Procesos biotecnológicos

Control de sistemas biológicos

Modelos de bioprocesos

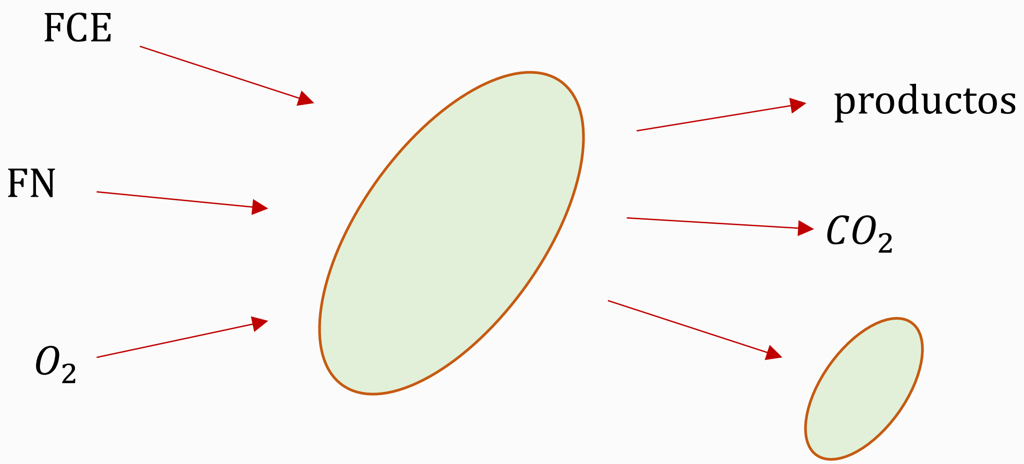
Balances de masa

Nociones preliminares

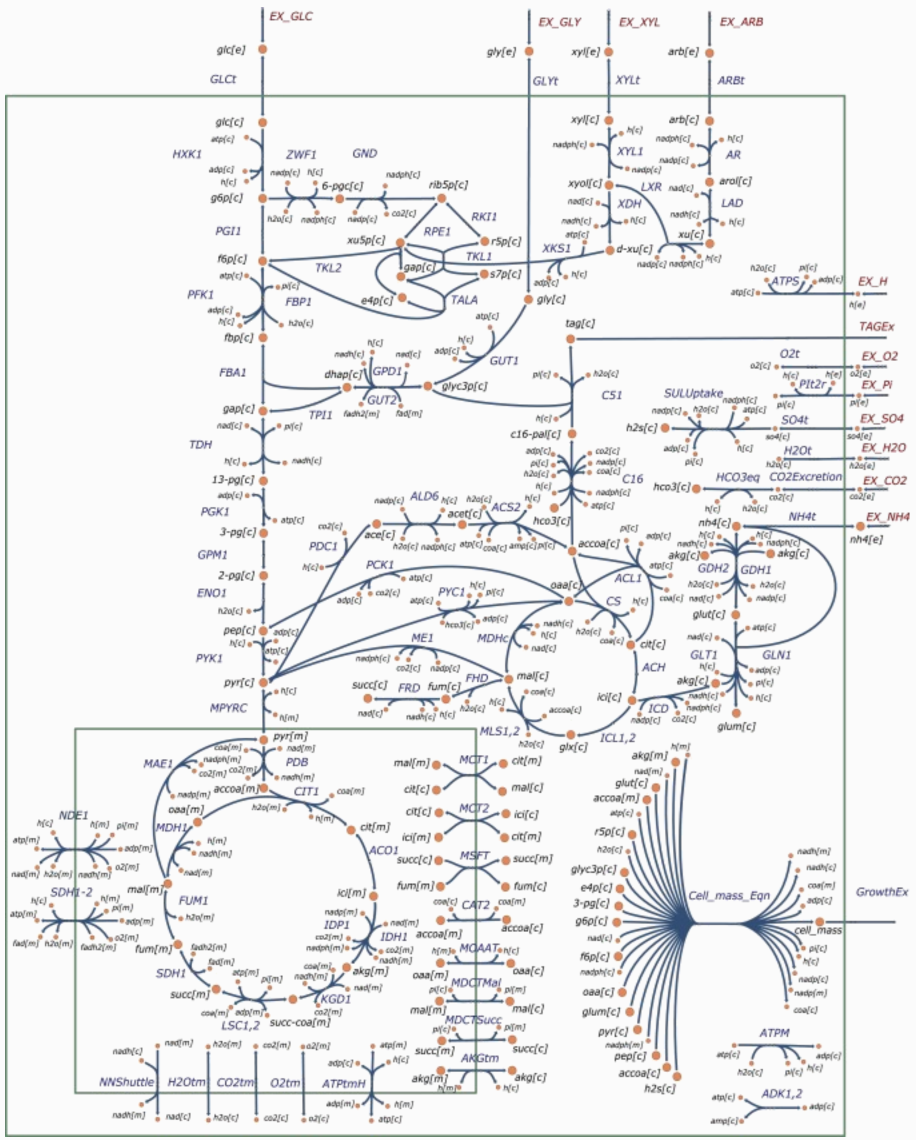
- Gran parte de los modelos biológicos dependen de leyes empíricas.
- Se intenta separar la parte más confiable basada en leyes físicas (balances de masa) de la parte más incierta y empírica (cinéticas).
- La estructura y complejidad del modelo está ligada a su objetivo:
    - Reproducir o explicar un determinado comportamiento.
    - Predecir la evolución del sistema.
    - Estimar variables o parámetros que no se pueden medir.
    - Actuar sobre el proceso para controlar alguna variable.
- Un gran limitante serán los datos disponibles.

Nociones preliminares

- Trabajaremos con ecuaciones diferenciales ordinarias.
- Modelo de caja negra:



- Existen otros tipos de modelos:



Esquema de la reacción

Representar la biorreacción desde un punto de vista macroscópico.

2 reactantes, 1 producto:

$$A + B \rightarrow C$$

No es estrictamente una ecuación química:

- Faltan coeficientes estequiométricos.
- No estamos considerando todos los compuestos intervinientes.

Es una forma de expresar las reacciones que dominan la dinámica del proceso.

Cada reacción tiene una tasa (de reacción) asociada.

Esquemas de reacción típicos

1. Crecimiento de microorganismos:

$$S_1 + S_2 + \cdots + S_p \rightarrow X$$

2. Crecimiento y síntesis de metabolitos secundarios (asociados al crecimiento):

$$S_1 + S_2 + \cdots + S_p \rightarrow X + P_1 + P_2 + \cdots + P_k$$

3. Síntesis de metabolitos primarios (no asociados al crecimiento):

$$S_1 + S_2 + \cdots + S_q \rightarrow P_1 + P_2 + \cdots + P_l$$

4. Muerte 💀:

$$X \rightarrow X_d$$

S_i son sustratos.

Ej: fuente de carbono, fuente de nitrógeno, oxígeno disuelto.

X es la biomasa (X_d la muerta).

P_j son productos.

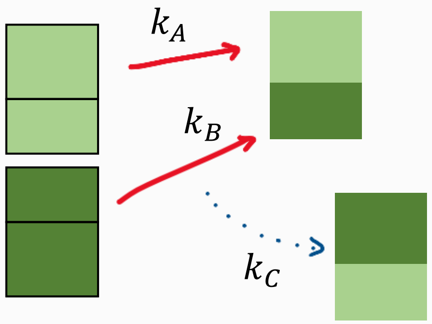
Ej: dióxido de carbono, etanol, metano.

Ej: lípidos, PHB.

Esquema de reacción

Para que la ecuación sea más completa debemos agregar la tasa de reacción y coeficientes estequiométricos:

$$k_A A + k_B B \xrightarrow{r} X + k_C C$$



- k_i son recíprocos de los rendimientos (*yields*), en principio constantes.
  - k_A y k_B de consumo. Cuántos A y cuantos B necesito para hacer un X:

$$k_A = \frac{\Delta A}{\Delta \mathrm{X}} \qquad k_B = \frac{\Delta B}{\Delta \mathrm{X}}$$

  - k_C de producción. Cuántos C se producen por cada X que genero:

$$k_C = \frac{\Delta C}{\Delta \mathrm{X}}$$

- En biotecnología es usual usar rendimientos expresados como $y_{X/A}$ o y $y_{X/B}$
- Son las inversas de lo "k":

$$y_{X/A} = \frac{\Delta X}{\Delta A}$$

Esquema de reacción

Para que la ecuación sea más completa debemos agregar la tasa de reacción y coeficientes estequiométricos:

$$k_A A + k_B B \xrightarrow{r} X + k_C C$$

- r es la tasa de reacción, en este caso la tasa de formación de biomasa o tasa de crecimiento (r_X).
    - Indica qué tan rápido sucede la reacción (g/h, g/Lh, mol/d, etc.)
    - Para cada compuesto podríamos definir una tasa (r_A, r_B, r_X, r_C).
    - Algunas son de consumo y otras de producción.
- Las tasas de consumo de A y B son:

$$r_A = k_A \cdot r_X = \frac{r_X}{y_{X/A}} \qquad r_B = k_B \cdot r_X = \frac{r_X}{y_{X/B}}$$

- La tasa de producción de C es:

$$r_C = k_C \cdot r_X = \frac{r_X}{y_{X/C}}$$

Ejemplo 1: Crecimiento simple

Crecimiento de un microorganismo en base a fuente de carbono:

$$k_S S \xrightarrow{r_x} X$$

X : microorganismo

S : fuente de carbono

r : tasa de crecimiento

Crecimiento de un microorganismo en base a fuente de carbono y nitrógeno:

$$k_S S + k_N N \xrightarrow{r_x} X$$

N : fuente de nitrógeno

Agregamos oxígeno disuelto y dióxido de carbono como producto:

$$k_S S + k_N N + k_C C \xrightarrow{r_x} X + k_D D$$

C : oxígeno disuelto

D : dióxido de carbono disuelto

Ejemplo 2: Crecimiento de levadura (óxido/fermentativo)

