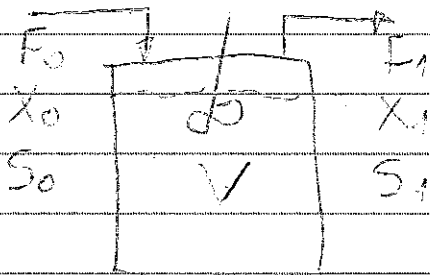
Balanco de Massa em Bioprocessos:

Como todas as operações de balanço mássico os bioprocessos tem o ~~acúmulo~~ acúmulo entrada, saída formação e consumo equacionado da seguinte maneira

$$\{\text{acúmulo}\} = \{\text{saída}\} - \{\text{entrada}\} + \{\text{consumo}\} - \{\text{formação}\}$$

esta equação pode ser escrita para a massa celular, X , o substrato, S , e o produto, P .

Considerando que X , S , e P são dados em concentração XV , SV , e PV dentro a massa total no volume do reator onde V é o volume.



Para massa celular temos

$$\frac{dXV}{dt} = F_1 X_1 - F_0 X_0 - \mu XV$$

Para substrato temos

$$\frac{dSV}{dt} = F_1 S_1 - F_0 S_0 + \frac{1}{Y_{X/S}} \mu XV$$

Para o produto temos

$$\frac{dPV}{dt} = F_1 P_1 - F_2 P_2 - \frac{Y_{P/S}}{S} \mu XV$$

para uma batelada, por exemplo $f_1 \approx f_0 = 0$
 logo:

$$\frac{dXV}{dt} = -\mu XV$$

como o volume é constante $\frac{dXV}{dt} = V \frac{dX}{dt}$

eliminando V temos $\int_{X_0}^X \frac{dX}{X} = -\mu \int_0^t dt$

$X = X_0 e^{-\mu t}$ onde $\mu = \frac{\mu_{max} S}{K_S + S}$

da mesma forma o substrato $\frac{dS}{dt} = -\frac{1}{Y_{X/S}} \mu X$
 considerando V constante

$$S = S_0 - \frac{1}{Y_{X/S}} X = S_0 - X_0 e^{-\mu t} \frac{1}{Y_{X/S}}$$

e o produto $\frac{dP}{dt} = -\frac{Y_P/S}{S} \mu X$

$$P = \frac{Y_P/S}{S} (S_0 - X_0 e^{-\mu t} \frac{1}{Y_{X/S}})$$

Para processo contínuo $\frac{dXV}{dt} = \frac{dSV}{dt} = \frac{dPV}{dt} = 0$

$$0 = F_1 X_1 - F_0 X_0 - \mu XV \rightarrow X_1 = \frac{F_0 X_0 + \mu XV}{F_1}$$

$$0 = F_1 S_1 - F_0 S_0 - \frac{1}{Y_{X/S}} X \rightarrow S_1 = \frac{F_0 S_0 + \frac{1}{Y_{X/S}} X}{F_1}$$

e o produto

$$0 = F_1 P_1 - F_0 P_0 + Y_{P/S} S_1 \quad P_1 = \frac{F_0 Y_{P/S} S_1}{F_1}$$

Na batelada alimentada ~~o~~ o balanço dependem do jato em que alimentamos o reator.

Na alimentação exponencial a alimentação é calculada para que a concentração de substrato, S seja constante.

$$S \frac{dV}{dt} = \frac{1}{Y_{X/S}} X V - F_0 S_0 \quad X V = X_0 V_0 e^{\mu t}$$

