Procesos biotecnológicos

Control de sistemas biológicos

Repaso de modelos

Tasa de dilución $= F_{in}/V$

Concentración de c en entrada

Transferencia de gases a fase líquida

Transferencia de gases desde fase líquida

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

$$q_x = \mu = \mu_{max} \cdot \frac{n}{n + K_n} \cdot \frac{s}{K_s + s + \frac{s^2}{K_i}}$$

Concentración de microorganismos

Tasa específica de la reacción

rendimiento

Concentración de reactivo/producto c

$N \times 1$

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

$M \times 1$

$N \times M$

Sistemas de cultivo

Sistemas de cultivo

Batch o por lotes:

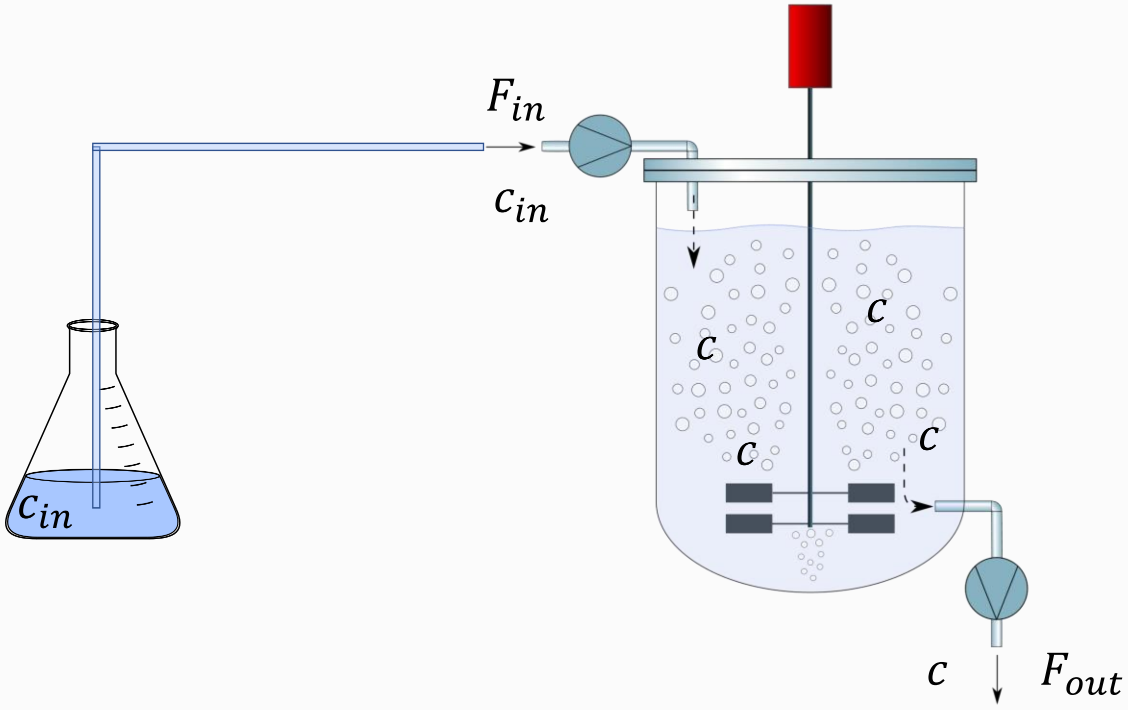
$F_{in} = F_{out} = 0 \qquad V = cte$

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)

Sistemas de cultivo

Ejemplo

$$k_S S \xrightarrow{\mu} X + k_P P$$

$$\dot{x} \ = \mu x - Dx$$

$$\dot{s} \ = -k_S \mu x + D\ (s_{in} - s)$$

$$\dot{p} \ = k_P \mu x - D\ p$$

$$\mu(s) = \mu_{max} \frac{s}{s + K_s}$$

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

$$K = \begin{bmatrix} 1 \\ -k_S \\ k_P \end{bmatrix} \quad r = \mu(s)x \quad F = \begin{bmatrix} 0 \\ D s_{in} \\ 0 \end{bmatrix} \quad \xi \ = \begin{bmatrix} x \\ s \\ p \end{bmatrix} \quad Q = 0_{3\times 1}$$