El crecimiento de *Saccharomyces cerevisiae* se caracteriza por 3 reacciones metabólicas:

1. Respiración en base a glucosa.
2. Fermentación en base a glucosa.
3. Respiración en base a etanol.

Esto se puede expresar con 3 reacciones y 5 componentes

$$S + C \xrightarrow{r_1} X + P$$

$$S \xrightarrow{r_2} X + P + E$$

$$E + C \xrightarrow{r_3} X + P$$

X : levaduras

S : glucosa

C : oxígeno disuelto

E : etanol

P : dióxido de carbono disuelto

r_1 : tasa de respiración en glucosa

r_2 : tasa de fermentación en glucosa

r_3 : tasa de respiración en etanol

Ejemplo 2: Crecimiento de levadura (óxido/fermentativo)

El crecimiento de *Saccharomyces cerevisiae* se caracteriza por 3 reacciones metabólicas:

1. Respiración en base a glucosa.
2. Fermentación en base a glucosa.
3. Respiración en base a etanol.

Esto se puede expresar con 3 reacciones y 5 componentes

$$k_{21}S + k_{41}C \xrightarrow{r_1} X + k_{51}P$$

$$k_{22}S \xrightarrow{r_2} X + k_{52}P + k_{32}E$$

$$k_{33}E + k_{43}C \xrightarrow{r_3} X + k_{53}P$$

X : levaduras

S : glucosa

C : oxígeno disuelto

E : etanol

P : dióxido de carbono disuelto

r_1 : tasa de respiración en glucosa

r_2 : tasa de fermentación en glucosa

r_3 : tasa de respiración en etanol

Ejemplo 2: Crecimiento de levadura (óxido/fermentativo)

El crecimiento de *Saccharomyces cerevisiae* se caracteriza por 3 reacciones metabólicas:

1. Respiración en base a glucosa.
2. Fermentación en base a glucosa.
3. Respiración en base a etanol.

Esto se puede expresar con 3 reacciones y 5 componentes

$$y_{sx1}S + y_{cx1}C \xrightarrow{r_1} X + y_{px1}P$$

$$y_{sx2}S \xrightarrow{r_2} X + y_{px2}P + y_{ex2}E$$

$$y_{ex3}E + y_{cx3}C \xrightarrow{r_3} X + y_{px3}P$$

X : levaduras

S : glucosa

C : oxígeno disuelto

E : etanol

P : dióxido de carbono disuelto

r_1 : tasa de respiración en glucosa

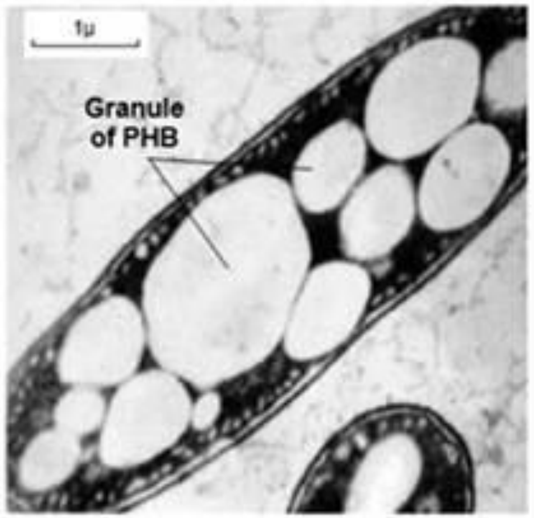
r_2 : tasa de fermentación en glucosa

r_3 : tasa de respiración en etanol

Ejemplo 3: Producción de PHB

Bacteria *Cupriavidus necator* (a.k.a. *Alcaligenes eutrophus*):

- Aeróbica.
- Puede almacenar polihidroxibutirato (PHB) intracelular.
- Polímero que sirve como reemplazo biodegradable de plásticos.



http://www.phbottle.eu

Ejemplo 3: Producción de PHB

1. Aeróbico. FCE y FN son sustratos limitantes (fructosa y amonio).
2. Tiene 2 rutas metabólicas para la generación de PHB por degradación de la FCE:
   1. Asociada al crecimiento (rendimiento bajo).
   2. Catalizada por enzimas (no asociada a crecimiento) e inhibida por nitrógeno.
3. Ambas rutas producen CO_2

$$S + N + C \xrightarrow{r_1} X + P + D$$

$$S + C + X \xrightarrow{r_2} X + P + D$$

X : bacterias

S : fructosa

N : amonio

C : oxígeno disuelto

P : PHB

D : dióxido de carbono disuelto

r_1 : tasa de crecimiento/ p.a.c.

r_2 : tasa de p.n.a.c.

Ejemplo 3: Producción de PHB

1. Aeróbico. FCE y FN son sustratos limitantes (fructosa y amonio).
2. Tiene 2 rutas metabólicas para la generación de PHB por degradación de la FCE:
   1. Asociada al crecimiento (rendimiento bajo).
   2. Catalizada por enzimas (no asociada a crecimiento) e inhibida por nitrógeno.
3. Ambas rutas producen CO_2

$$k_{S1}S + k_N N + k_{C1}C \xrightarrow{r_1} X + k_{P1}P + k_{D1}D$$

$$k_{S2}S + k_{C2}C + X \xrightarrow{r_2} X + k_{P2}P + k_{D2}D$$

X : bacterias

S : fructosa

N : amonio

C : oxígeno disuelto

P : PHB

D : dióxido de carbono disuelto

r_1 : tasa de crecimiento/ p.a.c.

r_2 : tasa de p.n.a.c.

Ejemplo 3: Producción de PHB

1. Aeróbico. FCE y FN son sustratos limitantes (fructosa y amonio).
2. Tiene 2 rutas metabólicas para la generación de PHB por degradación de la FCE:
    1. Asociada al crecimiento (rendimiento bajo).
    2. Catalizada por enzimas (no asociada a crecimiento) e inhibida por nitrógeno.
3. Ambas rutas producen CO_2

$$y_{sx1}S + y_{nx}N + y_{o_2x}C \xrightarrow{r_1} X + y_{px1}P + y_{dx1}D$$

$$y_{sx2}S + y_{o_2x2}C + X \xrightarrow{r_2} X + y_{px2}P + y_{dx2}D$$

X : bacterias

S : fructosa

N : amonio

C : oxígeno disuelto

P : PHB

D : dióxido de carbono disuelto

r_1 : tasa de crecimiento/ p.a.c.

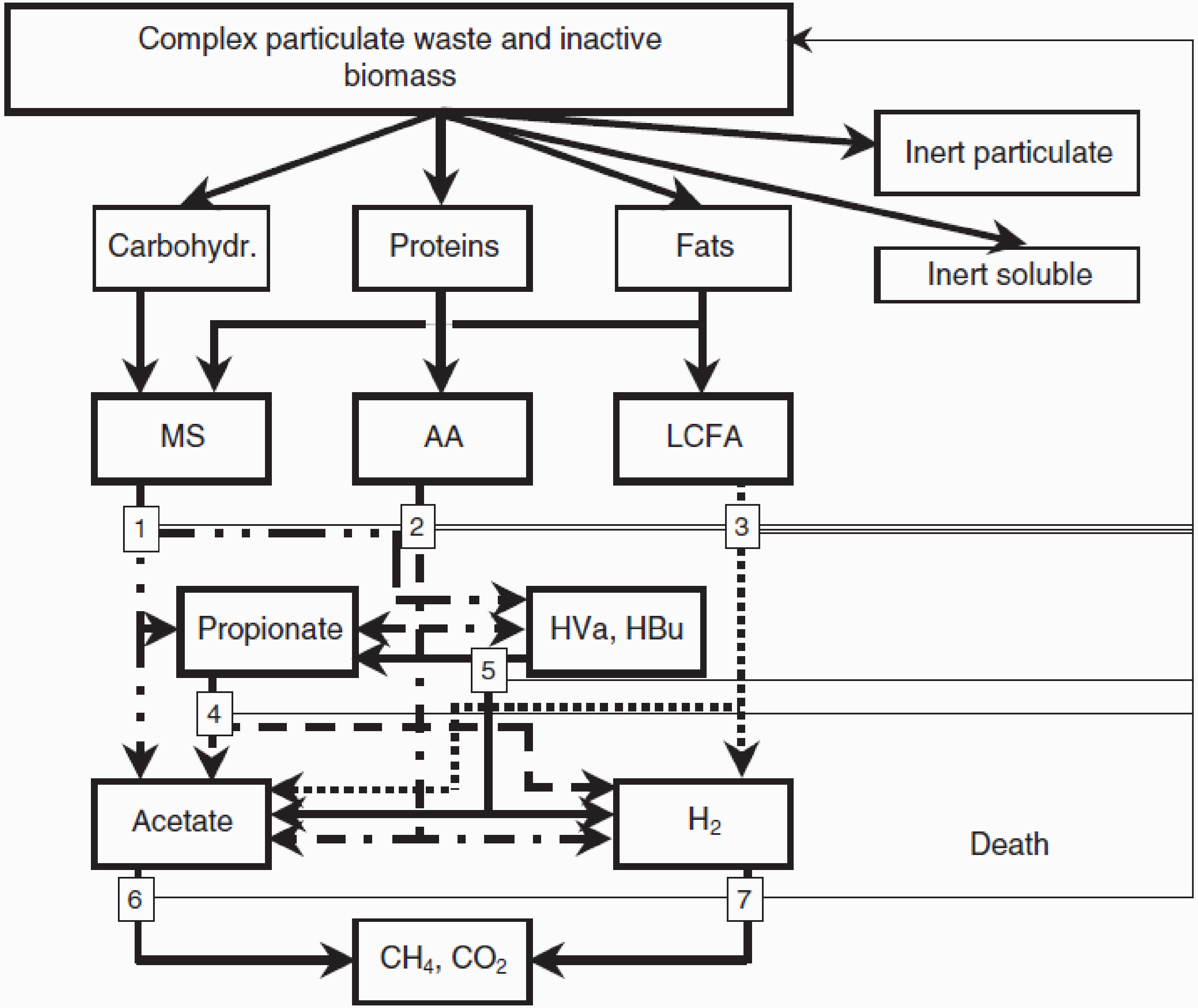
r_2 : tasa de p.n.a.c.