Na alimentação constante $V = V_0 + f_0 t$

$$\frac{dV}{dt} = f_0$$

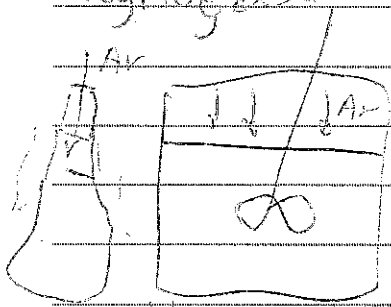
7
Amhla



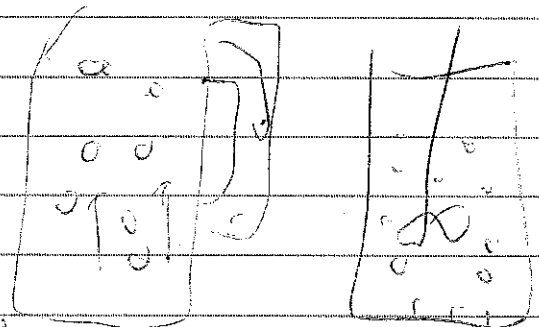
3) Muitos bioprocessos industriais requerem aerção, pois diversos microrganismos aeróbicos só possuem viabilidade na presença de oxigênio (facultativos) ou podem produzir um produto desejado apenas na presença de oxigênio. Como mencionado na resposta à Questão 2 outros gases tipo CO_2 e CH_4 podem acabar ser burbulhados e assim inseridos no meio reacional em alguns processos. Apesar de operarem em condições brandas em ~~uma~~ comparação com processos químicos ~~esses~~ bioprocessos requerem a manutenção da temperatura pode ser crucial para a viabilidade dos microrganismos e para a operação de processo de forma otimizada. Por isto, além da transferência de massa, o estudo da transferência de calor nos reatores nas diversas configurações é importante.

Como os demais fenômenos de transporte dependem da fluidodinâmica dentro do sistema reacional a Mecânica dos Fluidos em bioprocessos também é um ramo de grande interesse.

A aerção em bioprocessos pode ser dada de forma externa, apenas pela agitação do meio reacional. Ou por dispersão de bolhas de ar ou Oxigênio dentro do meio com ou sem agitação.



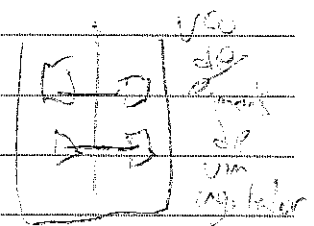
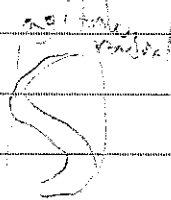
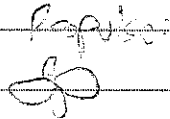
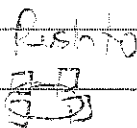
Agitação e aerção na superfície



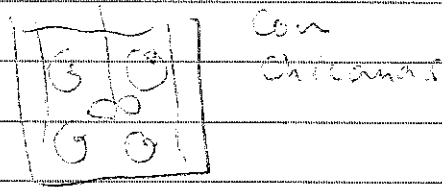
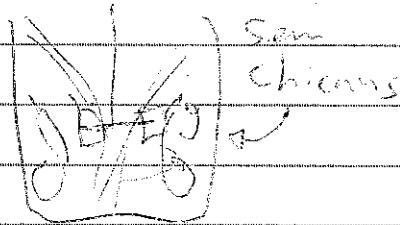
dispersão de bolhas

A transferência de calor pode ser dada por encausamento do reator ou serpentina.

A Fluido dinâmico do processo dependem do tipo de agitação (mecânica ou pneumática) que inclui o uso de agitadores diversos tipo Rushton, propulsor Radial e pode ser utilizado mais de um agitador em um reator.

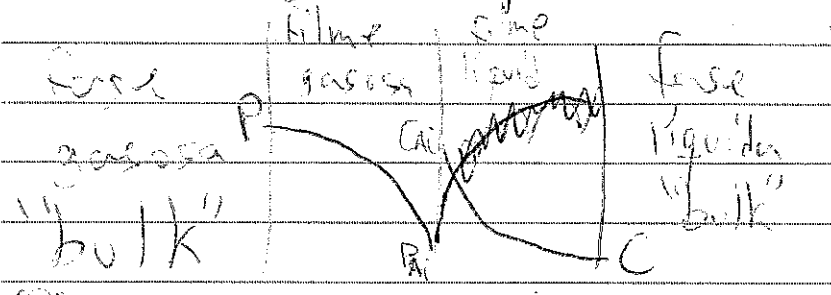


O uso de chicanas pode auxiliar a diminuição de "zonas mortas" no reator estabilizando o modo reação!



Transferência de Massa gás-líquido

A teoria dos dois filmes e duas resistências explica o fenômeno de transferência de um elemento em fase gasosa para a fase líquida



Cada lado tem sua resistência $\frac{1}{K_g}$ ou $\frac{1}{K_l}$ que juntos formam o coeficiente global de transferência de massa K_G ou K_L

Em sistemas diluídos dar para usar a lei de Henry para relacionar as duas
 por exemplo $\frac{1}{K} = \frac{1}{k_g} + \frac{1}{k_l}$

Em sistemas de equipamentos de maior porte, utilizamos um fator de capacidade $a = \frac{A}{V}$ para completar o coeficiente de capacidade de transferência de massa $K_L a$ ou $K_G a$. Como em muitos sistemas a maior resistência está na fase líquida devido a solubilidade baixa de O_2 , utiliza-se normalmente o $K_L a$.

