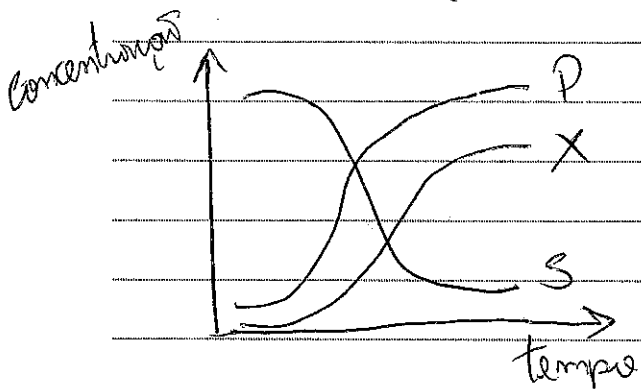


Início da questão ①

A modelagem matemática aplicada a bioprocessos diz respeito ao equacionamento das principais grandezas físicas presentes em todo bioprocessos e seu comportamento / variações ao longo do bioprocessos:

- Concentração de substrato, representado pela letra "S"
- Concentração de células, representado pela letra "X"
- Concentração de produtos, representado pela letra "P"



De maneira geral nos bioprocessos as células e os produtos são gerados ao longo do tempo e os substratos são consumidos, como está representado no gráfico a esquerda =

A forma mais simples de se representar o crescimento celular e também a forma mais utilizada, se dá pela equação de Monod, apresentada a seguir:

$$\mu = \mu_{\max} \cdot \frac{S}{K_s + S}$$

Onde μ é a taxa específica de crescimento celular, S é a concentração de substrato e K_s é a constante de saturação.

A taxa específica de crescimento celular é uma grandeza que foi definida a partir da taxa de crescimento celular $\frac{dx}{dt}$, dividido a grandeza $\frac{dx}{dt}$ ao longo

①
refeito

do tempo de um bioprocesso, decorrente das diferentes fases de crescimento celular, dada forma ao dividir a taxa de crescimento celular pela concentração de células, podemos definir a taxa específica de crescimento celular (μ)

$$\mu = \frac{1}{X} \left(\frac{dX}{dt} \right)$$

Segundo o modelo de Monod, essa taxa específica de crescimento celular será máxima se $S \gg K_s$, então $\mu = \mu_{\max}$

Analogamente, podemos definir a taxa específica de consumo de substrato ($-q_s$) e a taxa específica de formação de produto (q_p) a partir das taxas temporais de cada uma dessas grandezas $\frac{dS}{dt}$ e $\frac{dP}{dt}$.

$$-q_s = \frac{1}{X} \frac{dS}{dt} \quad \text{e} \quad q_p = \frac{1}{X} \frac{dP}{dt}$$

Para auxílio na modelagem matemática, podemos definir fatores de rendimento (ou fatores de conversão) que relacionam as taxas temporais das principais grandezas de um bioprocessos.

a) Fator de rendimento de células em relação ao substrato ($Y_{X/S}$)

$$Y_{X/S} = \frac{(dX/dt)}{(dS/dt)} \approx \frac{\Delta X}{-\Delta S} = \frac{X - X_0}{S_0 - S}$$

b) Fator de rendimento de produto em relação à células ($Y_{P/X}$)

$$Y_{P/X} = \frac{(dP/dt)}{(dX/dt)} = \frac{\Delta P}{\Delta X} = \frac{P - P_0}{X - X_0}$$

2
muito
de

c) Fator de rendimento de produto em relação ao Substrato ($Y_{P/S}$)

$$Y_{P/S} = \frac{(dP/dt)}{-(dS/dt)} \approx \frac{\Delta P}{-\Delta S} = \frac{P - P_0}{S_0 - S}$$