Ejemplo 4: Digestión anaeróbica

Proceso de tratamiento biológico de residuos orgánicos para producción de biogás entre otras cosas (metano).

Proceso muy complejo, los sustratos provienen de residuos, coexisten muchos grupos de bacterias.

Modelo más completo (orientado a simulación) involucra 7 grupos bacteriales, 17 compuestos solubles y 19 reacciones.



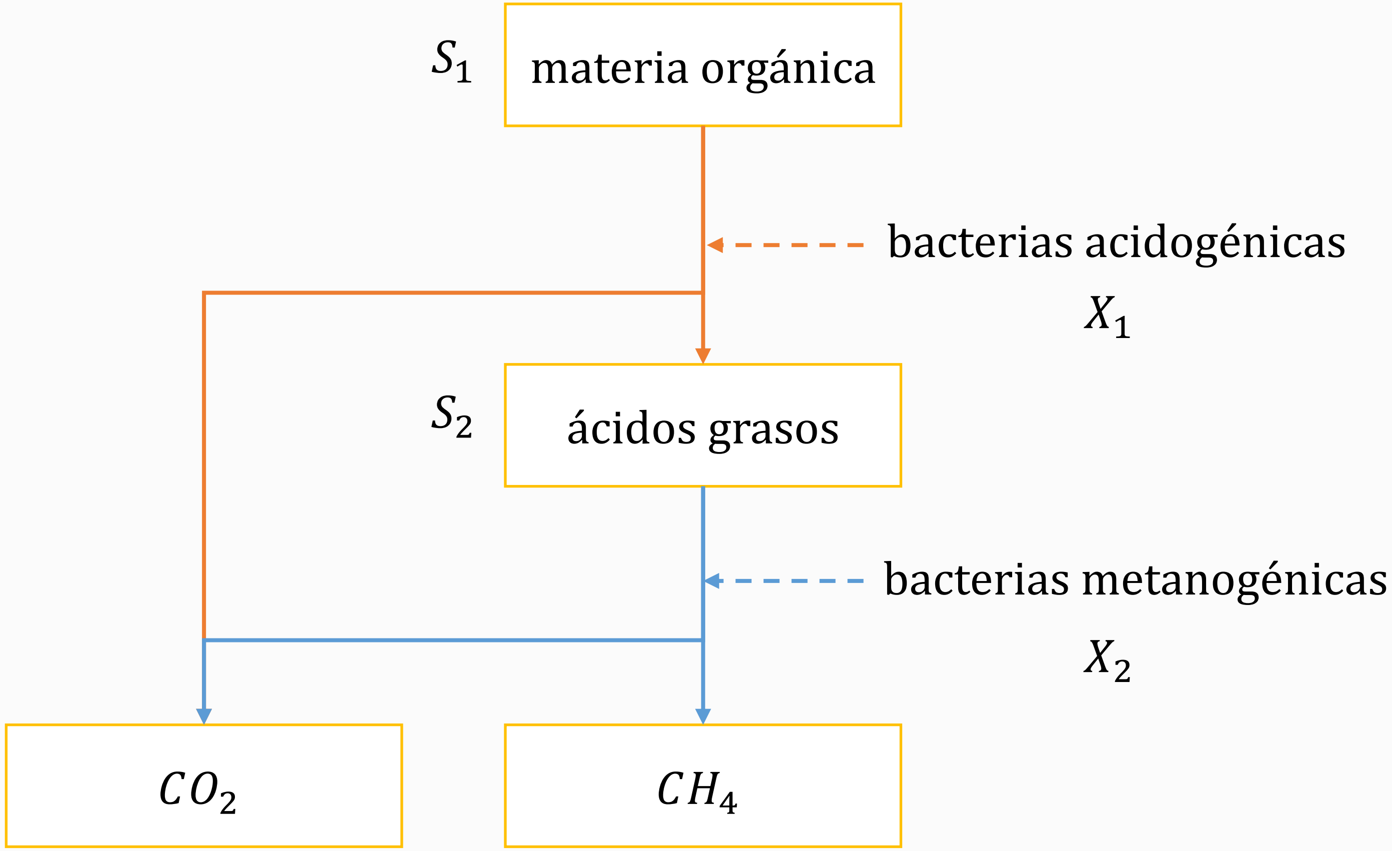
Ejemplo 4: Digestión anaeróbica

En control, muchas veces nos interesa usar modelos reducidos. Se pierde fidelidad, pero se gana en facilidad de análisis y diseño.

Modelo reducido (orientado a control y estimación) involucra 2 grupos bacteriales, 4 compuestos solubles y 2 reacciones.

$$k_1 S_1 \xrightarrow{r_1} X_1 + k_2 S_2 + k_4 CO_2$$

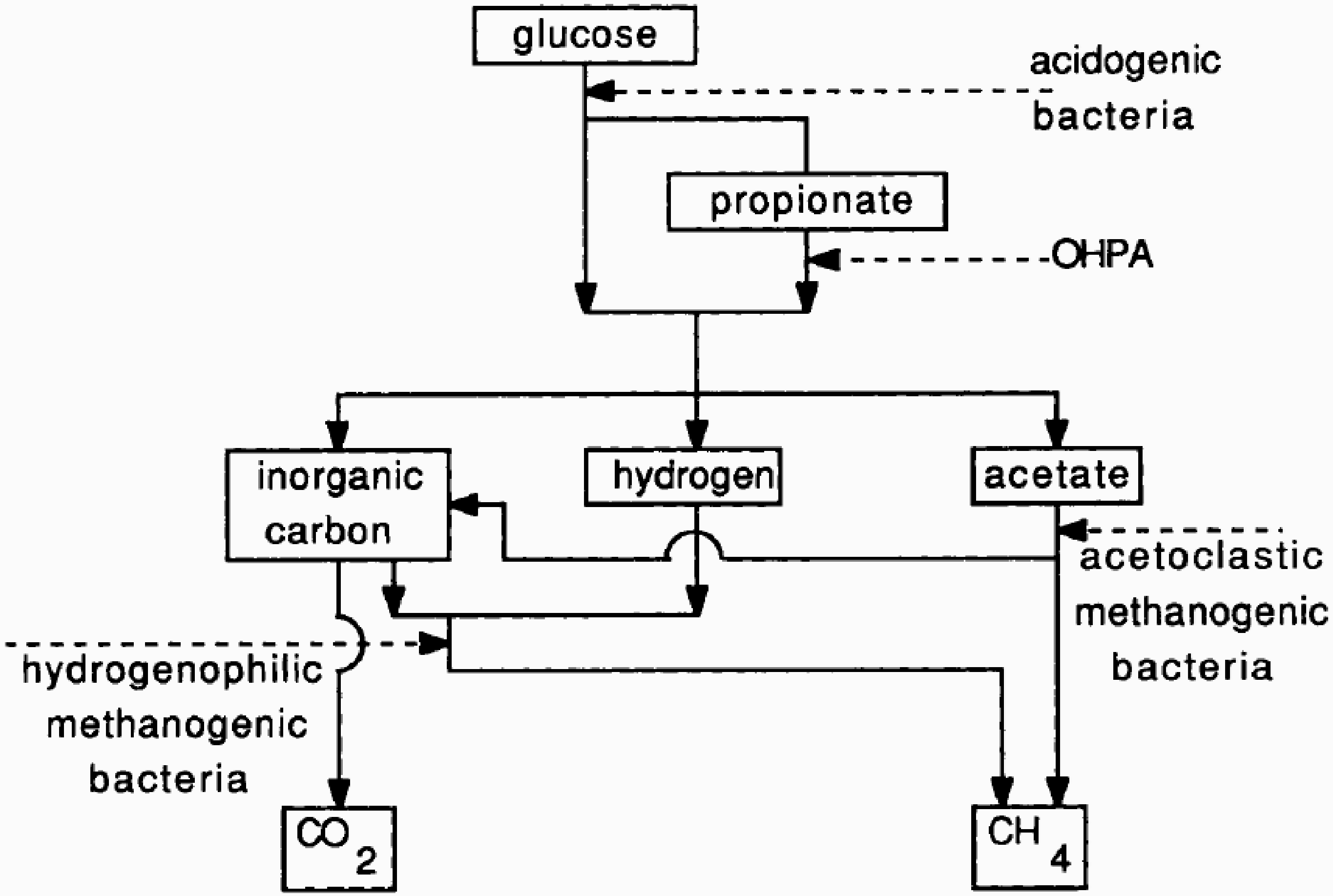
$$k_3 S_2 \xrightarrow{r_2} X_2 + k_5 CO_2 + k_6 CH_4$$



Ejemplo 4: Digestión anaeróbica

En control, muchas veces nos interesa usar modelos reducidos. Se pierde fidelidad, pero se gana en facilidad de análisis y diseño.

