

Questão 1

1. Modelagem matemática aplicada a bioprocessos

A modelagem matemática aplicada a bioprocessos consiste na tentativa de representação de um sistema biológico em termos das taxas de transformação (velocidades cinéticas) dos componentes constituintes, principalmente S (substrato), P (produto), X (célula) e SP (subprodutos), utilizando balanços de massa e calor e momento (equacionamento matemático), e dados alterações ambientais e nutricionais.

1.1. Formulação de modelos matemáticos

Os modelos matemáticos são construídos com base nas interações (sistemas de interações) de S, P e X e na tipologia de representação que melhor se adequa aos objetivos da modelagem (modelos entrada-saída ou modelos fenomenológicos).

O sistema de interações envolve fatores abióticos (S, P , nutrientes, condições de cultura) e fatores bióticos, que podem se correlacionar segundo o tipo de processo fermentivo (desenvolvimento do agente biológico - fermento, tipo de cultivo celular em superfície, submersa e estado sólido; modo de operação do biorreator - batch, batch simples, batelada alimentada e cultivo contínuo com e sem reciclo celular e/ou alimentação adicional; disponibilidade de oxigênio; e crítica reacional - Gaden e Dandekar). Como resultado dessa correlação, é possível conhecer o comportamento integrado do sistema biológico e os rendimentos e demais parâmetros do processo.

Os tipos de modelos incluem os de entrada e saída

(baseados em reportas/variáveis de saída a partir da modificação e controle das variáveis de entrada. Um exemplo desse modelo ~~é~~ é a rede neural artificial) e fenomenológico (tentativa de explicar o comportamento de uma variável medida experimentalmente, a partir de hipóteses).

Em bioprocessos, costuma-se trabalhar com modelos fenomenológicos, que podem ser estruturados/não-estruturados e segregados, não segregados. Enquanto a primeira classificação diz respeito à consideração, ~~de~~ por exemplo, das células como unidades do sistema representadas pela massa celular (concentração) e número de células (N). ~~Os~~ modelos não-~~estruturados~~ estruturados; as células em função dos seus constituintes moleculares, como ATP, DNA/RNA, plasmídeos - modelos estruturados, a segunda classificação ~~que~~ corresponde à homogeneidade celular, um que as células podem crescer ou apresentar um estágio de desenvolvimento uniforme - ~~modelos~~ ^{modelos} não-segregados; ou apresentando diferenças de forma, tamanho - idade - modelos-segregados.

Industrialmente, ~~trabalha-se com~~ trabalham-se com modelos não-estruturados e não-segregados, devido à simplicidade e facilidade de análise, uma vez que esses modelos não devem apresentar resultados economicamente não-viáveis, que afetam diretamente os custos do bioprocessos e a sua implementação em larga escala.

1.3 Equacionamento matemático

Inclui os balanços de massa, momento e calor, que podem ser representados por equações diferenciais e lineares

(se integrados as EDOs), equações convectivas ($-ds/dt$, dx/dt , dp/dt) e equações termodinâmicas (variáveis de estado como P e T).

A resolução dessas equações podem envolver sistemas lineares e não-lineares, que serão aplicados segundo considerações realizadas (simplificações que resultarão ~~em~~ em modelos ideais)

2. Uso de bancos de dados públicos

Os bancos de dados públicos, especialmente de dados biológicos (resultantes das técnicas de genômica, transcriptômica, proteômica e metabolômica) são repositórios de informações organizadas de forma estrutural e relacional, que permitem a análise e aplicação em pesquisas científicas e técnicas, e que estão disponibilizadas de forma online (internet), com acesso livre. As informações podem ser obtidas por experimentação, modelagem computacional, literatura científica ~~e~~ e tecnologias de elevada eficiência (como o ~~sequenciamento~~ sequenciamento NGS - 2º gráfico)

2.1. Características dos bancos de dados públicos

Os bancos de dados biológicos públicos apresentam interatividade (Consortício Internacional de Sequenciamento de Nucleotídeos dos Estados Unidos, Europa e Japão), cooperatividade (qualquer usuário pode adicionar informações) e big data (elevada quantidade de dados gerados a partir de NGS).

2.2. Classificação dos bancos de dados biológicos públicos

Podem ser classificados segundo 4 critérios:

a) Escopo: abrangente (informação ~~de~~ diversas) de todas as tecnologias ômicas) e específicos (dados de

Full

de tecnologia ônica específica).

b) Nível de curadoria (consiste em análise minuciosa dos dados, para remoção de redundâncias / infome, qas repetidas e aumento da confiabilidade); primários (dados não curados, disponibilizados diretamente a usuários que atua pelo acesso nos bancos de dados) e secundários (dados tratados, sem redundância)

c) Método de curadoria: análise por biocuradores (profissionais especializados nas análises/avaliações minuciosas) e ~~biocuradores~~ biocuradores realizada ~~por~~ pela comunidade científica (aproveitamento da experiência de pesquisadores - consórcio público para requisição de Genoma Humano completo. Aplicado quando o volume de dados é grande)

d) Tipos de dados: dados genômicos/de sequência; ontológicos, de proteínas e estruturas; de expressão gênica; de interação ~~proteica~~ proteica; de metadados; de vias metabólicas; de informações da literatura científica; outros.