Esses três fatores de rendimento também possuem uma correlação entre si:

$$Y_{P/S} = Y_{P/X} * Y_{X/S}$$

sendo como base a taxa específica de crescimento celular (μ) e os fatores de conversão, pode-se escrever as taxas temporais de cada uma das três principais grandezas (X , S e P) da seguinte forma:

$$\frac{dX}{dt} = \mu X$$

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

$$\frac{dS}{dt} = \frac{(dX/dt)}{-Y_{X/S}} = \frac{\mu X}{-Y_{X/S}}$$

De posse dessas equações é possível fazer a modelagem matemática de qualquer bioprocesso por meio de balanços de massa para cada uma dessas 3 grandezas (X , S e P) em diferentes tipos de configurações de biorreatores e em qualquer modo de operação de Bioprocessos.

③
Rafael

O uso de bancos de dados públicos é de fundamental importância para a interpretação de dados na área da genômica e também de modificações transcricionais. Dentre os bancos pode-se citar:

NCBI (National Center of Biotechnology Information): Banco de dados genômicos que utiliza a ferramenta BLAST para a comparação e estudos genômicos em diferentes ambientes.

Ensembl: Banco de dados para a análise de transcritos

NEO: Banco de dados genômicos que estabelece relações entre os genomas e metabolitos gerados em diferentes condições de processo.

A análise de dados metabólicos geralmente pode ser realizada de duas diferentes formas:

a) Análise da expressão gênica: analisa as proteínas expressas a partir de um determinado genoma.

b) Análise de redes metabólicas: analisa a integração entre redes metabólicas por meio de ferramentas de bioinformática, tais como R e Phyton.

As metodologias de sequenciamento vêm evoluindo cada vez mais e a cada evolução ~~se~~ torna-se possível analisar genomas mais complexos e com

④
Núcleo

mais pares de bases. Abaixo cito alguns exemplos

a) Sanger Sequencing: foi a primeira metodologia de sequenciamento de genomas. É bastante precisa, mas não muito eficiente para genomas de tamanho grande.

b) NGS (Next Generation Sequencing): é a evolução da primeira metodologia sendo bastante eficiente no sequenciamento de genomas, mesmo para genomas mais complexos.

c) RNA-Seq: Surgiu a partir do NGS e assim como realiza o sequenciamento do RNA a partir da transcrição do genoma.

Dentre as metodologias de montagem de genomas, pode-se citar duas formas:

a) Montagem a partir do novo: inicia-se a montagem a partir do zero de um genoma.

b) Montagem a partir de fragmentos: utiliza-se técnicas de bioinformática, tais como AVIDAS ou VELVET para a montagem de genomas a partir de fragmentos de dados de uma biblioteca de referência.

FIM DAS QUESTÕES (1)

(5)
M. Melo

Início da Questão (2)

Os bioprocessos podem ser classificados em dois grandes grupos:

- a) Fermentação em estado sólido (FES)
- b) Fermentação submersa (FS)

Na FES o bioprocesso ocorre com pequena atividade de água em meio sólido utilizando reatores estacionários, geralmente reatores de bandeja ou tambores rotativos.

Como não há uma boa homogeneização do meio este processo ~~apresenta~~ apresenta uma grande dificuldade de controle de parâmetros, tais como: pH, oxigênio dissolvido e concentrações de substrato, produtos e células. Para a recuperação de produtos é necessário adicionar uma certa ~~quantidade de solvente~~ quantidade de solvente ao final do bioprocessos.

Já para a fermentação submersa são utilizados reatores de mistura com eixo de agitação ou reatores de escoamento pneumático (Air-lift ou coluna de bolhas). O bioprocessos ocorre com a perfeita mistura de nutrientes do meio em fase líquida na grande maioria dos casos. Há um bom controle de parâmetros de processo e os produtos podem ser facilmente recuperados por meio de equipamentos ~~auxiliares~~ auxiliares de separação.