Modelo reducido (orientado a control y estimación) involucra 4 grupos bacteriales, 10 compuestos solubles y 4 reacciones.



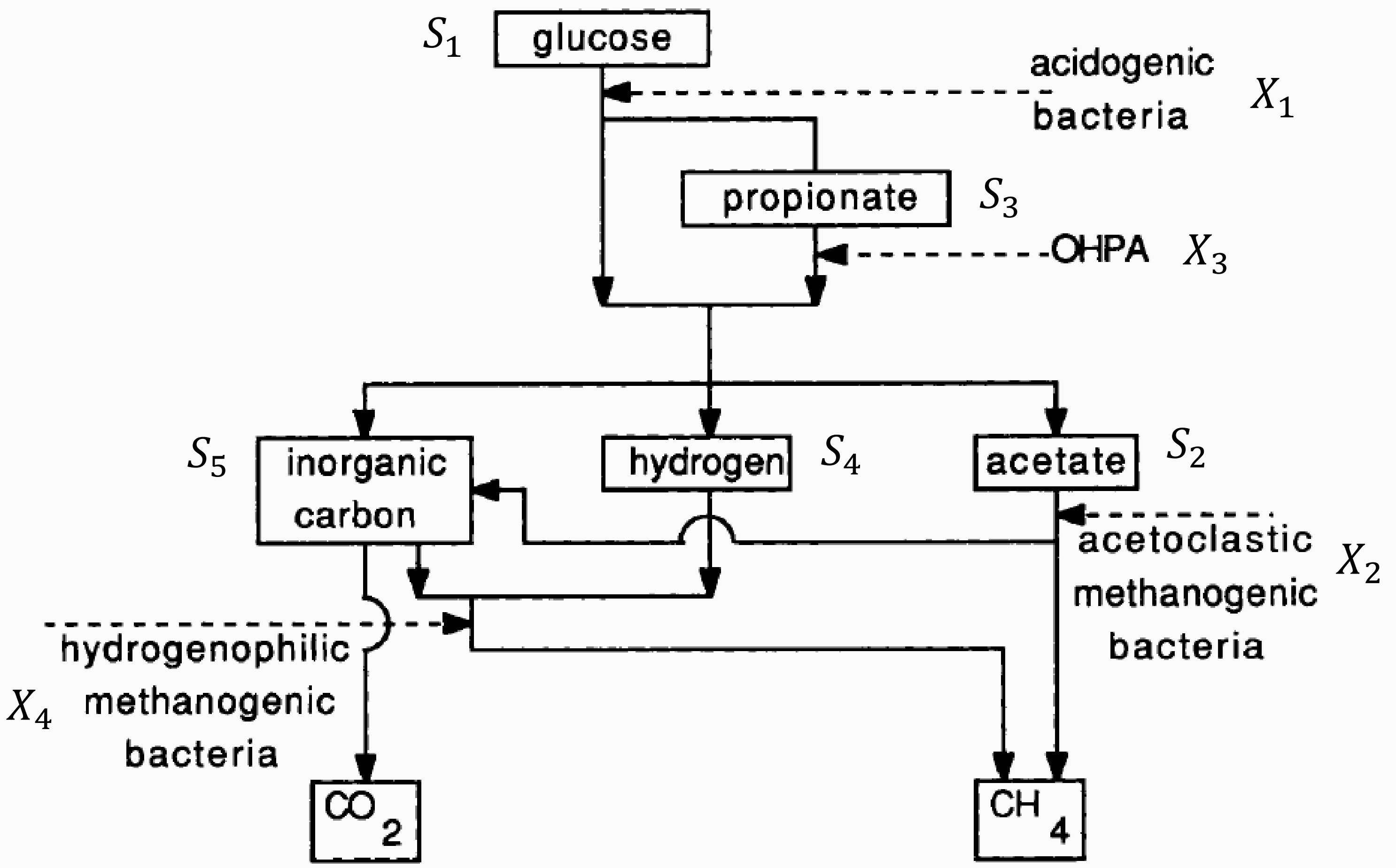
Ejemplo 4: Digestión anaeróbica

$$S_1 \xrightarrow{r_1} X_1 + S_2 + S_3 + S_4 + S_5$$

$$S_2 \xrightarrow{r_2} X_2 + S_5 + P_1$$

$$S_3 \xrightarrow{r_3} X_3 + S_2 + S_4 + S_5$$

$$S_4 + S_5 \xrightarrow{r_4} X_4 + P_1$$



Sistemas de balance de masa

Preliminarmente, consideremos un sistema definido por un “volumen”.

Cada variable de estado (x_i) será una cantidad de un material (i) dentro del volumen (masa, concentración, cantidad de moléculas, etc.).

Cada ecuación en variable es estados es:

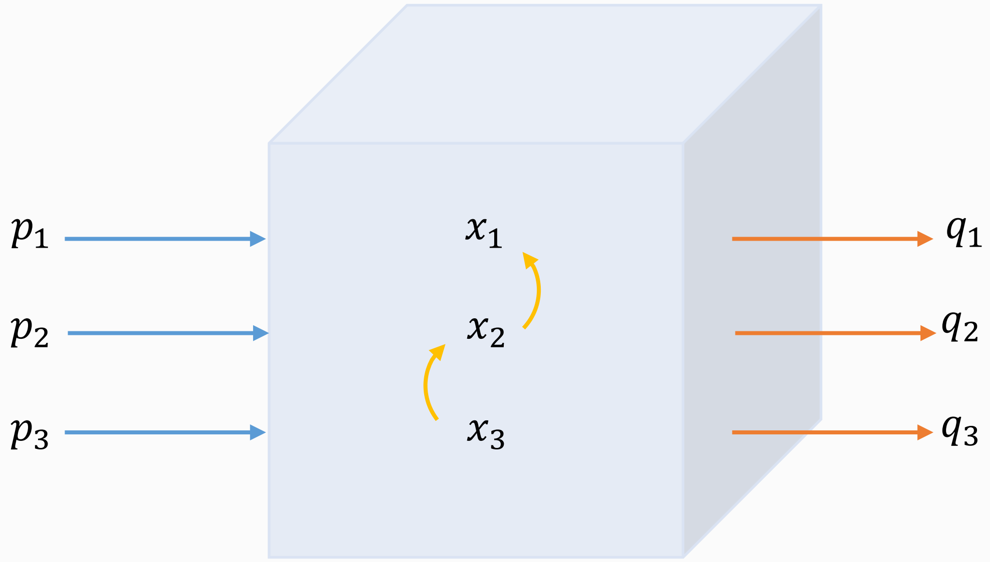
$$\dot{x}_i = r_i - q_i + p_i$$

(cantidad/tiempo)

p_i es el flujo de entrada del material x_i

q_i es el flujo de salida del material x_i

r_i es la tasa de transformación interna del material x_i

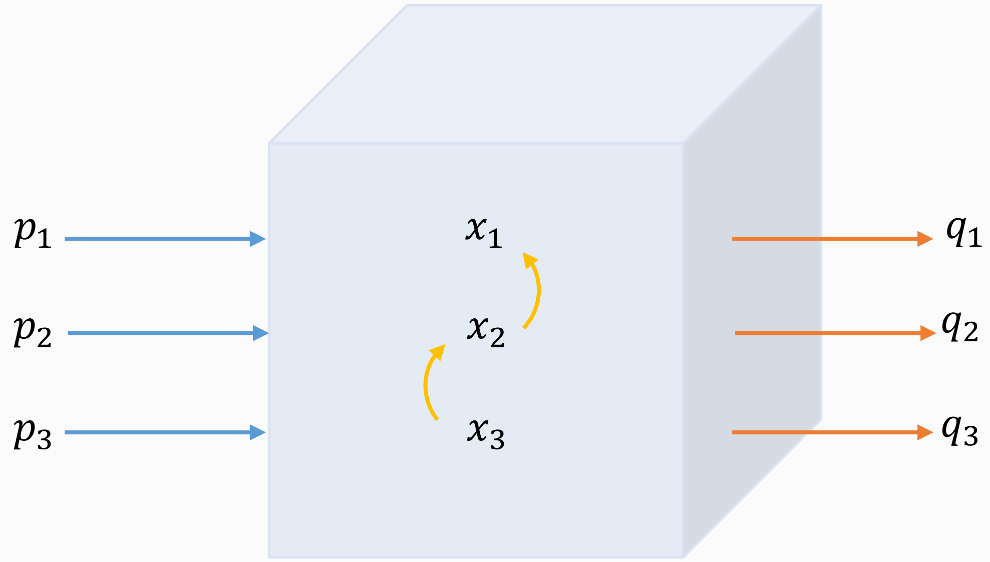


“Lo que entra, menos lo que sale, más/menos lo que se transforma”

Sistemas de balance de masa

Cada ecuación en variable es estados es:

$$\dot{x}_i = r_i - q_i + p_i$$



p_i, q_i y r_i pueden ser funciones de las variables de estado $x_1, x_2, \dots, x_n$ y de las acciones de control $u_1, u_2, \dots, u_m$.