2.2 Exemplos de bancos de dados Instituições organizadoras de bancos de dados públicos.

Como exemplo, tem-se o NCBI ~~GenBank~~ (Centro Nacional de Informações Biotecnológicas) e o repositório de dados de Medicina de Precisão.

O NCBI reúne ~~bancos~~ diversos bancos de dados públicos americanos, tendo sido criado em 1982 pelo Governo americano, incluindo GenBank (genoma - DNA e RNA), de proteínas, de anotação genômica de terceiros, de RNA mensageiros e de ~~os~~ arquivos de dados NGS).

O repositório de dados de Medicina de Precisão é

Uma iniciativa da FAPESP, com contribuições de Centros de Pesquisa, Tecnologia e Informação, considera do o primeiro banco de dados públicos da América Latina. Esse banco reúne informações genéticas importantes para estudos de medicina e cura de doenças.

3. Análise de dados biológicos

Envolve a aplicação de bioinformática, softwares de programação, estatística descritiva e a análise de hipóteses para analisar os dados e filtrar aqueles mais significativos para serem aplicados em na modelagem de bioprocessos.

A bioinformática utiliza dados e se vale dos conhecimentos de biologia (dogma central da biologia molecular), informática (aplicação de algoritmos e ferramentas computacionais) e estatística (validação dos dados) para compreender as informações contidas em sistemas biológicos, de modo a estabelecer o estado fisiológico dos organismos.

3.1. Tipos de análise de dados biológicos

Basicamente, há 5 tipos de análise:

a) Análise genômica: análise de sequências nucleotídicas, estrutura genômica (frequências gênicas), sequências intergênicas, loxi genéticas, relacionadas ao DNA e RNA de organismos diversos.

b) Análise de expressão: análise de dados de transcritômica (mRNA), que indicam o nível de expressão gênica de organismos; o que pode ser aplicado para estudos de regulação ~~genética~~ gênicas (transcrição e tradução, modificações pré-transcricionais e pós-traducionais).

c) Análise evolutiva: identificação de genes ~~homólogos~~ homólogos e construção de árvores filogenéticas.
 d) Análise estrutural: análise de dados de proteômica, sobre ~~estrutura~~ domínios e motivos estruturais, bem como estruturas 3D e 4D de proteínas de interesse (enzimas e estruturais).

e) Análise funcional: correlação das estruturas proteicas com a funcionalidade, especialmente, de proteínas (produto final do fluxo de informação gênica).
 A maioria dessas análises é feita usando algoritmos construídos para essa função.

4. Evolução das Metodologias de Sequenciamento

4.1. Sequenciamento

Consiste na determinação da ordem correta de nucleotídeos de uma molécula de DNA, para compreensão da sua estrutura e diversidade gênica. Os métodos de sequenciamento, no entanto, não conseguem analisar o nível de expressão, nem quais genes estão sendo expressos, uma vez que a molécula de RNA é instável e se degrada facilmente.

4.2. Histórico

Existem 4 gerações de sequenciamento genômico, classificadas com base na escala de análise e tamanho do fragmento de DNA.

1ª Geração: sequenciamento em pequena escala e fragmentos curtos

2ª Geração: longa escala e fragmentos curtos

3ª Geração: longa escala e fragmentos longos

4ª Geração: longa escala e ainda em desenvolvimento, podendo sequenciar RNA (a partir da con-

DTM



→ usado em cDNA - DNA complementar).

4.3. Metodologias de 1^a geração

a) Método de Maxam-Gilbert: baseado na hidrólise química da molécula de DNA, diretamente marcada com o radioisótopo ~~de~~ ^{32}P . Essa hidrólise é realizada por diferentes compostos químicos (piperidina, hidrazina e dimetil sulfato - DMS), capazes de clivar a molécula de DNA em locais específicos (antes da base G; antes G/A; antes C/T; e antes da C). O produto resultante é, então, separado por eletroforese em gel de agarose ou poliacrilamida, em que cada coradela recebe o produto da clivagem de cada composto químico. As bandas são, então, reveladas por radiografia e analisadas de baixo para cima (ou vice-versa também), correspondente a sequência 3' → 5'.

b) Método de Sanger: também chamado de método da terminação de cadeia ou didexa, consiste na marcação indireta de da molécula de DNA, usando primers marcados com fluoróforos. ~~As reações são realizadas~~ Por meio de uma reação de polimerase em cadeia (PCR), realizadas em 4 tubos distintos, diferentes amplicons são gerados. ~~Estes são, então, colocados~~ Estes são, então, colocados em 4 coradelas do gel de eletrofore (usando poliacrilamida), revelados em ~~radiografia~~ por radiografia e as bandas analisadas. Por envolver PCR, é possível realizar a determinação da sequência reversa encontrada, correspondendo ao pagamento de DNA alvo. Este processo é o método convencional (não ~~é~~ automatizado).