Classificação de biorreatores

Os biorreatores podem ser classificados de diferentes formas:

(6)
 2/11/10
 ↗

1) Quanto a mistura

* reatores estáticos ou estacionários (bandedejas)

* reatores de mistura perfeita e/ou (CSTR)

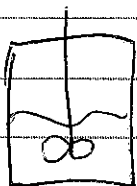
* reatores de escoamento pneumático (Air-lift e coluna de bolhas)

Mais de 90% dos bioreatores empregados nos bioprocessos industriais são do tipo CSTR, por atuarem como um quimiostato na quantificação de diversos parâmetros.

Os bioprocessos podem ser conduzidos de 3 formas distintas:

- Batelada Simples
- Batelada Alimentada
- Processos contínuos

a) Batelada Simples: neste caso todos os nutrientes e células são colocados no início do processo e o reator inicia o bioprocessos sem qualquer adição ao longo do processo, seja de meio de cultura ou células. Ao final do processo o biorreator é drenado completamente e os produtos são separados das células por equipamentos auxiliares.



BALANÇO DE MASSA P/ CÉLULAS

$$F_{X0} - F_X + V \left(\frac{dx}{dt} \right)_g = V \left(\frac{dx}{dt} \right)_{ac}$$

7
vfula

$$\left(\frac{dx}{dt}\right)_g = \mu X$$

$$\boxed{\left(\frac{dx}{dt}\right)_{ae} = \mu X}$$

BALANÇO DE MASSA P/ SUBSTRATO

$$\cancel{FS_0} - \cancel{FS} - \cancel{V\left(\frac{ds}{dt}\right)_c} = \cancel{V\left(\frac{ds}{dt}\right)_{ae}}$$

$$-\left(\frac{ds}{dt}\right)_c = \left(\frac{ds}{dt}\right)_{ae} \quad \left(\frac{ds}{dt}\right)_c = \frac{dx/dt}{-Y_{x/s}} = \frac{\mu X}{-Y_{x/s}}$$

$$\boxed{\left(\frac{ds}{dt}\right)_{ae} = \frac{\mu X}{-Y_{x/s}}}$$

BALANÇO DE MASSA P/ PRODUTO

$$\cancel{FP_0} - \cancel{FP} + \cancel{V\left(\frac{dp}{dt}\right)_g} = \cancel{V\left(\frac{dp}{dt}\right)_{ae}}$$

$$\left(\frac{dp}{dt}\right)_g = Y_{p/x} * \left(\frac{dx}{dt}\right) = Y_{p/x} * \mu X$$

$$\boxed{\left(\frac{dp}{dt}\right)_{ae} = Y_{p/x} * \mu X}$$

8
afuila

Os bioprocessos conduzidos em batelada simples possuem vantagens e desvantagens:

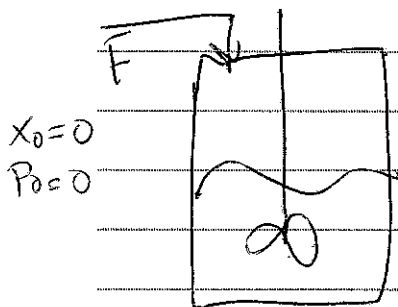
Vantagens

- * Menor tempo de processo
- * Menor custo de capital
- * Dificilmente ocorre degenerescência celular
- * Não ocorre depósito de células e formação de biofilme.

Desvantagens

- * Maior risco de contaminação
- * Maior custo operacional
- * Presença de tempos mortos (Montagem, limpeza e desmontagem)
- * Pode ocorrer inibição por excesso de produto

b) BATELADA ALIMENTADA: neste modo de condução o biorreator inicia como uma batelada simples e quando o microorganismo atinge a fase exponencial de crescimento, uma corrente de meio de cultura passa a ser adicionada ao biorreator de forma a controlar o suprimento de nutrientes para o microorganismo e também acompanhar o crescimento celular melhorando a concentração de produtos e consequentemente aumentando o tempo do bioprocessos.



