

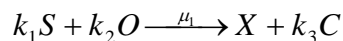
Modelação de Processos Biológicos

Ficha de Trabalho 1

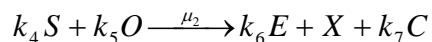
Exercício 1

Considere o processo de produção de um enzima com um microrganismo do género *Aspergillus* a partir de glucose. O fungo consome glucose e produz biomassa e enzima, de acordo com as equações seguintes. O microrganismo é cultivado em modo batch (descontínuo) ou em modo semi-contínuo com uma corrente de alimentação de glucose de 150 g/L.

Crescimento em glucose (S) com consumo de oxigénio (O) e produção de dióxido de carbono (C):



Produção de enzima (E) e biomassa (X) a partir da glucose (S):



1. Considere a cinética da reacção 1 dada por:

$$\mu_1 = \mu_{\max 1} \frac{S}{K_{S1} + S} = 0.3 \frac{S}{0.2 + S}$$

E para a reacção 2 por:

$$\mu_2 = \mu_{\max 2} \frac{S}{K_{S2} + S} = 0.1 \frac{S}{0.3 + S}$$

Para o modelo acima:

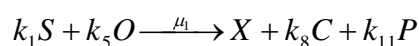
- Deduza o modelo dinâmico do processo em modo batch, para S, X, E e V.
- Deduza o modelo dinâmico do processo em modo fed-batch, para S, X, E e V.

Exercício 2

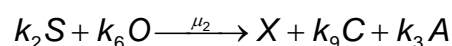
Considere o processo de produção de proteínas recombinadas com o microrganismo *Escherichia coli* (estirpe BL21).

Em condições aeróbias a bactéria consome glucose (S) e produz biomassa (X), proteína recombinada (P) e acetato (A), de acordo com as seguintes equações:

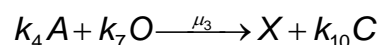
Crescimento oxidativo em glucose com produção:



Crescimento fermentativo em glucose:



Crescimento oxidativo em acetato:



- Deduz a partir das equações o modelo dinâmico do processo para X, S, A, P e V em modo descontínuo (*batch*).
- Implemente o modelo obtido na alinha a) em Python usando a rotina ode para a integração. Obtenha a variação de X, S, A, P e Volume (V) ao longo do tempo para 5 horas de fermentação. Considere valores iniciais de 4 g/L, 10 g/L, 0 g/L, 0 g/L e 3 L para X, S, A, P e V, respetivamente.
- Deduz o modelo dinâmico do processo para X, S, A, P e V em modo semi-contínuo (*fed-batch*), considerando que há adição de um caudal de entrada F_e de uma solução de glucose à concentração S_e .
- Implemente o modelo obtido para modo semi-contínuo em Python usando a mesma rotina ode para a integração. Obtenha a variação de X, S, A, P e Volume (V) ao longo do tempo para 24 horas de fermentação com um perfil de alimentação constante de 0.8 L/h. Considere valores iniciais de 4 g/L, 0 g/L, 0 g/L, 0 g/L e 5 L para X, S, A, P e V, respetivamente. Considere uma concentração de 450 g/L na solução de alimentação.
- Imagine agora que está a utilizar no laboratório uma nova estirpe de *E. coli* (estirpe JM109) que tem um comportamento ligeiramente diferente da inicial (BL21). Essa nova estirpe foi cultivada em modo *fed-batch* com um perfil de alimentação constante de 0.8 L/h e mediram-se os dados experimentais disponíveis no *e-learning*.

Compare graficamente os dados experimentais da nova estirpe com os previstos com o seu modelo (construído para a estirpe BL21).

Formule o problema de estimação dos parâmetros k_3 , μ_{max3} e K_{s3} para essa nova estirpe a partir dos dados experimentais de X e S fornecidos. Implemente o cálculo da Função Objetivo e resolva o problema com *Simulated Annealing*.

- f) Obtenha as sensibilidades ao longo do tempo das variáveis X e S aos parâmetros k_3 , μ_{max3} e K_{s3} .
- g) Derive o sistema em quimiostato, considerando o caudal de entrada F_e igual ao usado no modo semi-contínuo e assumindo, neste caso, que o volume é fixo e igual 6L. Determine o estado estacionário e a estabilidade do sistema no estado estacionário para as situações em que não há biomassa e em que o valor da biomassa é maior que 0.

Tips

- Considera o package scipy para a integração da rotina ode, nomeadamente o método scipy.integrate.ode com o integrante LSODA e o método BDF
- Considera o package matplotlib.pyplot para realizar os gráficos
- Considera o package scipy para resolver o problema com *Simulated Annealing*, nomeadamente o método scipy.optimize.basinhopping
- Considera o package sympy para operações algébricas, nomeadamente o método symbols para criar variáveis algébricas, o método diff para obter derivadas de expressões matemáticas e o método lambdify para transformar expressões matemáticas em funções com argumentos.
- Considera a função scipy.optimize.fsolve para obter os estados estacionários, o package numdifftools para calcular o jacobiano e as funções do numpy para obter o traço e o determinante.

Considere cinética de Monod para as 3 reações com (estirpe BL21):

	μ_{max} (h^{-1})	K_s (g/L)
Reação 1	0.2	0.1
Reação 2	0.5	0.1
Reação 3	0.1	0.6

Parâmetros k_s para a estirpe BL21

Parâmetro	Valor (g_{var}/g_x)
k ₁	5.164
k ₂	27.22
k ₃	12.90
k ₄	4.382
k ₅	2.074
k ₆	10.89
k ₇	4.098
k ₈	2.283
k ₉	17.01
k ₁₀	4.576
k ₁₁	12.0