Variantes

→ Método de Sanger semi-automatizado: uso de ddNTPs marcados com fluoróforos (didexa ribonucleotídeos, em OH



DLW

no carbono 3') e aplicado no gel de eletroforese o produto de PCR pelo especialista / experimenterador.
 → Método automatizado: uso de ddNTPs, marcados com fluoróforos, injeção em capilares de gel por eletroinjeção, resultando em respostas luminosas, características de cada nucleotídeo incorporado.

Tanto no método semi-automatizado, quanto no automatizado, as reações de PCR podem ser realizadas em um mesmo tubo, de forma simultânea (análises multiplex).

4.4. Métodos de 2ª geração

a) Sequenciamento por pirosequenciamento - Plataforma Roche 454, baseado no pirofosfato liberado com a incorporação de um dNTP (desoxirribonucleotídeo) não marcado. Utiliza-se os seguintes reagentes: DNA polimerase, primers, APS (fosforssulfato de adenosina), ATP sulfuretilase, luciferina e luciferase. Baseia-se nas reações entre PPi (pirofosfato), que ~~é~~ converte APS em ATP por ação da ATP sulfuretilase; e ATP é usado para oxidar luciferina a oxiluciferina, por ação da luciferase, o que libera luz característica, que é detectada e decodificada. Uso de PCR por emulsão.

b) Sequenciamento ~~por síntese~~ por síntese - plataforma Illumina - usando ddNTPs, marcados com fluoróforos e reversíveis. Com a etapa de dois fluoróforos com raios laser, estes liberam e bloqueiam os next ddNTPs, que voltam a ser funcionais e a receber um novo nucleotídeo, até que todo o DNA seja sequenciado. Uso de PCR por pontas.

c) Sequenciamento por ligação - plataforma Solid. uso de sondas mononucleotídicas com fluoróforos e determina

↳ tipo de sequência nucleotídica baseada em DNA ligase.

d) Sequenciamento de condutor iônico: aparatos eletrônicos detectam o H^+ liberado na incorporação de um dNTP, sendo convertida em um sinal, que depois será decodificado. Uso de PCR em emulsão + comando no APH.

4.5. Sequenciamento de 3º geração

a) Sequenciamento de molécula única em tempo real: usando canais de detecção nanoporosos, onde a luz se comporta "rebelde ment": uso de DNA circular, dNTP fosfolipado (6 grupos fosfato, com o último marcado com fluoróforo) e DNA polimerase modificada (para interagir com o dNTP fosfolipado). Permite o sequenciamento de longos pedaços de DNA, sem necessidade de etapas de PCR.

b) Sequenciamento baseado em nanoporos: ligadas a diferença de potencial elétrica, o que permite a identificação de ~~alterações~~ alterações no fluxo de íons pela restrição de um determinado dNTP em uma porção bem definida (de polímeros do tipo α -hemolisina). Não requer PCR e o DNA deve ser ligado a adaptadores do tipo hairpin, para recontecimento da nanoporo. Na entrada do nanoporo, não há uma DNA polimerase ou helicase, que desnatura o DNA fita dupla (já que somente DNA fita simples α -ca, para de atravessar o poro)

4.6. Sequenciamento de 4ª geração

Use os princípios da 2ª e 3ª geração (sequenciamento massivo e paralelo), com a análise em nível molecular. Portanto, é um sequenciamento in situ, que pode ser dos tipos "Sequenciamento in situ baseado em

CD "ondas Daskal" e "Sequenciamento in situ mediado por matriz de reticulacão".

5. Montagem de genomas

~~afetam~~ Sobrenome de reads (leituras, resultantes de sequenciamento) em contigs (reads contíguos) e paths em scaffolds.

a) Montagem de complemento de leitura: baseada no alinhamento e resequenciamento, que usa uma sequência de referência para montagem dos reads.

b) Montagem de novo: baseada no ~~alinhamento~~ alinhamento e sequenciamento de novo, sem uso de uma sequência de referência. As sequências são compensadas entre si, formando sequências consenso, representação de uma sequência de interesse ainda não conhecida.