BALANÇO DE MASSA P/ CÉLULAS

$$F X_0 - F X + V \left(\frac{dx}{dt} \right)_g = \left(\frac{dVX}{dt} \right)_{ac}$$

9
refeito

$$V \left(\frac{dx}{dt} \right)_g = \left(\frac{dVx}{dt} \right)_{ae}$$

$$V \mu X = \left(\frac{dVx}{dt} \right)_{ae}$$

BALANÇO DE MASSA P/ SUBSTRATO

$$FS_0 - \cancel{FS}^0 - V \left(\frac{ds}{dt} \right)_c = \left(\frac{dVS}{dt} \right)_{ae}$$

$$FS_0 - \frac{V \mu X}{Y_{X/S}} = \left(\frac{dVS}{dt} \right)_{ae}$$

BALANÇO DE MASSA P/ PRODUTO

$$\cancel{FP}_0 - \cancel{FP}^0 + V \left(\frac{dP}{dt} \right)_g = \left(\frac{dVP}{dt} \right)_{ae}$$

~~Equation~~

$$V * Y_{P/X} * \mu X = \left(\frac{dVP}{dt} \right)_{ae}$$

Os bioprocessos conduzidos por batelada alimentada também possuem vantagens e desvantagens:

Vantagens

* Produtos com maior concentração

10
Vpulo
2

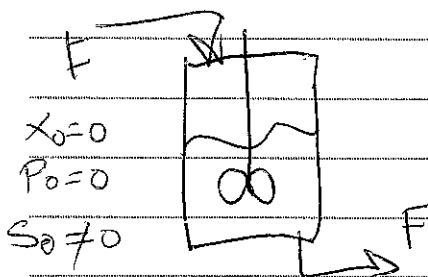
- * Maior produtividade
- * Baixo custo de capital
- * Não ocorre inibições por excesso de formação de produtos
- * Não ocorre inibições por excesso de substrato.

Desmontagens

- * Maior tempo de processo
- * Maior custo com meio de cultivo
- * Mão de obra operacional elevada
- * Maior risco de contaminações
- * Elevados tempos mortos (montagem, limpeza e desmontagem)

c) Processos Contínuos: neste modo de condução há entrada

de meio estéril continuamente e da mesma forma também ocorre retirada de meio fermentado continuamente ao longo do bioprocesso e o reator segue operando continuamente com volume constante e em estado estacionário.



$X_0 = 0$
 $P_0 = 0$
 $S_0 \neq 0$

BALANÇO DE MASSA P/ CÉLULAS

$$FX_0 - FX + V \left(\frac{dx}{dt} \right)_g = V \left(\frac{dx}{dt} \right)_{ac}$$

$$V \left(\frac{dx}{dt} \right)_g = FX$$

TAXA DE DILUIÇÃO

$$D = \frac{F}{V}$$

$$\left(\frac{dx}{dt} \right)_g = DX$$

(11)
 11/10/2022

$$\frac{1}{X} \left(\frac{dX}{dt} \right)_g = D$$

$$\boxed{\mu = D}$$

$\mu \rightarrow$ taxa específica de crescimento celular

$D \rightarrow$ taxa de diluição

~~Equação~~

$$D = \frac{F}{V}$$

$$\mu = \frac{1}{X} \frac{dX}{dt}$$

BALANÇO DE MASSA DE SUBSTRATO

$$FS_0 - FS - V \left(\frac{ds}{dt} \right)_c = V \left(\frac{ds}{dt} \right)_{ac}$$

$$F(S_0 - S) = V \left(\frac{ds}{dt} \right)_c$$

$$D(S_0 - S) = \left(\frac{ds}{dt} \right)_c$$

$$\left(\frac{ds}{dt} \right)_c = \frac{\mu X}{-Y_{X/S}}$$

$$D(S_0 - S) = \frac{\mu X}{-Y_{X/S}} \quad (\mu = D)$$

~~$$S = \frac{X}{Y_{X/S}} + S_0$$~~

$$\boxed{S = \frac{X}{Y_{X/S}} + S_0}$$

(10)