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

$$K = \begin{bmatrix} 1 \\ -k_S \\ k_P \end{bmatrix} \quad r = \mu(s)x \quad \xi_{in} = \begin{bmatrix} 0 \\ s_{in} \\ 0 \end{bmatrix} \quad \xi \ = \begin{bmatrix} x \\ s \\ p \end{bmatrix} \quad F = Q = 0_{3\times 1}$$

Cultivo batch

$F_{in} = F_{out} = 0 \qquad V = cte \qquad \dot{c} = \pm k_c q x + \cancel{D\,(c_{in} - c)} + F - Q$

En concentraciones:

$$\dot{x} = \mu x - D x$$
$$\dot{s} = -k_S \mu x + D\,(s_{in} - s)$$
$$\dot{p} = k_P \mu x - D\,p$$

$$\dot{x} = \mu x = r_x$$
$$\dot{s} = -k_S \mu x = -r_s$$
$$\dot{p} = k_P \mu x = r_p$$

En masas:

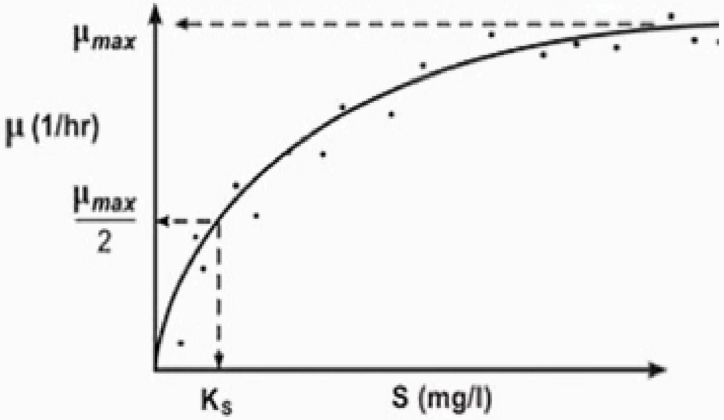
$$\dot{X} = \mu x V = \mu X$$
$$\dot{S} = -k_S \mu x V = -k_s \mu X$$
$$\dot{P} = k_P \mu x V = k_P \mu X$$

$$\mu(s) = \mu_{max} \frac{s}{s + K_s}$$

Cultivo batch

$$\dot{x} = \mu x = r_x$$
$$\dot{s} = -k_S \mu x = -r_s$$
$$\dot{p} = k_P \mu x = r_p$$

$$\mu = \mu_{max} \frac{s}{s + K_s}$$



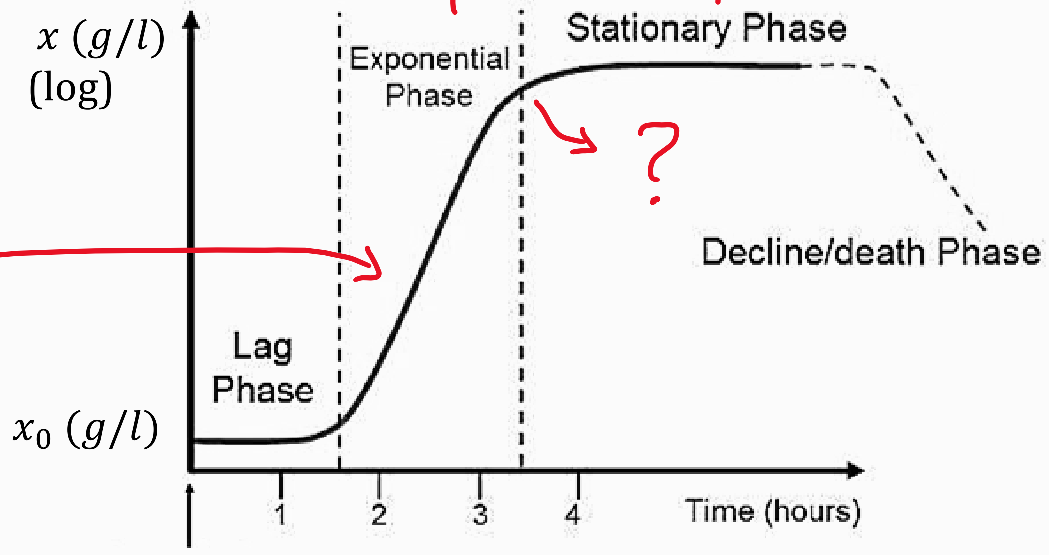
¿Qué pasa si todos los sustratos están en exceso? $(s \gg K_s)$

$$\dot{x} \cong \mu_{max} \cdot x \quad \Rightarrow \quad x(t) = x_0 e^{\mu_{max} t}$$