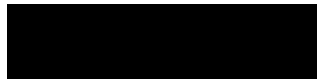
Questão 2

1. Classificação e fontes de geração de um bioprocesso
 Os bioprocessos podem ser classificados segundo modo de operação, desenvolvimento do agente biológico, ~~estrutura~~ ^{configuração} de sistema e cinética reacional.

1.2. Modos de operação

Podem ser conduzidos em batelada simples, batelada alimentada e contínuo contínuo.

a) Batelada Simples: crescimento e descarte parciais, em corrente de entrada ou saída. Usada para traçar os perfis cinéticos de S, P e X. Podem ser conduzidos com um único inóculo (uma cultura para paracada mais. Ao final, as células não são aproveitadas/recuperadas); com recuperação de inóculo (as células são tratadas e reutilizadas em uma nova



optho

~~ff~~ ensaio); e sequencial (por partes ou repetida, re-
movendo-se parte do meio como inóculo).

b) Batelada Alimentada: usa-se o cultivo inóculo pelo excesso de substrato, com corrente de saída e estado não estacionário. A alimentação pode ser feita de forma contínua (estendida, com padrões de vazão constante, linear, exponencial e polinomial) e intermitente (por pulsos).

c) Cultivo contínuo: entradas e saídas contínuas, de forma a manter um estado permanente (estacionário). Pode ser usado para aumento de produtividade. Suas configurações incluem: sistema em tanque; modo celular; alimentação adicional.

13. Desenvolvimento do agente biológico

a) Superfície: desenvolvimento na camada superior de um sistema líquido

b) Submerso: meios líquidos com substrato solúvel.

c) Estado Sólido: substrato insolúvel, com presença de água livre no sistema (há presença água nos inóculos). O contato dos parâmetros do processo é difícil comparado ao sistema submerso

~~14. Tipos de sistemas~~

~~a) Sistema contínuo natural (parte laboratorial de CO₂)~~

14. Agitação do meio + Aeração

a) Sistemas não agitados: estáticos, com aeração superficial.

b) Sistemas agitados: meccanicamente (uso de impelidores) e pneumaticamente (uso de aeradores, como bioreatores de bolhas e air-lift).

c) Sistema de agitação natural: trocas gasosas, como CO₂, resultante dos processos fermentativos, que promovem movimentos ascendentes e descendentes do líquido.

Aeração:
 { forçada (através do uso líquido nacional)
 superficial (turbilhonamento ao nível de superfície)
 natural

1.5) Cinética Reacional

a) Cinética de Gaden: classificação de produção associada ou não ao crescimento celular. Assim, um P pode ser associado ao crescimento, associada e não associada ao crescimento, sendo dependentes, respectivamente, da taxa específica de crescimento celular (μ), $\mu \propto X$ (biomassa celular), e \propto mente X .

b) Cinética de Doendieker: classifica a cinética reacional em 4 tipos:

- Simplex: S e P são convertidos e formados, respectivamente, sob relações estequiométricas definidas e fixas.

- Simultânea: S e P são convertidos e gerados, respectivamente, sob relações estequiométricas variáveis.

- Consecutiva: acúmulo de intermediário no meio, que é convertido no P de interesse.

- Em etapas: intermediário é totalmente produzido e só depois é convertido em P . Além disso, pode representar o consumo preferencial de substrato, em situações de repressão catabólica do carbono.

2. Balanço de Massa

Em todos os casos, o balanço será dado por:

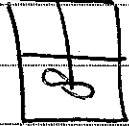
$$A(\text{acúmulo}) = E(\text{entrada}) - S(\text{saída}) + G(\text{geração}) - C(\text{consumo})$$

sendo representado em termos de taxa mássica.

→ Para reatores em fase aquosa, conforme classificação proposta por Borzari, do tipo mistura completa (agitado mecanicamente), os seguintes balanços são estabelecidos para X , S e P .

a) Batelada Simples

→ célula



$$A = E - S + G - C$$

$$\left(\frac{dXV}{dt}\right)_{ac} = 0 - 0 + \left(\frac{dXV}{dt}\right)_g - \left(\frac{dXV}{dt}\right)_c$$

Veste

Estado transiente

0 (célula não é consumida)

$$X \left(\frac{dX}{dt}\right)_{ac} = X \left(\frac{dX}{dt}\right)_g$$

; Sabendo que $\mu = \frac{1}{X} \frac{dX}{dt}$

Loop:

$$\left(\frac{dX}{dt}\right)_{ac} = \mu X$$

+ Substrato

$$A = E - S + G - C$$

$$\left(\frac{dSV}{dt}\right)_{ac} = 0 - 0 + \left(\frac{dSV}{dt}\right)_g - \left(\frac{dSV}{dt}\right)_c$$