00

MA

BALANÇO DE MASSA P/ PRODUTO

$$\cancel{FP_0} - FP + V \left(\frac{dP}{dt} \right)_g = V \left(\frac{dP}{dt} \right)_{ae.}$$

$$-FP + V \left(\frac{dP}{dt} \right)_g = 0$$

$$\left(\frac{dP}{dt} \right)_g = DP$$

$$\left(\frac{dP}{dt} \right)_g = Y_{P/X} * \cancel{K} * X \Rightarrow Y_{P/X} * \cancel{K} * X = \cancel{D} * P$$

$$P = Y_{P/X} * X$$

Vantagens e desvantagens dos processos contínuos

Vantagens

- * Alta produtividade
- * Facilidade de automações e controle
- * Baixo custo operacional
- * Ausência de tempos mortos

Desvantagens

- * Possibilidade de mutações aleatórias
- * Possibilidade de desajustamento alular
- * Alto custo de capital e instrumentação

* Formação de biofilme

* Possibilidade de contaminação para sistemas abertos.

~~Observação: os balanços de massa foram desenvolvidos para os três modos de condução, utilizando a configuração de um único biorreator nos três casos.~~

OBSERVAÇÃO: OS BALANÇOS DE MASSA FORAM DESENVOLVIDOS PARA OS TRÊS MODOS DE CONDUÇÃO, UTILIZANDO A CONFIGURAÇÃO DE UM ÚNICO BIORREATOR NOS TRÊS CASOS.

FINAL DA QUESTÃO 2

INÍCIO DA QUESTÃO 3

Os fenômenos de transporte são de fundamental importância para os bioprocessos pois eles tratam tanto do fornecimento de oxigênio para o meio líquido quanto da distribuição uniforme de nutrientes ao longo de todo o biorreator.

Nos sistemas em que o oxigênio se faz necessário, ou seja, sistemas que utilizam microrganismos aeróbios ou microaerófilos os fenômenos de transferência de massa do tipo gás-líquido são responsáveis por trazer o oxigênio presente no "headspace" do biorreator para o líquido ou de forma análoga transferir o oxigênio presente em bolhas de gás geradas através de uma aeração forçada por meio de uma inserção de gás no fundo do biorreator.

Tais transferências de oxigênio podem ser explicadas

14
Olivieri

por meio da teoria de duas películas desenvolvida por Whitman. Essa teoria permitiu o equacionamento da transferência gás-líquido que é dado pela seguinte equação:

$$\frac{dC_L}{dt} = K_{La} (C_s - C_L)$$

onde

$\frac{dC_L}{dt}$ é a taxa de concentrações de oxigênio na fase líquida

K_{La} é o coeficiente volumétrico de transferência de oxigênio

C_s é a concentração de saturação de oxigênio na fase líquida

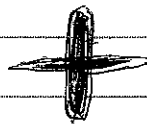
C_L é a concentração de oxigênio na fase líquida em um determinado intervalo de tempo.


Sabe-se que a solubilidade do oxigênio em meios de cultivos aquosos é muito baixa $\sim 7-8$ ppm de saturação, desta forma sistemas de agitação são formas complementares de aumentar o valor de K_{La} e de esta forma melhorar a oxigenação do sistema. Analogamente sistemas de aeração que geram bolhas também contribuem para a agitação de um sistema mesmo nos casos onde não existe um eixo mecânico de agitação, que é o caso de reatores de escoamento pneumático, como por exemplo reatores do tipo Air-lift ou reatores do tipo coluna de bolhas.

(15)

R. Barros

Existem diversos tipos de sistemas de distribuição de gás no interior de biorreatores, dentre eles podemos citar:

* distribuições em cruz 

* distribuições em forma de anel 

* utilizando matrizes porosas

* utilizando matrizes perfuradas.