(fase lag y muerte no estamos modelando)

$(s \gg K_s)$

$(s \approx 0)$



Inoculación

Cultivo batch

$$\dot{x} = \mu x = r_x$$
$$\dot{s} = -k_S \mu x = -r_s$$
$$\dot{p} = k_P \mu x = r_p$$

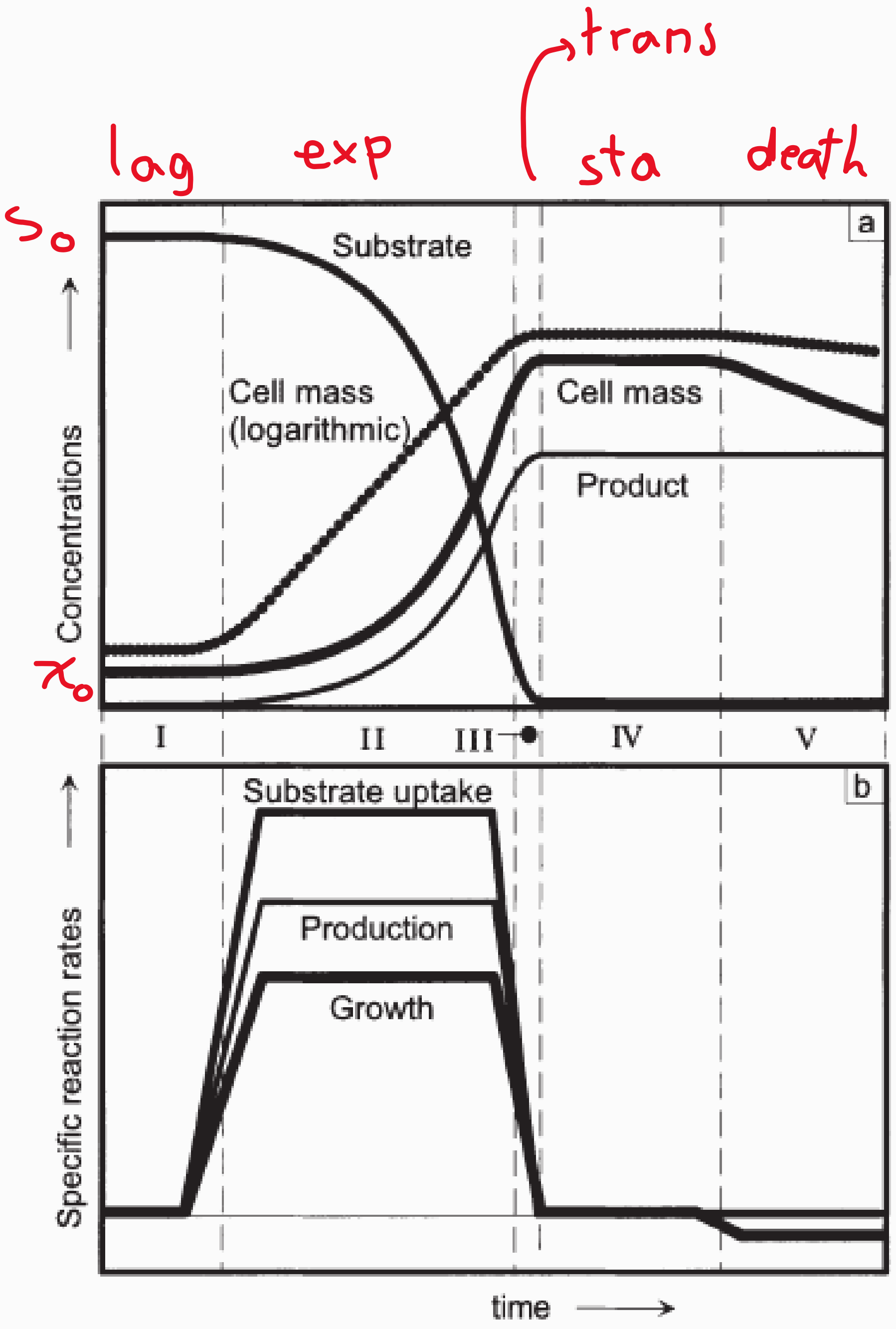
$$\mu = \mu_{max} \frac{s}{s + K_s}$$

¿Qué pasa con s? ($s \gg K_s$)

