

Flu



01- Os bioprocessos são processos que envolvem a produção de compostos de interesse como medicamentos, biocombustíveis e etc, utilizando organismos vivos (micro-organismos, células animais ou vegetais) ou suas partes.

A modelagem matemática faz o uso de equações matemáticas e algoritmos para o estudo dos sistemas e previsão de comportamentos. Quando aplicada aos bioprocessos ela pode ser utilizada para a exploração de errata, previsão de comportamento dos sistemas biológicos, ~~redução~~ otimização de processos e etc.

Os tipos de modelos matemáticos mais utilizados em bioprocessos são:

- MODELOS CINÉTICOS: que descrevem a velocidade das reações biológicas. Dessa forma, eles prevem como que o substrato é consumido e o produto é gerado. Como exemplo, podemos citar o modelo de Michaelis-Menten que descreve a velocidade das reações enzimáticas através da equação:

$$v_0 = \frac{V_{máx} [S]}{K_m + [S]}$$

$$K_m: [S]$$

Onde:  $v_0$  é a velocidade inicial da reação;  $V_{máx}$  é a velocidade na qual a enzima se encontra saturada devido a grande concentração de substrato;  $[S]$  é a concentração de substrato;  $K_m$  é a concentração de substrato ~~na qual~~ em que a velocidade da reação é a metade de  $V_{máx}$ .

- MODELOS ESTEQUIOMÉTRICOS: se baseiam em reações químicas e biológicas para descrever o transporte de nutrientes e as trocas de energia que acontecem no sistema. Dessa forma, é possível realizar, por exemplo, o balanço de massa para descrever como os reagentes são consumidos e os produtos são gerados.

- MODELOS BASEADOS EM REDES INTEGRADAS: são utilizados para a compreensão de vias e redes metabólicas.

- MODELOS ESTOCÁSTICOS E NÃO-ESTOCÁSTICOS: os modelos estocásticos levam em consideração a variação a estrutura interna das células e a compartimentalização, por exemplo, em organelas. Já os não-estocásticos consideram a célula como entidade única.

- MODELOS DETERMINÍSTICOS E ALEATÓRIOS: os modelos determinísticos <sup>não</sup> consideram a variabilidade dos complexos biológicos, enquanto que os aleatórios a levam em

cont.

Para a criação de modelos matemáticos é necessária uma grande quantidade de dados para que as equações e algoritmos descrevam da maneira mais precisa possível os sistemas desejados. Assim, os bancos de dados públicos se apresentam como uma enorme fonte de dados para que esses modelos sejam alimentados.

Em bioinformática, os bancos de dados públicos mais utilizados são o NCBI, o EMBL-EBI e o KEGG. O NCBI é um banco de dados de genomas e sequências nucleotídicas. O EMBL-EBI possuem dados provenientes de técnicas utilizadas na genômica, transcriptômica, proteômica e metabolômica. Por último, o KEGG permite a visualização de interações de redes e vias metabólicas.

Como ferramentas e softwares para a análise desses dados e construção de modelos, podem-se ressaltar o MATLAB, o <sup>COPPAS</sup> ~~Cell~~, e o Cell Design.

A aplicação da modelagem matemática e do uso de bancos de dados só foi possível com o sequenciamento e a montagem dos genomas. A primeira técnica de sequenciamento de DNA foi desenvolvida em 1977 por Frederick Sanger e ficou conhecida como Sequenciamento de Sanger. Nela, a fita simples de DNA a ser analisada é amplificada terminando em vários nucleotídeos diferentes. Ao final do processo, os produtos da reação são analisados em gel de eletroforese. Foi essa a técnica utilizada no Projeto Genoma, que sequenciou o genoma do ser humano. No entanto, ela é cara e muito demandada, sequenciando apenas algumas centenas de pares de base por vez.

O sequenciamento de próxima geração foi desenvolvido no início dos anos 2000. O princípio básico desse método é o sequenciamento de várias fitas de DNA (do mesmo genoma) em paralelo. Portanto, é mais vantajoso que o Sequenciamento de Sanger por reduzir o tempo e ser mais barato.

O sequenciamento de 2ª geração foi desenvolvido no final dos anos 2000 e início dos anos 2010. Ele se difere das outras técnicas por não ter a etapa de amplificação de DNA. Ele é utilizado para o sequenciamento de genomas mais complexos.

Devido a quantidade massiva de dados gerados ao longo de análise e armazenamento dos dados biológicos não de grandes relevâncias. Para isso métodos de análise como a Estatística e o Machine Learning podem ser utilizados.

As tendências para o futuro são o uso da inteligência artificial para estudar, por exemplo, e ali mesmo prever os padrões de variação genética e do Big Data, já que devido a grande quantidade de dados gerados por causa da evolução das metodologias de sequenciamento, esses dados precisam ser armazenados e analisados em nuvem.

Em síntese, a modelagem matemática aplicada a bioprocessos, o uso de Bancos de Dados Públicos, e a análise de dados biológicos e a evolução das metodologias de sequenciamento e montagem de genomas são de grande importância para a Engenharia Bioquímica e de Bioprocessos. Isso, porque através disso é possível prever o comportamento dos sistemas biológicos, otimizar a produção de metabólitos de interesse e etc, representando um grande avanço em áreas da saúde, industrial e de meio ambiente.