Em relação aos sistemas de agitação também é possível citar diferentes configurações de impelidores, como por exemplo:

- Turbina Rushton (pás planas)
- Hélice mininha
- Vaned Disc
- Disco de Cowles
- Agitador tipo ômnium
- Agitadores Helicoidais

Cada tipo de impelidor será mais apropriado para um bioprocesso, levando em conta a fragilidade das células, a viscosidade do meio, a densidade do meio ou ainda a frequência de rotações necessárias.

De forma geral pode-se dizer que processos de aeração e agitação são sempre processos complementares e contribuem para a eficiência e produtividade.

de um bioprocesso.

⇒ Exemplo do cálculo da potência efetiva de agitadores em bioprocessos agitados.

1º passo: calcular o número de Reynolds para saber se o regime é laminar, turbulento ou se encontra em uma Região de transição.

$N_{Re} = N^{\circ}$ de Reynolds

$$N_{Re} = \frac{N * D_i^2 * \rho}{\mu}$$

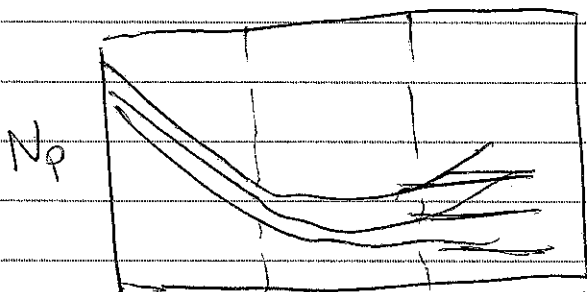
$N \rightarrow$ frequência de rotações (s^{-1})

$D_i \rightarrow$ diâmetro do impelidor (m)

$\rho \Rightarrow$ densidade do meio (kg/m^3)

$\mu \rightarrow$ viscosidade do meio

2º passo: Com o número de Reynolds utilizar o gráfico de Rushton para determinar o número de potência



⇒ obter o número de potência (N_p)

gráfico de Rushton

(H)

reflexão

3º Passo: Calcular a potência do sistema agitado, por meio da equação do ~~o~~ número de potência

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

$P \rightarrow$ potência efetiva

$N_p \rightarrow$ N° de potência

$N \rightarrow$ Frequência de rotação

$D_i \rightarrow$ Diâmetro do impelidor

$\rho \rightarrow$ Densidade do meio.

4º Passo: De posse dos valores da potência de um sistema agitado, é necessário verificar a geometria do sistema.

A potência calculada no 3º passo só é válida para a geometria de Rushton, onde $T/D_i = 3$ e $H_L/D_i = 3$

$T \rightarrow$ Diâmetro do rotor (m)

$D_i \rightarrow$ Diâmetro do impelidor (m)

$H_L \rightarrow$ Altura da coluna de líquido (m)

Caso o sistema não possua a geometria de Rushton, se for necessário aplicar um fator de correção geométrica (f_c)

$$P_{\text{real}} = P_{\text{Rushton}} * f_c$$

$$f_c = \sqrt{\frac{(T/D_i)_A * (H_L/D_i)_A}{(T/D_i)_{\text{Rushton}} * (H_L/D_i)_{\text{Rushton}}}}$$

(18)

de
reflexão

5º Passo: Após a conexão geométrica, é necessário verificar se o sistema possui mais de um impelidor, pois até o momento todo o cálculo da potência foi realizado para um sistema com um único impelidor. Tal conexão pode ser feita por meio de um gráfico que relaciona P_2/P_1 versus H_2/H_1 ou ainda por meio das correlações analíticas de Moritz & Keirellis ou por meio da equação de Fukuda.

$m \Rightarrow m^{\circ}$ de impelidores

$$\frac{(K_{ia})_m}{(K_{ia})_1} = \frac{(P_1)_m}{(P_1)_1} = 0,4 + 0,6 * m$$

$$1 \leq m \leq 4$$

↳ Correlação de Moritz & Keirellis

6º Passo: Após a ~~conexão~~ conexão do número de impelidores temos a potência efetiva de um sistema agitado sem aerocap.