$$x(t) = x_0 e^{\mu_{max} t} \quad \Rightarrow \quad \dot{s} = -k_s \mu_{max} x(t) = -k_s \mu_{max} x_0 e^{\mu_{max} t}$$

$$\Rightarrow \quad \int_{s_0}^{s(t)} ds = \int_0^t -k_s \mu_{max} x_0 e^{\mu_{max} t} \, dt$$

$$\Rightarrow \quad s(t) = s_0 - k_s x_0 (e^{\mu_{max} t} - 1)$$

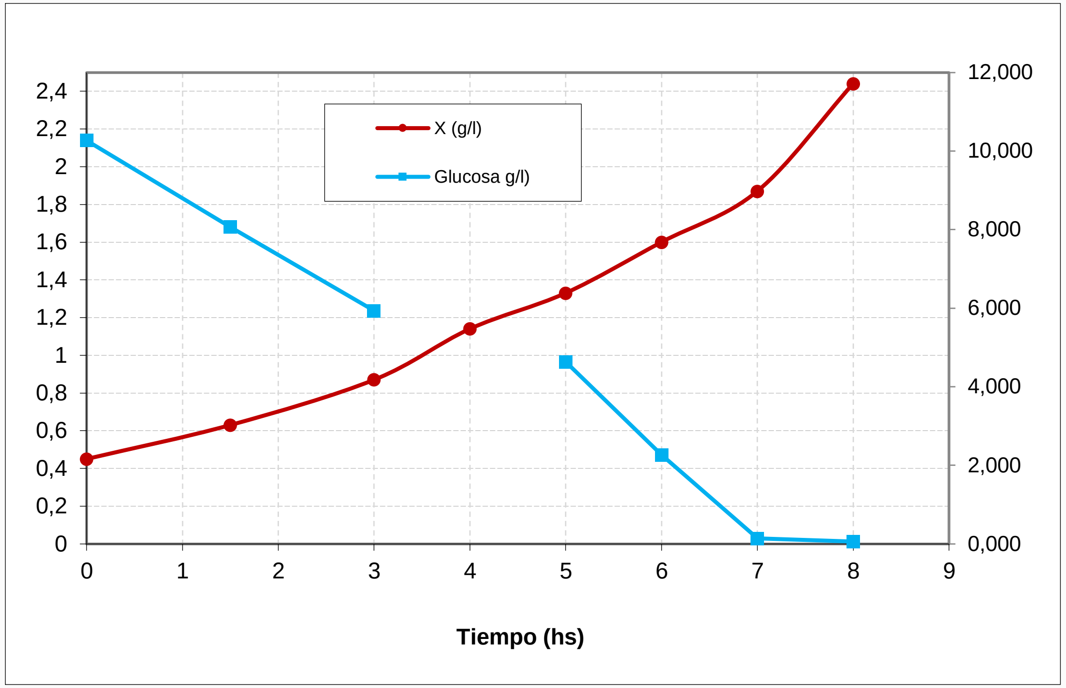


Cultivo batch

Se pueden calcular rendimientos (globales) de forma simple:

$$s(t) = s_0 - k_s x_0 (e^{\mu_{max} t} - 1)$$

$$s_f = s_0 - k_s (x_f - x_0)$$



$$y_{X/S} = \frac{\Delta X}{\Delta S} = \frac{x_f - x_0}{s_0 - s_f} = 0{,}195 \frac{gX}{gS}$$