Q2- Bioprocessos são processos que utilizam micro-organismos, células animais, células vegetais ou enzimas para a produção de produtos de interesse como medicamentos, biocombustíveis, produtos alimentícios e etc.

Os tipos de operação de um bioprocessos são batelada simples, batelada alimentada e ~~o~~ processo contínuo. No processo em batelada simples, os nutrientes não são adicionados ao bioreator e apenas retirado junto com o produto ao final da operação. Esse tipo de operação é mais simples, e tem um investimento inicial menor do que os outros dois tipos de operação e o controle e monitoramento não mais fácil. No entanto, como desvantagens podem ser citadas o tempo gasto entre o término de uma batelada e o início da outra e maior variabilidade do produto final.

A batelada alimentada é semelhante à batelada simples, diferenciando no fato de se ter a adição de nutrientes ao longo da operação para aumentar o crescimento da biomassa e otimizar a produção de produto desejado. Como

Vantagens, podem ser citadas a maior produtividade e a maior facilidade em fazer ajustes durante a operação. Porém, o controle e o monitoramento é mais complexo do que a batelada simples.

Por último, o processo contínuo como o próprio nome já diz se refere a entrada e a saída contínuas de nutrientes e de produto final, respectivamente. Como vantagens dessa operação, podemos citar a alta produtividade e a menor variabilidade do produto final. Contudo, o processo contínuo exige um investimento mais alto, além do controle e monitoramento serem mais caros.

O balanço de massa é o estudo da transferência de massa entre uma região de maior concentração para uma região de menor concentração. Em bioprocessos, ele é fundamental para quantificar o consumo dos nutrientes e a produção do produto final desejado.

Na batelada simples, o balanço de massa é utilizado para descrever como o substrato principal é consumido (equação 1) e a quantidade de biomassa (equação 2) e produto (equação 3) se não acumulados até o final do processo. É preciso lembrar que como não tem a adição de substrato e nem a retirada de produtos, o volume é constante.

$$\frac{dS}{dt} = -\mu X \quad (\text{equação 1})$$

$$\frac{dX}{dt} = Y_{X/S} \mu X$$

$$\frac{dP}{dt} = Y_{P/X} \mu X \quad (\text{equação 2})$$

$$\frac{dP}{dt} = Y_{P/X} \mu X$$

$$\frac{dP}{dt} = Y_{P/X} \mu X$$

$$\frac{dP}{dt}$$

Onde:  $dS$  é a variação na concentração de substrato;  $dt$  é a variação de tempo a ser considerado;  $Y_{X/S}$  é o fator de rendimento biomassa-substrato;  $\mu$  é a velocidade específica de crescimento;  $X$  é a concentração de biomassa;  $dP$  é a variação na concentração de produto e  $Y_{P/X}$  é o fator de rendimento produto-biomassa.

Para a batelada descontínua, como tem-se a adição de nutrientes, mas não tem a retirada de produtos é preciso levar-se em conta a taxa de adição de nutrientes. O volume não é mais constante, dessa forma o substrato consumi-

RU

∞

(equação 4) a biomassa (equação 5) e o produto (equação 6) são descritos como:

$$\frac{d(S_0)}{dt} = F S_0 - \frac{1}{Y_{X/S}} \mu X V \quad (\text{equação 4})$$

$$\frac{d(XV)}{dt} = \mu X V \quad (\text{equação 5})$$

$$\frac{d(PV)}{dt} = Y_{P/X} \mu X V \quad (\text{equação 6})$$

Onde:  $F$  é o fluxo de alimentação, e  $S_0$  é a concentração de substrato na corrente de entrada e  $V$  é o volume do meio de cultivo.

Por fim, no balanço de massa do processo contínuo leva-se em conta a entrada e a saída, simultâneas, de substrato e produto, respectivamente. Com isso para o consumo de substrato (equação 7), a produção de biomassa (equação 8) e de produto (equação 9) podem ser escritas como:

$$DS = DS_0 - \frac{1}{Y_{X/S}} \mu X V \quad (\text{equação 7})$$

$$DX = \mu X V \quad (\text{equação 8})$$

$$DP = Y_{P/X} \mu X V \quad (\text{equação 9})$$

Onde:  $D$  é a taxa de diluição ( $D = F/V$ ).

A taxa de diluição é de extrema importância para o estado estacionário na operação de processo contínuo. Pela equação 8, pode-se observar que ela é igual a taxa de crescimento específico, ou seja,  $\mu = D$ . Isso significa, que a taxa de biomassa que sai do biorreator é igual a taxa de biomassa que cresce nele.

A escolha de qual tipo de operação será empregada em um bioprocesso dependerá do tipo de produto desejado, do micro-organismo a ser utilizado, do investimento inicial dentre outros fatores.