Estado transiente

0 (não há geração de S)

$$X \left(\frac{dS}{dt}\right)_{ac} = -X \left(\frac{dS}{dt}\right)_c$$

; sabendo que $Y_{X/S} = \frac{dX/dt}{-dS/dt} = \frac{\mu X}{-dS/dt}$

$$\left(\frac{dS}{dt}\right)_{ac} = -\frac{1}{Y_{X/S}} \mu X$$

→ Produto

$$A = E - S + G - C$$

$$\left(\frac{dPV}{dt}\right)_{ac} = 0 - 0 + \left(\frac{dPV}{dt}\right)_g - \left(\frac{dPV}{dt}\right)_c$$

Estado transiente

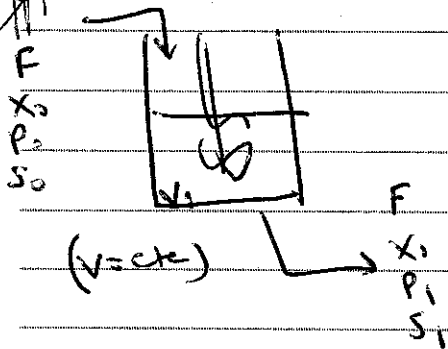
0 (P não é consumido)

$$X \left(\frac{dP}{dt}\right)_{ac} = X \left(\frac{dP}{dt}\right)_g$$

; sabendo que $Y_{P/X} = \frac{dP/dt}{dX/dt} = \frac{dP/dt}{\mu X}$

$$\left(\frac{dP}{dt}\right)_{ac} = Y_{P/X} \cdot \mu \cdot X$$

6) Cultivo Contínuo



- Estado Permanente
- Volume constante
- Corrente de entrada estéril e sem produto
- F constante
- Sem morte celular
- $D = F/V$ (taxa de diluição)

→ Célula

$$A = E - S + G - C$$

$$\left(\frac{dXV}{dt}\right)_{ac} = F X_0 - F X_1 + \left(\frac{dXV}{dt}\right)_g - \left(\frac{dXV}{dt}\right)_c$$

= Estado permanente
= (não há morte celular)

$$F X_1 = V \left(\frac{dX}{dt}\right)_g \quad ; \quad \text{Sabendo que } \frac{1}{X} \frac{dX}{dt} = \mu$$

$$D X_1 = \mu X_1 \quad \rightarrow \quad \boxed{\mu = D}$$

→ Substrato

$$A = E - S + G - C$$

$$\left(\frac{dSV}{dt}\right)_{ac} = F S_0 - F S_1 + \left(\frac{dSV}{dt}\right)_g - \left(\frac{dSV}{dt}\right)_c$$

= (EP)
= (não há geração de S)

$$V \left(\frac{dS}{dt}\right)_c = F(S_0 - S_1) \quad ; \quad Y_{X/S} \frac{dX/dt}{-dS/dt} = \frac{\mu X}{-dS/dt}$$

$$V \cdot \frac{\mu X_1}{Y_{X/S}} = F(S_0 - S_1)$$

Isolando S_1 → $S_1 = S_0 - \frac{\mu X_1}{Y_{X/S} \cdot D}$; $\mu = D$

$$\boxed{S_1 = S_0 - \frac{X_1}{Y_{X/S}}}$$

aprrhv

~~PP~~ → Produto
A = E - S + G - C

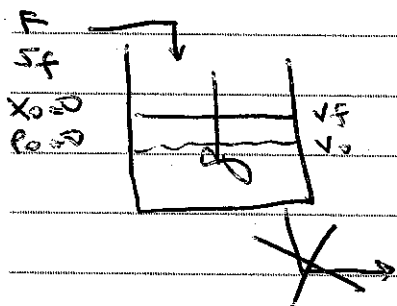
$$\left(\frac{dPV}{dt}\right)_{ac} = F_{P_0} - F_{P_1} + \left(\frac{dPV}{dt}\right)_g - \left(\frac{dPV}{dt}\right)_c$$

\downarrow \downarrow \downarrow \downarrow
 0 (E.P.) (alimentação nem f) 0 (não há consumo)

$$F_{P_1} = v \left(\frac{dP}{dt}\right)_g \quad ; \quad Y_{P/X} = \frac{dP/dt}{dX/dt} = \frac{dP/dt}{\mu X}$$

$$P_{P_1} = Y_{P/X} \cdot \mu \cdot X_1 \Rightarrow \boxed{P_i = Y_{P/X} \cdot X_1} \quad ; \quad D = \mu$$

c) Batelada Alimentada



- Sem corrente de saída
- $v =$ constante
- Estado transiente
- Considerando alimentação exponencial (estendida) (*)
- Alimentação estéril e sem produto
- Sem morte celular