De forma vectorial el modelo es:

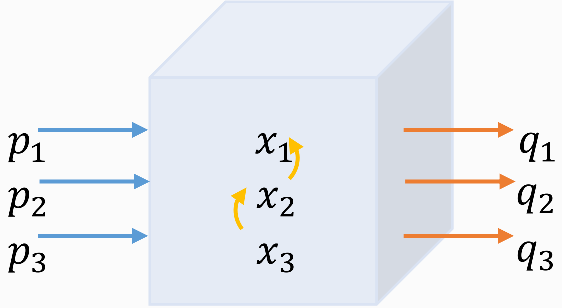
$$\dot{x} = r(x,u) - q(x,u) + p(x,u)$$

Sistemas de balance de masa

$$\dot{x} = r(x,u) - q(x,u) + p(x,u)$$

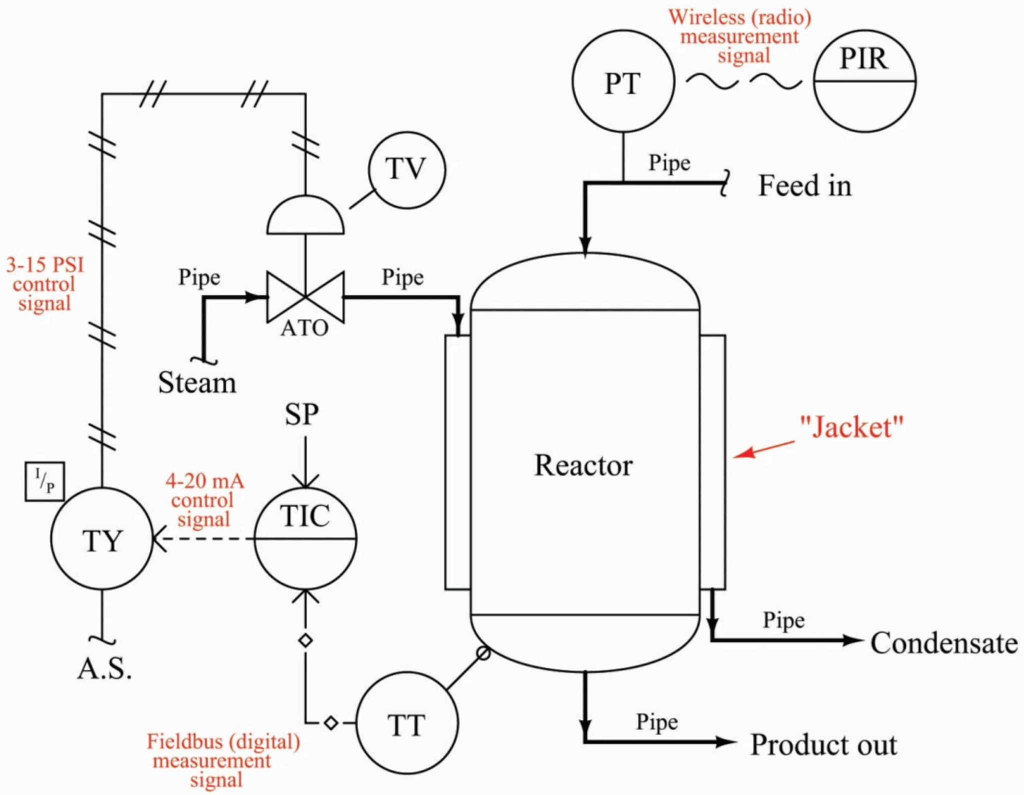
Ejemplo:

- Sistema: fase líquida de un biorreactor.
- Estados (x): masa de levaduras, glucosa y dióxido de carbono.
- Entradas (p): flujo (másico) de alimentación de glucosa.
- Salidas (q): CO_2 que pasa a fase gaseosa.
- Transformación interna (r): glucosa a biomasa, glucosas a CO_2.



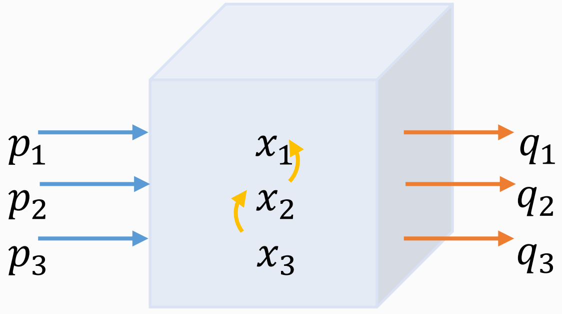
Sistemas de balance de masa

$$\dot{x} = r(x,u) - q(x,u) + p(x,u)$$



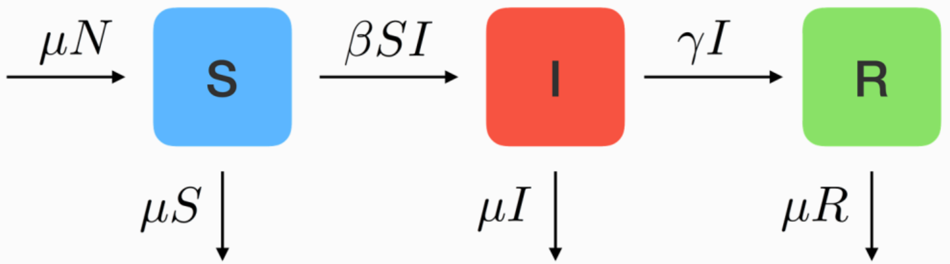
Ejemplo:

- Sistema: reactor químico batch.
- Estados (x): concentración de reactantes y producto.
- Entradas (p): temperatura, entrada de reactantes.
- Salidas (q): ninguna.
- Transformación interna (r): reactantes a producto.



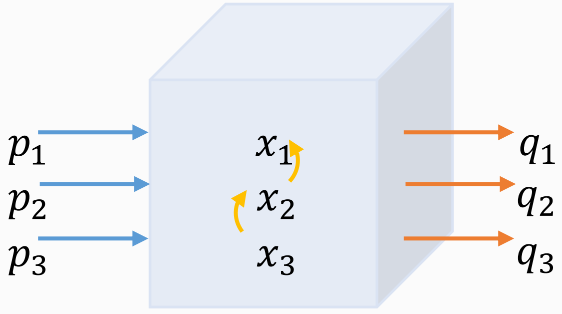
Sistemas de balance de masa

$$\dot{x} = r(x,u) - q(x,u) + p(x,u)$$



Ejemplo:

- Sistema: ciudad.
- Estados (x): cantidad de personas no infectadas, infectadas y recuperadas de COVID-19.
- Entradas (p): inmigración y natalidad diaria.
- Salidas (q): emigración y mortalidad diaria.
- Transformación interna (r): infecciones y recuperaciones diarias.



Propiedades de sistemas de balance de masa

<u>**Positividad:**</u>

$$x_i(t) \in \mathbb{R}_+$$

No puede haber masas negativas, por lo que las variables de estado tienen que ser no negativas para todo t.

De esto se desprende que:

$$x_i = 0 \implies \dot{x}_i \geq 0$$

Independientemente de los valores de los x_j y u_k

Condiciones:

1. Los flujos de entrada y salida son no negativos

$$\left.\begin{matrix} p(x,u) \\ q(x,u) \end{matrix}\right\} : \mathbb{R}_+^n \times \mathbb{R}^m \longrightarrow \mathbb{R}_+^n$$

2. No puede haber flujo de salida si no queda material

$$x_i = 0 \implies q_i(x,u) = 0$$

3. Las tasas de transformación

   $r_i(x,u): \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m \longrightarrow \mathbb{R}$

   pueden ser positivas o negativas, pero deben ser positivas si no queda material

$$x_i = 0 \implies r_i(x,u) \geq 0$$

Propiedades de sistemas de balance de masa

<u>Conservación de masa:</u>

Asumiendo que todas las cantidades están expresadas en unidades normalizadas, la masa total contenida por el sistema es:

$$M = \sum_i x_i$$

Si el sistema es cerrado (p=q=0):

$$\dot{M} = \sum_i r_i(x, u)$$

Como la masa del sistema se debe conservar ($\dot{M} = 0$), por lo que las tasas de transformación satisfacen:

$$\sum_i r_i(x, u) = 0$$

Intermedio: modos de operación de biorreactores

Batch o por lotes:

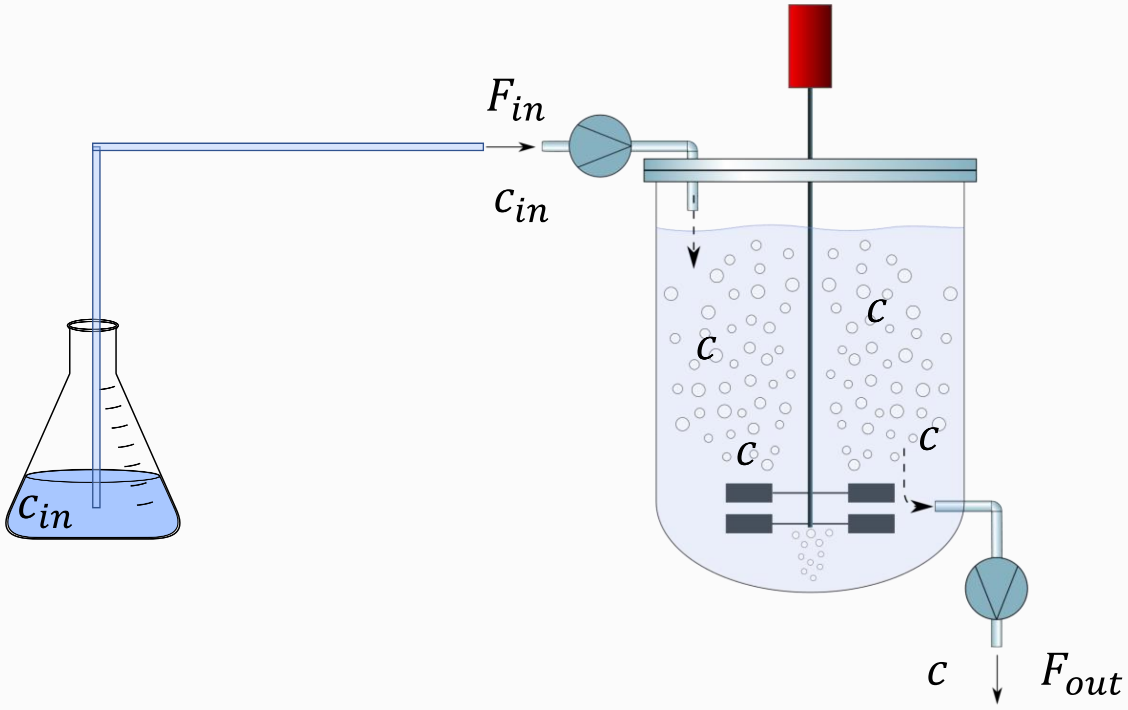
$F_{in} = F_{out} = 0 \qquad V = cte$

Fed-Batch o semi-continuo:

$F_{in} \neq 0 \qquad F_{out} = 0 \qquad V \uparrow$

Continuo:

$F_{in} = F_{out} \neq 0 \qquad V = cte$



Intermedio: modos de operación de biorreactores

	Facilidad de operar	Equipamiento necesario	Productividad	Otros
Batch $F_{in} = F_{out} = 0$ $V = cte$	⭐⭐⭐⭐⭐	⭐⭐⭐⭐⭐	⭐⭐⭐	• Se complica si hay inhibición • Se puede hacer secuencial • No hay control
Fed-Batch $F_{in} \neq 0 \quad F_{out} = 0$ $V \uparrow$	⭐	⭐⭐⭐	⭐⭐⭐⭐⭐	• Hay control • Mayor aprovechamiento de sustratos • Alta densidad celular
Continuo $F_{in} = F_{out} \neq 0$ $V = cte$	⭐⭐⭐	⭐⭐	⭐⭐	• Hay control • Pto. Operación cte. (metabolismo) • Riesgo de contaminación • Requiere línea continua (up, down)

Balance de masa en biorreactores

$$\dot{x} = r(x,u) - q(x,u) + p(x,u)$$

Sea C la masa de un determinado compuesto en la fase líquida (ej: en gramos) y sea c su concentración tal que:

$$C = c \cdot V \qquad [g] = \left[\frac{g}{l}\right] \cdot [l]$$

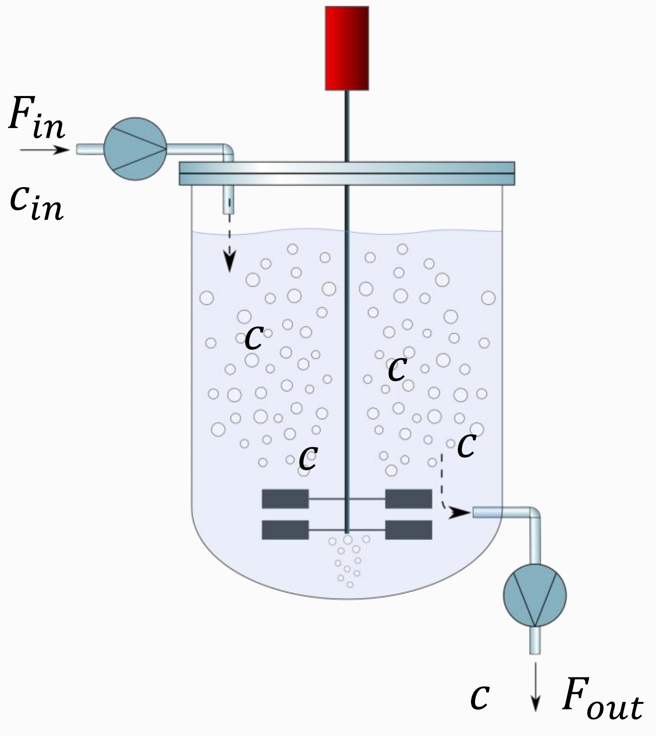
Luego,

$$\dot{C} = \pm \text{ tasa consumo/producción} - \text{flujo salida} + \text{flujo entrada} \qquad \left[\frac{g}{h}\right]$$

$$tasa\ \ consumo/producción = r_c \cdot V \qquad \left[\frac{g}{l \cdot h}\right] \cdot [l]$$

$$flujo\ entrada = F_{in} \cdot c_{in} \qquad \left[\frac{l}{h}\right] \cdot \left[\frac{g}{l}\right]$$

$$flujo\ salida = F_{out} \cdot c$$



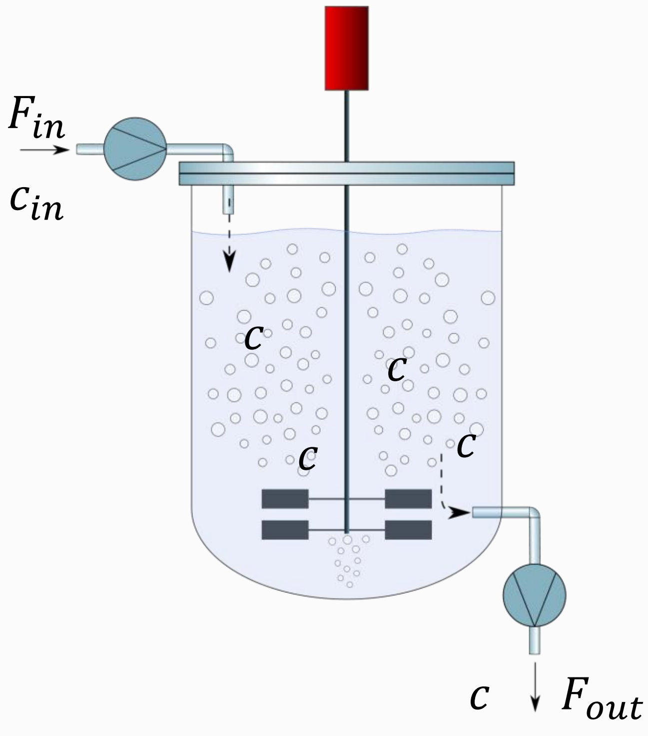
$$\dot{C} = F_{in}\, c_{in} - F_{out} c \pm r_c V$$

r_c es función de todos los reactivos de la reacción

Balance de masa en biorreactores

$$\dot{x} = r(x,u) - q(x,u) + p(x,u)$$

$$\dot{C} \ = F_{in}\, c_{in} - \ F_{out} c \pm r_c V$$



Expresando todo como concentraciones

$$\frac{\partial(c \cdot V)}{\partial t} = \dot{c}\, V + c\, \dot{V} \ = \pm r_c V - \ F_{out}\, c + F_{in}\, c_{in}$$

$$\dot{c} \ = \pm r_c - \frac{F_{out}}{V} c + \frac{F_{in}}{V}\, c_{in} - c\, \frac{\dot{V}}{V} \qquad \left[\frac{g}{l \cdot h}\right]$$

Teniendo en cuenta que $\dot{V} \ = F_{in} - F_{out}$

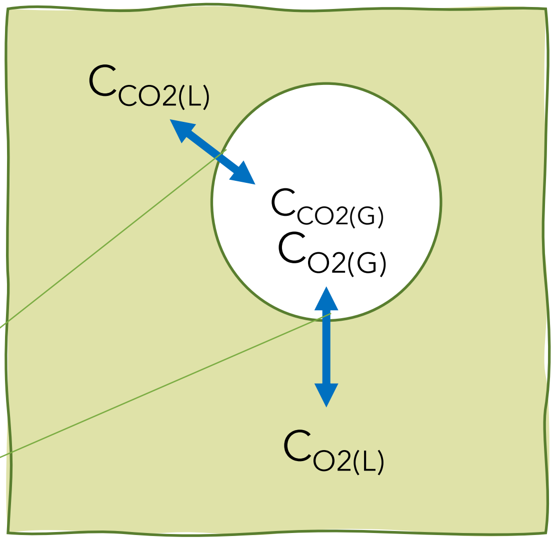
$$\dot{c} \ = \pm r_c + \frac{F_{in}}{V}\, (c_{in} - c)$$