O fluxo de oxigênio da fase gasosa para a fase líquida então pode ser dado como

$$\frac{dC_{O_2}}{dt} = K_L a V (C_{O_2}^* - C_{O_2})$$

Em meio onde há um microrganismo consome o oxigênio temos

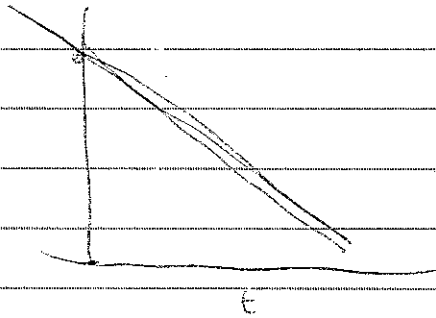
$$\frac{dC_{O_2}}{dt} = K_L a V (C_{O_2}^* - C_{O_2}) - q_{O_2} X \cdot V$$

Métodos de determinação de $K_L a$ em biorreatores inclui reações de oxidação com sulfato ou glicólise enzimática, e desoxigenação medindo a concentração de oxigênio ao longo do processo.

Nestes experimentos lineariza-se os balanços de massa e assim obtém-se o valor de $K_L a$.

exemplo

Exemplo:



$$\frac{dC_{O_2}}{dt} = k_{La} V (C_{O_2}^* - C_{O_2}) + q C_{O_2} V$$

$$\frac{1}{k_{La} V} \frac{dC_{O_2}}{dt} = - (C_{O_2}^* - C_{O_2}) + q C_{O_2}$$

O cálculo de k_{La} pode ser determinado através de correlações empíricas. Existem na literatura correlações para fluidos newtonianos e não-newtonianos. Os fluidos newtonianos têm, normalmente, a seguinte forma

$$K_{La} = C \left(\frac{P}{V} \right)^m (v_s)^n$$

Onde C é um constante, $\frac{P}{V}$ é a potência específica do reator (taxa da potência por volume) e v_s a velocidade superficial do impelidor.

Em fluidos não newtonianos as correlações normalmente são mais complexas e englobam termos como tensão de superfície e a viscosidade

$$K_{La} = C \left(\frac{P}{V} \right)^m (v_s)^n (\sigma)^p (\mu)^q$$

Para sistemas pneumáticos como Air-lift temos também o uso da razão entre a área da subida do fluido pneumáticamente agitado e a do descida

$$K_{La} = C \left(\frac{P}{V} \right)^m \left(1 + \frac{A_s}{A_d} \right)^n (\mu)^p$$

7/11/2014

Para calcular a potência de um processo podemos utilizar equipamento específico que mede a energia gasta do motor do impelidor por segundo por exemplo em Watts (W) para um motor que gasta 100 W e tem 100 L teremos uma potência específica no valor de $\frac{1W}{L}$

Em sistemas pneumáticos esta mesma forma de mensurar pode ser pelo bombeamento de gás quando for aplicável.

Critérios de aumento de escala

O aumento de escala é uma arte complexa.

Os critérios utilizados dependerão da similaridade de operação buscada no processo.

Similaridade geométrica facilita a fabricação dos aparatos

Similaridade cinética dos processos de fenômenos de transporte

Similaridade Morfológica dos agentes biológicos usados no bioprocessos

Critérios para aumento de escala devem ser escolhidos com objetivos de manter elas constantes no aumento da escala de reator

Os critérios comuns são

- Escalonamento sob geometria constante
- Escalonamento sob Potência específica constante
- Escalonamento sob Regime de escoamento constante

Escalonamento sob K_L a constante

Escalonamento sob tempo de mistura constante

Outras estratégias podem ser utilizadas com ~~uma~~ manter a velocidade do impelido constante ou seja manter o número de voltas por tempo constante.

Importante comentar que é muito difícil manter todos os fatores iguais durante aumento ~~de~~ variação de escala. Por exemplo manter o N_{Re} (número de Reynolds) constante normalmente resulta em um aumento grande na potência específica, que acarreta gastos operacionais economicamente inviáveis. Podemos dar exemplo em que o aumento do volume, considerando propriedades geométricas similares resulta em

$$\left(\frac{V_1}{V_2}\right) = \left(\frac{D_2}{D_1}\right)^3 \quad \text{onde } D \text{ é o diâmetro do impelidor}$$

se quisermos manter o N_{Re} constante

$$\text{onde } N_{Re} = \frac{\rho v D}{\mu} = \frac{\rho N D^2}{\mu} \quad N - \text{número de voltas por tempo}$$

$$\text{se } (N_{Re})_1 = (N_{Re})_2 \rightarrow \frac{N_1 D_1^2}{\mu} = \frac{N_2 D_2^2}{\mu}$$

$$\frac{N_1}{N_2} = \frac{D_2^2}{D_1^2}$$