→ Células

A = E - S + G - C

$$\left(\frac{dXV}{dt}\right)_{ac} = F X_0 - 0 + \left(\frac{dXV}{dt}\right)_g - \left(\frac{dXV}{dt}\right)_c$$

\downarrow \downarrow \downarrow \downarrow
 0 0 (sem morte celular)

$$\left(\frac{dXV}{dt}\right)_{ac} = \left(\frac{dXV}{dt}\right)_g \quad ; \quad \mu = \frac{1}{XV} \frac{dXV}{dt}$$

$$\boxed{\left(\frac{dXV}{dt}\right)_{ac} = \mu XV}$$

→ Substrato

A = E - S + G - C

$$\left(\frac{dSV}{dt}\right)_{ac} = F S_f - 0 + \left(\frac{dSV}{dt}\right)_g - \left(\frac{dSV}{dt}\right)_c$$

\downarrow \downarrow \downarrow \downarrow
 0 (não há geração de S)

Sabendo que: $YX_S = \frac{dXV/dt}{-dSV/dt} = \frac{\mu XV}{-dSV/dt}$

Tem-se: $\left(\frac{dSV}{dt}\right)_{ac} = FSF - \frac{1}{YX_S} \mu X_1 V$

→ Produto

$A = E - S + G - C$

$\left(\frac{dPV}{dt}\right)_{ac} = \cancel{F} - D + \left(\frac{dPV}{dt}\right)_g - \left(\frac{dPV}{dt}\right)_c$
 (alimentação em produto) (não há consumo)

$\left(\frac{dPV}{dt}\right)_{ac} = \left(\frac{dPV}{dt}\right)_g$; $YX_c = \frac{dPV/dt}{dXV/dt} = \frac{dPV/dt}{\mu XV}$

$\left(\frac{dPV}{dt}\right)_{ac} = YX_c \cdot \mu \cdot X_1 \cdot V$

Variação de alimentação exponencial

Crescimento exponencial é ~~força~~ requerido, logo:

$X_t = X_0 \cdot \exp(\mu t)$

Conforme Monod, S é constante (independente da quantidade de substrato maior que a demanda). Logo:

$\left(\frac{dSV}{dt}\right)_{ac} = FSF - \frac{1}{YX_S} \mu X V$

$S \left(\frac{dV}{dt}\right)_{ac} = FSF - \frac{1}{YX_S} \mu X V$

Sabendo que $\frac{dV}{dt} = F(\text{variação})$, que é exponencial, tem-se

$SF = SF - \frac{1}{YX_S} \mu X V \quad (1)$

Substituindo F e substituindo $XV = X_0 V_0 \exp(\mu_{\max} k t)$,
tem-se:

$$F(S_f - S) = \frac{1}{Y_{X/S}} \mu X_0 V_0 \exp(\mu_{\max} k t)$$

$$F = \left[\frac{\mu X_0 V_0}{Y_{X/S} \cdot (S_f - S)} \right] \exp(\mu_{\max} k t)$$

↓ chamando de F_0

tem-se:

$$F = F_0 \exp(\mu_{\max} k t)$$

Questão 3

1. Fenômenos de transporte em bioprocessos

Os fenômenos de transporte ~~ob~~ observados em bioprocessos incluem os fenômenos de ~~transporte~~ ^{calor} (resultantes dos efeitos térmicos do sistema, que promovem a movimentação das partículas, em termos de choques efetivos, resultantes dos processos catabólicos). Nestes, macromoléculas são degradadas, liberando energia que será usada na biossíntese celular e de ~~outros~~ metabólitos de interesse, além de participação de a ~~na~~ ^{na} ~~metabolismo~~ ^{metabolismo} de proteínas, lipídeos e carboidratos, usados ~~para~~ ^{para} síntese de enzimas, membranas plasmáticas celulares e armazenamento de energia); massa (representada pelas taxas de oxigênio e ~~de~~ ^{de} ~~dióxido~~ ^{dióxido} de carbono, nos processos envolvendo a respiração celular e a fermentação microbiana) e movimento (relacionado às propriedades reológicas do meio, especialmente viscosidade. Este parâmetro caracteriza os sistemas Newtonianos e não-Newtonianos).

2. Processos Aerados

Os bioprocessos ~~para~~ necessitam de O_2 na etapa respiratória, destinada à plasticidade celular, ~~para~~ formação de novas células. No entanto, a disponibilidade de O_2 na forma dissolvida (O_2) é fortemente influenciada pelas condições operacionais. Um exemplo é o efeito da temperatura, que diminui a sua solubilidade no meio à medida que ~~se~~ aumenta ($\uparrow T \downarrow$ solubilidade de O_2).

Outro fator importante é a resistência verificada entre ~~as~~ película gasosa ~~na interface líquida~~ do O_2 e a película líquida do meio. Esse fenômeno pode ser representado matematicamente pela teoria das duas películas, representadas na Figura 1.