Normalmente se define como la tasa de dilución a $D = \frac{F_{in}}{V}$

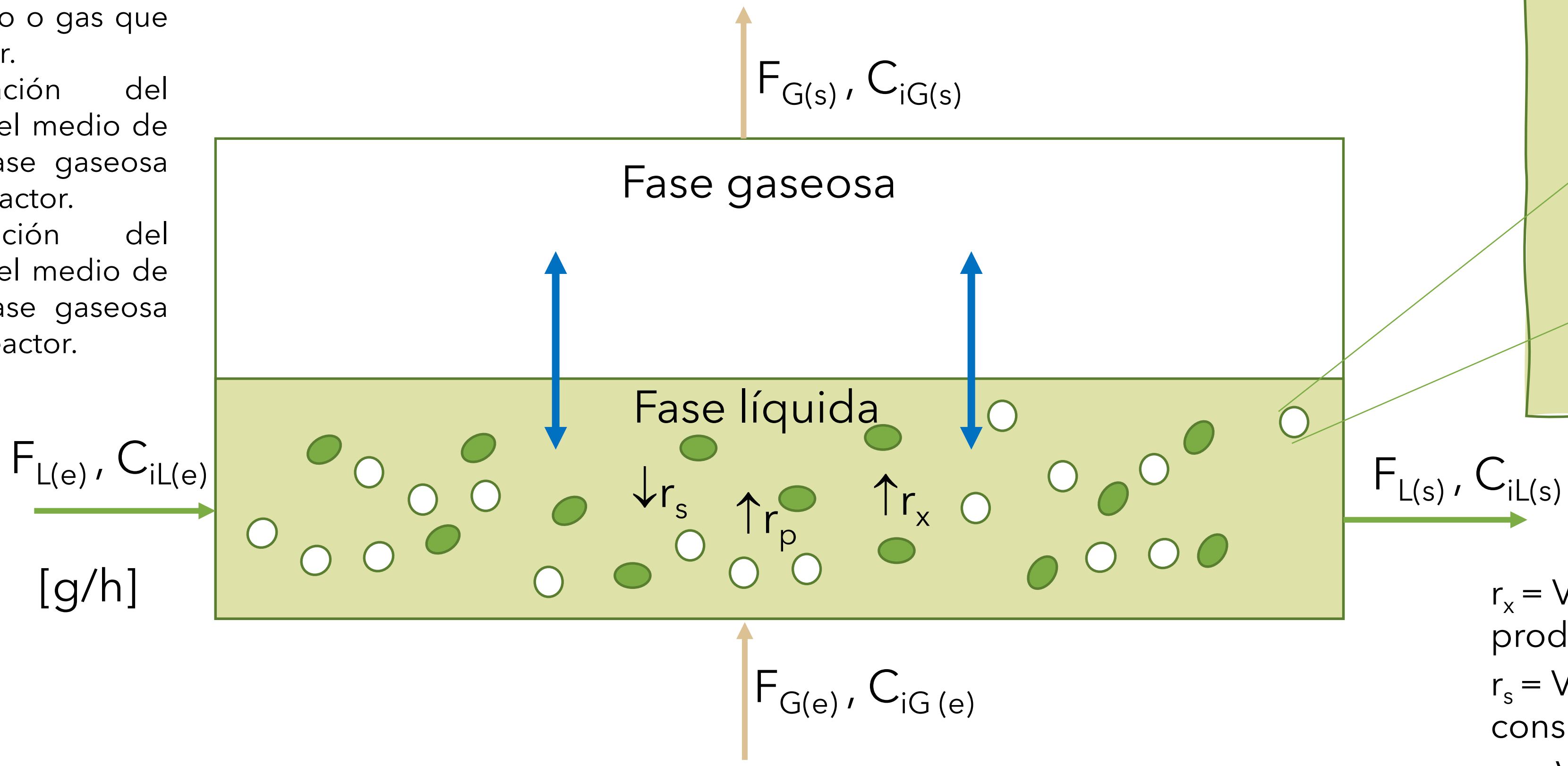
$$\boxed{\dot{c} \ = \pm r_c + D\, (c_{in} - c)}$$

Balance de masa

Transferencia GL



- $F_{(e)}$: flujo de líquido o gas que ingresa al biorreactor.
- $F_{(s)}$: flujo de líquido o gas que sale del biorreactor.
- $C_{i(e)}$: concentración del componente i en el medio de cultivo o en la fase gaseosa que entra al biorreactor.
- $C_{i(s)}$: concentración del componente i en el medio de cultivo o en la fase gaseosa que sale del biorreactor.



r_x = Velocidad volumétrica de producción de biomasa (g/lh)

r_s = Velocidad volumétrica de consumo de sustratos (g/lh)

r_p = Velocidad volumétrica de producción de productos (g/lh)

Balance de masa en biorreactores

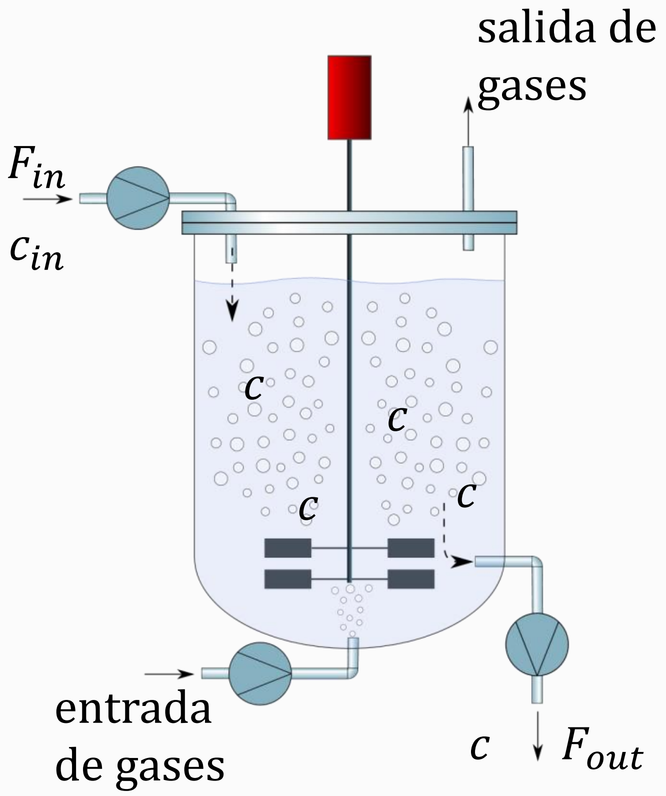
$$\dot{x} = r(x,u) - q(x,u) + p(x,u)$$

Algunas sustancias pueden pasar de una fase a otra (líquida a gaseosa o gaseosa a líquida).

Por ahora consideraremos términos:

- F para el intercambio gaseoso a líquido (sustratos).
- Q para el intercambio líquido a gaseoso (productos).

$$\boxed{\dot{c} \;= \pm r_c + D\,(c_{in} - c) + F - Q}$$



Ejemplo 1: Crecimiento simple

$$\boxed{\dot{c} \; = \pm r_c + D\,(c_{in} - c) + F - Q}$$

Recordar que:

$$x = \frac{X}{V} \qquad s = \frac{S}{V} \qquad n = \frac{N}{V}$$

$$k_s S + k_n N \xrightarrow{r_x} X$$

$$\begin{aligned} \dot{x} \; &= r_x - Dx \\ \dot{s} \; &= -r_s + D\,(s_{in} - s) \\ \dot{n} \; &= -r_n + D\,(n_{in} - n) \end{aligned}$$

Como:

$$k_s = \frac{r_s}{r_x} \qquad k_n = \frac{r_n}{r_x}$$

$$\begin{aligned} \dot{x} \; &= r_x - Dx \\ \dot{s} \; &= -k_s r_x + D\,(s_{in} - s) \\ \dot{n} \; &= -k_n r_x + D\,(n_{in} - n) \end{aligned}$$



Ejemplo 1: Crecimiento simple

$$\boxed{\dot{c} \;= \pm r_c + D\,(c_{in} - c) + F - Q}$$

Recordar que:

$$x = \frac{X}{V} \qquad s = \frac{S}{V} \qquad n = \frac{N}{V}$$

$$k_s S + k_n N \xrightarrow{r_x} X$$

$$\dot{x} \;= r_x - Dx$$
$$\dot{s} \;= -r_s + D\,(s_{in} - s)$$
$$\dot{n} \;= -r_n + D\,(n_{in} - n)$$

Como:

$$y_{xs} = \frac{r_x}{r_s}$$
$$y_{xn} = \frac{r_x}{r_n}$$

$$\dot{x} \;= r_x - Dx$$
$$\dot{s} \;= -\frac{r_x}{y_{xs}} + D\,(s_{in} - s)$$
$$\dot{n} \;= -\frac{r_x}{y_{xn}} + D\,(n_{in} - n)$$



Ejemplo 1: Crecimiento simple

$$\boxed{\dot{c} \ = \pm r_c + D\ (c_{in} - c) + F - Q}$$

Recordar que:

$$x = \frac{X}{V} \qquad s = \frac{S}{V} \qquad n = \frac{N}{V}$$

$$k_s S + k_n N + k_c C \xrightarrow{r_x} X + k_p P$$

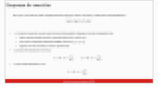
$$\begin{aligned}
\dot{x} \ &= r_x - Dx \\
\dot{s} \ &= -r_s + D\ (s_{in} - s) \\
\dot{n} \ &= -r_n + D\ (n_{in} - n) \\
\dot{p} \ &= r_p - Dp - CTR \\
\dot{c} \ &= -r_{O_2} + D\ (c_{in} - c) + OTR
\end{aligned}$$

En este caso:

$$k_s = \frac{r_s}{r_x} \qquad k_n = \frac{r_n}{r_x} \qquad k_p = \frac{r_p}{r_x} \qquad k_c = \frac{r_{O_2}}{r_x}$$

$$\begin{aligned}
\dot{x} \ &= r_x - Dx \\
\dot{s} \ &= -k_s r_x + D\ (s_{in} - s) \\
\dot{n} \ &= -k_n r_x + D\ (n_{in} - n) \\
\dot{p} \ &= k_p r_x - Dp - CTR \\
\dot{c} \ &= -k_c r_x + D\ (c_{in} - c) + OTR
\end{aligned}$$





Ejemplo 2: Crecimiento de levadura (óxido/fermentativo)

$$\boxed{\dot{c} = \pm r_c + D\,(c_{in} - c) + F - Q}$$

$$k_{21}S + k_{41}C \xrightarrow{r_{x1}} X + k_{51}P$$

$$k_{22}S \xrightarrow{r_{x2}} X + k_{52}P + k_{32}E$$

$$k_{33}E + k_{43}C \xrightarrow{r_{x3}} X + k_{53}P$$

$$
\begin{aligned}
\dot{x} &= r_x - Dx \\
\dot{s} &= -r_s + D\,(s_{in} - s) \\
\dot{e} &= r_e - De \\
\dot{p} &= r_p - Dp - CTR \\
\dot{c} &= -r_{O_2} + D\,(c_{in} - c) + OTR
\end{aligned}
$$

$$
\begin{aligned}
\dot{x} &= (r_{x1} + r_{x2} + r_{x3}) - Dx \\
\dot{s} &= -(k_{21}r_{x1} + k_{22}r_{x2}) + D\,(s_{in} - s) \\
\dot{e} &= (k_{32}r_{x2} - k_{33}r_{x3}) - De \\
\dot{p} &= (k_{51}r_{x1} + k_{52}r_{x2} + k_{53}r_{x3}) - Dp - CTR \\
\dot{c} &= -(k_{41}r_{x1} + k_{43}r_{x3}) + D\,(c_{in} - c) + OTR
\end{aligned}
$$