E para a obtenção da potência total devem ser tomadas a potência efetiva as parcelas de perdas do motor e perdas da transmissão.

7º passo: Se além do agitador o sistema possui aerocap, deve-se realizar mais um ajuste por meio do número de aerocap (N_a)

$$N_a = \frac{Q}{D_i^3 * N}$$

19

revisado

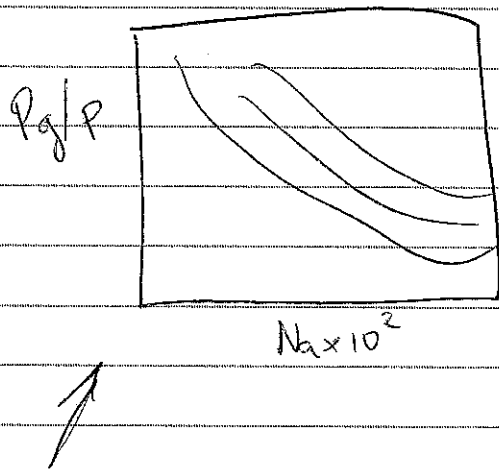
~~Q~~ $Q \rightarrow$ Veloz de ar

$N \rightarrow$ frequência de rotações

$D_i \rightarrow$ Diâmetro do impelidor

$N_a \rightarrow N^\circ$ de aerogás

8º passo: Conhecendo o número de aerogás é possível calcular a potência efetiva de sistemas agitados e aerador ou por meio da ~~conclusão~~ conclusão gráfica de Oyama e Endoh ou por meio da conclusão analítica de Alderbank e colaboradores.



$P_g \rightarrow$ potência efetiva de um sistema aerado

$P \rightarrow$ potência efetiva de um sistema agitado.

$N_a \rightarrow N^\circ$ de aerogás

Conclusão
gráfica
de

Oyama e Endoh

Fatores de Ampliação de escala

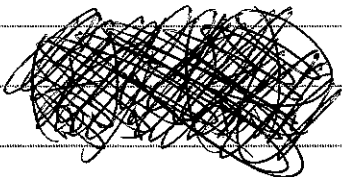
Em bioprocessos industriais muitas vezes se faz

(20)

↑
apêndice

necessária a ampliação de escala, seja de escala de bancada para escala piloto ou de uma escala piloto para a escala industrial. Para tal se faz necessária a adoção de alguns critérios de extrapolação de escala. Dentre eles pode-se citar:

A) SIMILARIDADE GEOMÉTRICA: É FREQUENTEMENTE UTILIZADA SEMPRE QUE É POSSÍVEL. RELACIONA AS DIMENSÕES GEOMÉTRICAS ENTRE DUAS ESCALAS DISTINTAS

Ex: 
$$\frac{(V/D_i)_1}{(V/D_i)_2} = \frac{(V)_1}{(V)_2}$$

B) VAZÃO SOBRE VOLUME (F/V)

$$(F/V)_1 = (F/V)_2$$

C) TEMPO DE MISTURA (t_m) $\Rightarrow (t_m)_1 = (t_m)_2$

D) NÚMERO DE REYNOLDS (N_{Re}) $\Rightarrow (N_{Re})_1 = (N_{Re})_2$

E) COEFICIENTE VOLUMÉTRICO DE TRANSFERÊNCIA DE O_2 (K_{La}) $\Rightarrow (K_{La})_1 = (K_{La})_2$

F) CAPACIDADE DE BOMBAMENTO (P/V) $\Rightarrow (P/V)_1 = (P/V)_2$

G) VELOCIDADE PERIFÉRICA DO AGITADOR (v_p) $\Rightarrow (v_p)_1 = (v_p)_2$

FINAL DA QUESTÃO (3)

(21)

afirma