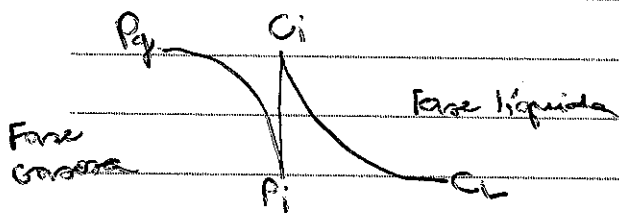


Fig. 1. Teoria das duas películas

~~Essa teoria considera~~ Essa teoria apresenta uma relação de equilíbrio entre o componente gasoso e o líquido na interface, dada pelas leis de Henry e Raoult. Além disso, a partir dessa teoria, é possível estabelecer o equacionamento sobre a quantidade de O_2 que está sendo fornecida ao sistema. Assim, tem-se:

$$\frac{dC_L}{dt} = k_L (P_g - P_i) \alpha (C_i - C_L) \quad (1)$$

~~A Equação 1~~ A Equação 1 pode ser ajustada considerando-se

$\frac{dC_L}{dt}$ = variação da concentração de O_2 no tempo

P = pressão parcial

C = concentração

o coeficiente de transferência de O_2 em cada fase, o que resulta em:

$$\frac{dC_L}{dt} \propto K_g(P_g - P_i) \propto K_L(C_i - C_L) \quad (2)$$

Uma vez que estes coeficientes são difíceis de se medir experimentalmente, um parâmetro novo deve ser adicionado para validar a Equação 2. Neste caso, a área da interface é usada, resultando na Equação 3.

$$\frac{dC_L}{dt} = K_{gA}(P_g - P_i) = K_{La}(C_i - C_L) \quad (3)$$

Considerando a difusão de O_2 na fase líquida e que sua concentração na interface corresponde a sua máxima concentração (atmosfera de saturação), tem-se:

$$\frac{dC_L}{dt} = K_{La}(C_s - C_L) \quad (4) \quad ; \quad K_{La} = \text{coeficiente volumétrico de transferência de } O_2$$

A Equação 4 representa o balanço de O_2 fornecido ao sistema, responsável, além da plasticidade das células, memorizar os outros fenômenos de transporte, dissipar calor, transferência nutricional ~~de~~ ~~para~~ ~~o~~ ~~seio~~ ~~de~~ ~~nutrição~~ para o interior da célula e de metabólitos da superfície celular para o seio reacional.

Além do fornecimento, o consumo de O_2 pelas células pode afetar o balanço de massa desse componente. A Equação (4) deve então, ser modificada para incluir a demanda celular. Logo, tem-se a Equação 5.

$$\frac{dC_L}{dt} = K_{La}(C_s - C_L) - q_{O_2} \cdot X \quad (5)$$

q_{O_2} : coeficiente de consumo de O_2 pelas células

$$= \frac{1}{X} \frac{dC_L}{dt}$$

Portanto, o balanço de O_2 pode ser resumido como:

$$\frac{dC_{O_2}}{dt} = \text{SUPRIMENTO} - \text{DEMANDA} \quad \text{S.1}$$

ou

$$\frac{dC_{O_2}}{dt} = \text{OTR} - \text{OUR} \quad \text{S.2}$$

OTR = taxa de transferência ou suprimento de O_2
OUR = taxa de consumo de O_2

O $K_L a$ é um parâmetro de especial importância em bioprocessos, uma vez que indica os efeitos sinérgicos dos parâmetros do processo, especialmente agitação (N) e aeração (Q_{aer}), sobre os fatores de rendimento, produção e produtividade, como reportado em diversos estudos na literatura.

Além disso, o $K_L a$ é um eficiente critério de escalonamento, uma vez que permite manter os rendimentos praticamente constantes, comparados com os resultados observados em ~~escala~~ escala de bancada. Portanto, a sua manutenção constante permite que as condições ambientais sejam mantidas entre as escalas, o que é o principal requisito para a implementação do aumento de escala.

2.1. Determinação de $K_L a$

Pode ser determinada por diferentes métodos, incluindo os métodos diretos (em meio contendo células) e indiretos (meios livres de células).

a) Métodos indiretos: desoxigenação com sulfito; oxidação por sulfito; método de desoxygenação; oxidação enzimática de glicose.

b) Métodos diretos: método dinâmico ~~de~~

3 - Biorreatores Agitados

A agitação é importante em biorreatores, uma vez que permite a homogeneização do meio de cultura, evitando zonas mortas (depósito celular), contribuindo com os fenômenos de transporte e garantindo ~~um ambiente~~ que as bolhas de ar apresentem maior tempo de residência e menor propensão à coalescência (que afeta a área superficial); consequentemente, a transferência de massa ou difusão de O_2 até as células).