Os fenômenos de Transporte em Bioprocessos não de extrema importância, pois estes sistemas como visto, por exemplo, a configuração de um determinado biorreator a ser empregado para a obtenção de determinado produto. Os fenômenos de Transporte principais são a transferência de massa, a transferência de

Handwritten initials or logo.



e a impermeabilidade de momentum.

A impermeabilidade de massa corresponde à impermeabilidade de um componente mais concentrado para uma região de menor concentração. Isso é de grande importância, por exemplo, para sistemas que utilizam micro-organismos aeróbios, onde a concentração de oxigênio é fundamental para o crescimento celular e a produção de metabólitos.

A impermeabilidade de calor corresponde à impermeabilidade de energia térmica para regiões ou células que estão em diferentes temperaturas. Essa impermeabilidade é essencial para determinar as configurações de um biorreator e sua utilização, visto que, a temperatura influencia diretamente no crescimento e na atividade metabólica dos micro-organismos.

Por fim, a impermeabilidade de momentum está relacionada ao fluxo e as forças que promovem a movimentação do meio em um biorreator.

A impermeabilidade de massa entre duas fases corresponde à impermeabilidade de um componente, por exemplo, o oxigênio de uma fase mais concentrada (gás) para uma fase menos concentrada (líquida). Como dito anteriormente, essa impermeabilidade é de suma importância para o cultivo de micro-organismos aeróbios.

O sucesso de processos aeróbios passa muitas vezes pela capacidade de subtrair oxigênio do meio gasoso para o líquido. Isso acontece, porque diferentemente dos nutrientes como carbôni, nitrogênio e fósforo, não se consegue solubilizar grandes quantidades de oxigênio em soluções aquosas, visto a pouca solubilidade dele em água.

A impermeabilidade de oxigênio de uma fase gasosa para uma fase líquida ocorre em 3 etapas principais: (1) impermeabilidade de oxigênio do gás para o líquido; (2) difusão de oxigênio no meio líquido; (3) consumo de oxigênio pelas células microbianas.

A concentração de oxigênio em um meio líquido é dada por:

$$\frac{dc}{dt} = k_L A (C_s - c)$$

dt

Onde:  $c$  é a concentração de oxigênio em um determinado período de tempo  
 $k_L a$  é o coeficiente volumétrico de transferência de oxigênio;  $C_s$  é a concentração de oxigênio no líquido em equilíbrio com  $p_g$ , segundo a Lei de Henry e  $C$  é a concentração de oxigênio no meio líquido.

Caracterizar o sistema de transferência de oxigênio passa pela determinação do parâmetro  $k_L a$ . Isso é feito com o uso de algumas metodologias como:

Na ausência de micro-organismos: método de sulfitação, método da desoxigenação e método do gás-íngado.

Na presença de micro-organismos: método do balanço gasoso e pelo método que utiliza eletodos no meio.

Os métodos feitos na ausência de micro-organismos são utilizados para caracterizar sistemas de agitação simples. Já os métodos utilizados na presença de micro-organismos são complementares.

Os objetivos de um sistema de agitação é manter uma mistura homogênea e manter as sólidos em suspensão. Eles podem ser sistemas agitados mecanicamente e sistemas agitados pneumaticamente. Os sistemas agitados mecanicamente se baseiam no uso de agitadores como pás, hélices e turbinas para agitar o meio dentro de um bioreator. Por sua vez, os sistemas de agitação pneumáticos utilizam ar para agitar a mistura por meio de colunas de borbulhamento ou difusores de ar. A potência é a energia por unidade de tempo consumida pelos agitadores para manter o meio agitado.

Em sistemas agitados e não agitados que usam líquidos newtonianos há a formação de 3 regiões: região laminar, região intermediária e região turbulenta. A potência na região laminar e turbulenta é dada por:

$$\text{Região laminar: } N_p = K_1 (Re)^{-1}, \text{ ou seja, } P = K_1 N^2 D_i^3 \mu$$

$$\text{Região turbulenta: } N_p = K_2 = \text{constante, ou seja, } P = K_2 N^3 D_i^3 \rho$$

Onde:  $N_p$  é o número de potência;  $Re$  é o número de Reynolds;  $P$  é a potência utilizada;  $N$  é a frequência de agitação;  $\mu$  é a viscosidade do líquido e  $\rho$  é a densidade do líquido.

Em sistemas que há a presença de bolhas de ar a potência total leva em consideração a potência sem aeração:

$$P_g = 0,706 \left( \frac{P^2 N D_i^3}{Q^{0,96}} \right)^{0,43}$$

Onde:  $P_g$  é a potência no sistema aado,  $P$  é a potência em sistema aado e  $Q$  é a vazão de ar.

Em líquidos não-newtonianos, como aqueles meios de cultivo de fungos filamentosos, a potência é dada considerando um número modificado de Reynolds que leva em conta as propriedades reológicas do líquido. Ele é dada por:

$$P = N_p \rho N^3 D_i^5$$

As se pararmos de batedada de um laboratório para um processo industrial alguns critérios tem que ser mantidos constantes mesmo com o aumento de volume como a constância do  $K_L a$ , a constância da potência por volume e etc.