Notación vectorial

$$\dot{c} = \pm r_c + D\,(c_{in} - c) + F - Q$$

Vectorialmente esto se expresa:

$$\dot{\xi} = K\,r(\xi) + D\,(\xi_{in} - \xi) + F(\xi) - Q(\xi)$$

ξ $(n \times 1)$: estados (concentraciones)

r $(m \times 1)$: tasas de reacción

K $(n \times m)$: matriz de rendimientos

ξ_{in} $(n \times 1)$: concentraciones de alimentación

Q $(n \times 1)$: salidas/pérdida por transferencia de fase

F $(n \times 1)$: entradas/suministro por transferencia de fase

Ojo! Si es fed-batch hay que agregar la ecuación del volumen

Notación vectorial alternativa (la que vamos a usar!)

$$\dot{\xi} = K\,r(\xi) + D\,(\xi_{in} - \xi) + F(\xi) - Q(\xi)$$

Algunos autores expresan el modelo como:

$$\dot{\xi} = K\,r(\xi) - D\xi + F - Q(\xi)$$

F $(n \times 1)$: todas las entradas del sistema (líquidas y gaseosas)

El término F de la notación alternativa es equivalente a $D\xi_{in} + F$ de la primer notación.

Ejemplo:

$$F = \begin{bmatrix} 0 \\ \frac{F s_{in}}{V} \\ 0 \\ OTR \\ 0 \end{bmatrix}$$

Ejemplo 2: Crecimiento de levadura (óxido/fermentativo)

$$k_{21}S + k_{41}C \xrightarrow{r_{x1}} X + k_{51}P$$

$$k_{22}S \xrightarrow{r_{x2}} X + k_{52}P + k_{32}E$$

$$k_{33}E + k_{43}C \xrightarrow{r_{x3}} X + k_{53}P$$

Vectorialmente esto se expresa:

$$\dot{\xi} = K\, r(\xi) + D\,(\xi_{in} - \xi) + F(\xi) - Q(\xi)$$

$$\begin{aligned}
\dot{x} &= (r_{x1} + r_{x2} + r_{x3}) - Dx \\
\dot{s} &= -(k_{21}r_{x1} + k_{22}r_{x2}) + D\,(s_{in} - s) \\
\dot{e} &= (k_{32}r_{x2} - k_{33}r_{x3}) - De \\
\dot{c} &= -(k_{41}r_{x1} + k_{43}r_{x3}) + D\,(c_{in} - c) + OTR \\
\dot{p} &= (k_{51}r_{x1} + k_{52}r_{x2} + k_{53}r_{x3}) - Dp - CTR
\end{aligned}$$

$$\dot{\xi} = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 \\ -k_{21} & -k_{22} & 0 \\ 0 & k_{32} & -k_{33} \\ -k_{41} & 0 & -k_{43} \\ k_{51} & k_{52} & k_{53} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} r_{x1} \\ r_{x2} \\ r_{x3} \end{bmatrix} + D\left(\begin{bmatrix} 0 \\ s_{in} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} x \\ s \\ e \\ c \\ p \end{bmatrix} \right) + \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ OTR \\ 0 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ CTR \end{bmatrix}$$

$$\dot{\xi} = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 \\ -k_{21} & -k_{22} & 0 \\ 0 & k_{32} & -k_{33} \\ -k_{41} & 0 & -k_{43} \\ k_{51} & k_{52} & k_{53} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} r_{x1} \\ r_{x2} \\ r_{x3} \end{bmatrix} - D \begin{bmatrix} x \\ s \\ e \\ c \\ p \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ Ds_{in} \\ 0 \\ OTR \\ 0 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ CTR \end{bmatrix}$$

Ejemplo 3: Producción de PHB

$$k_{S1}S + k_N N + k_{C1}C \xrightarrow{r_x} X + k_{P1}P + k_{CO_2 1}CO_2$$
$$k_{S2}S + k_{C2}C \xrightarrow{r_p} P + k_{CO_2 2}CO_2$$

Vectorialmente esto se expresa:

$$\dot{\xi} = K\, r(\xi) + D\,(\xi_{in} - \xi) + F(\xi) - Q(\xi)$$

$$\begin{aligned}
\dot{x} &= r_x - Dx \\
\dot{s} &= -(k_{S1}r_x + k_{S2}r_p) + D\,(s_{in} - s) \\
\dot{n} &= -k_N r_x + D\,(n_{in} - n) \\
\dot{p} &= \left(k_{P1}r_x + k_{P2}r_p\right) - Dp
\end{aligned}$$

$$K = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ -k_{S1} & -k_{S2} \\ -k_N & 0 \\ k_{P1} & 1 \end{bmatrix} \qquad r = \begin{bmatrix} r_x \\ r_p \end{bmatrix} \qquad \xi_{in} = \begin{bmatrix} 0 \\ s_{in} \\ n_{in} \\ 0 \end{bmatrix} \qquad \xi = \begin{bmatrix} x \\ s \\ n \\ p \end{bmatrix}$$

$$F = Q = 0_{4\times 1}$$

Ejemplo 3: Producción de PHB

Si uso bombas independientes para S y N:

$$\dot{V} = F_{in}^{s} + F_{in}^{n} - F_{out}$$

Generalizando:

$$D = \frac{F_{in}^{s} + F_{in}^{n}}{V} = D_s + D_n$$

Vectorialmente esto se expresa:

$$\dot{\xi} = K\, r(\xi) + (\xi_{in} - \xi[1 \quad 1])D + F(\xi) - Q(\xi)$$

$$\begin{aligned}
\dot{x} &= r_x - Dx \\
\dot{s} &= -(k_{S1} r_x + k_{S2} r_p) + D_s s_{in} - Ds \\
\dot{n} &= -k_N r_x + D_n n_{in} - Dn \\
\dot{p} &= \left(k_{P1} r_x + k_{P2} r_p\right) - Dp
\end{aligned}$$

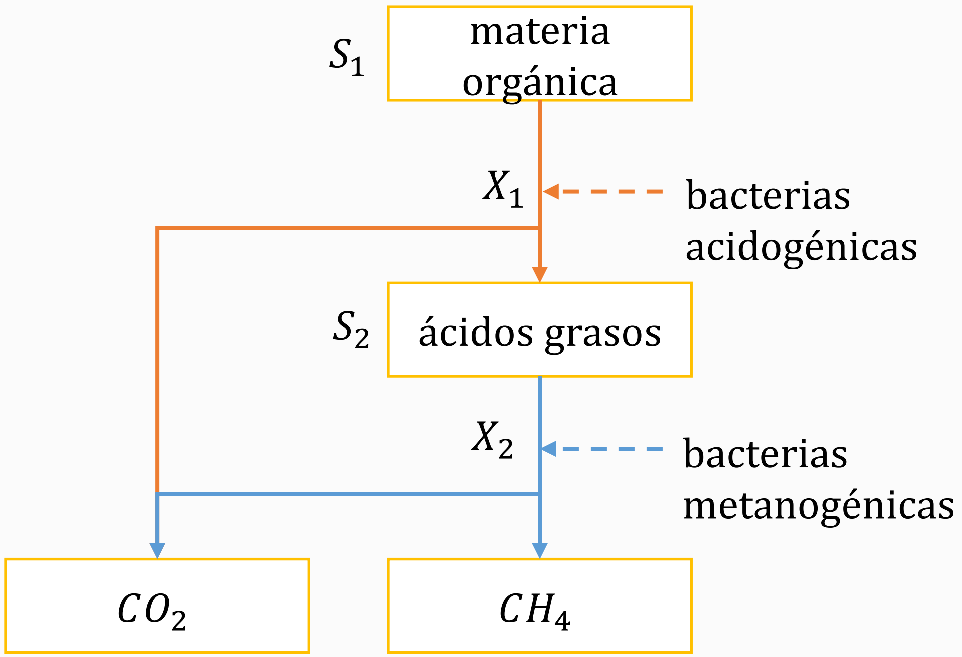
$$K = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ -k_{S1} & -k_{S2} \\ -k_N & 0 \\ k_{P1} & 1 \end{bmatrix} \qquad r = \begin{bmatrix} r_x \\ r_p \end{bmatrix} \qquad \xi_{in} = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ s_{in} & 0 \\ 0 & n_{in} \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \qquad \xi = \begin{bmatrix} x \\ s \\ n \\ p \end{bmatrix}$$

$$F = Q = 0_{4\times 1} \qquad D = \begin{bmatrix} D_s \\ D_n \end{bmatrix}$$

Ejemplo 4: Digestión anaeróbica

$$k_1 S_1 \xrightarrow{r_1} X_1 + k_2 S_2 + k_4 CO_2$$

$$k_3 S_2 \xrightarrow{r_2} X_2 + k_5 CO_2 + k_6 CH_4$$



$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= r_1 - D x_1 \\ \dot{x}_2 &= r_2 - D x_2 \\ \dot{s}_1 &= -k_1 r_1 + D(s_{1in} - s_1) \\ \dot{s}_2 &= k_2 r_1 - k_3 r_2 + D\,(s_{2in} - s_2) \end{aligned}$$

$$\dot{p} = k_6 r_2 - Q_{CH_4}$$