3.1. Classificação de biorreatores com base na agitação

a) Biorreatores agitados mecanicamente: uso de impelidores, responsáveis por promover diferentes tipos de escoamento. Dois principais exemplos incluem a turbina de Rushton (escoamento radial, perpendicular ao eixo do impelidor) e ~~o~~ hélice maniforme (escoamento axial, perpendicular ao eixo do impelidor).

b) ~~Biorreatores agitados pneumaticamente~~ ~~por diferença de pressão~~ ~~envolvendo~~ ~~as bolhas~~ ~~de ar~~ ~~descendo~~. Podem ser do tipo biorreator de bolhas (gerado de bolhas na base por meio de espumantes)

b) Biorreatores agitados pneumaticamente: agitação resultante da diferença de pressão, podem ser dos tipos biorreator de bolhas (bolhas são geradas na base do reator por sistema de serpentinas e apresentam movimento de subida. Normalmente, a altura desses biorreatores é elevada para aumentar o tempo de ~~residência~~ residência das bolhas); e biorreator air-lift



biomixadores que apresentam um aparato interno (draft tube ou chaminé) são responsáveis por promover a movimentação efetiva de bolhas de ar, permitindo o seu contato em todo o sistema, além de maior tempo de residência. Como resultado, melhores transferências de massa são observadas.

4. Cálculo de Potência de agitação

a) Sistemas pneumáticos

O trabalho gasto para promover a agitação pneumática é dada pela equação de Bernoulli.

$$\frac{\Delta v^2}{2g} + \Delta z + \Delta(PV) + W + \Delta U + q = 0$$

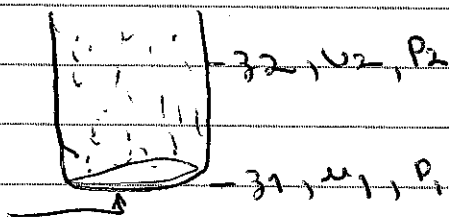
$\frac{\Delta v^2}{2g}$ → Energia cinética
 Δz → Energia Potencial
 $\Delta(PV)$ → Energia de Pressão
 W → trabalho realizado
 ΔU → Energia interna
 q → calor

Componente de Energia cinética

Considerações:

- Sistema adiabático ($q=0$)
- Sistema isotérmico ($\Delta U=0$)
- Energia potencial desprezível ($\Delta z=0$)
- ~~...~~ $v_1 \gg v_2$ ($v_2 \approx 0$)

Esquema:



Handwritten mark

$P =$ potência

$\rho =$ massa específica

$N =$ velocidade de agitação

$D_i =$ diâmetro do impelido

$g_c =$ fator de conversão

$g =$ gravidade

$\mu =$ viscosidade

A Equação 1 pode ser resolvida para dois casos:

a) Fluxo de chicanas e escoamento laminar

$L_n = 0$

$L_m = -1$

$N_p = K (N Re)^{-1} \rightarrow \ln N_p = \ln K - \ln N Re$

$\frac{P \cdot g_c}{\rho N^3 D_i^5} = \frac{K \cdot \mu}{D_i^2 N_p} \rightarrow \boxed{P = \frac{K \mu N^2 D_i^3}{g_c}}$

b) Fluxo de chicanas e escoamento turbulento

$L_n = 0$

$L_m = 0$

$N_p = K = \frac{P \cdot g_c}{\rho N^3 D_i^5}$

$\rightarrow \boxed{P = \frac{K \cdot \rho \cdot N^3 D_i^5}{g_c}}$

5- Critérios de Escalonamento

O aumento de escala ~~de~~ é baseado na similitude entre as escalas de 5 fatores distintos: geométrica, cinemática, dinâmica, térmica e química. Na similitude geométrica, medidas lineares de um \propto mantidas constantes. No entanto, é impossível manter mais de uma medida geométrica constante. Neste sentido, este critério deve ser atendido parcialmente. Nas demais similitudes, parâmetros como velocidade angular, forças aplicadas, temperatura e concentrações químicas, respectivamente, a constantes

OO entre as escalas pode ser mantida de forma integral.

Em todos os casos, as condições ambientais devem ser reproduzidas entre as escalas de modo que o comportamento fisiológico celular possa ser preservado e os parâmetros do processo como produção, rendimento e produtividade não se alterem ~~significativamente~~ significativamente (visto que variações inerentes do processo irão ocorrer).

Os 5 critérios de escalonamento

Os melhores critérios incluem manter constante v_p (velocidade periférica), $K_L a$ (coeficiente volumétrico de transferência de O_2), P/V ($\frac{\text{Potência}}{\text{Volume}}$ / volume), e