$$y_{X/S} = \frac{1}{k_s}$$

$$y_{P/S} = \frac{\Delta P}{\Delta S} = \frac{P_f}{S_0 - S_f}$$

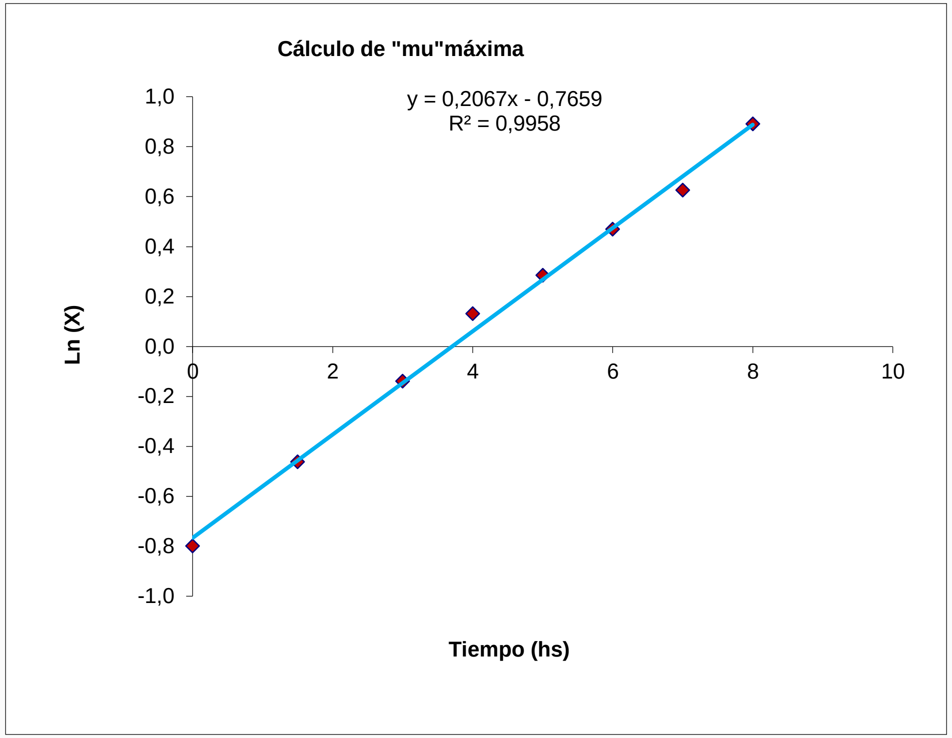
También podemos calcular μ_{max} a partir de la curva.

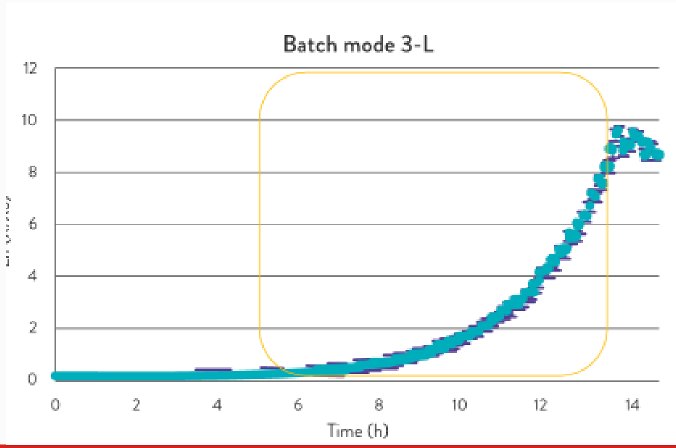
$$y_{P/S} = \frac{1}{k_p}$$

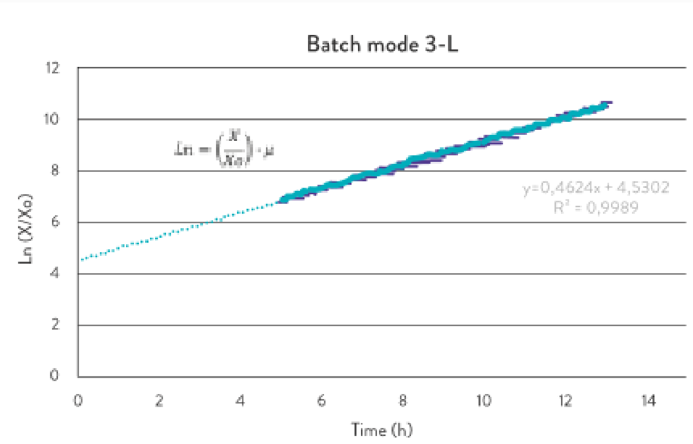
Cultivo batch

También podemos calcular μ_{max} a partir de la curva.

$$x(t) = x_0 e^{\mu_{max} t} \quad \Rightarrow \quad \ln(x(t)) = \ln(x_0) + \mu_{max} t$$







Cultivo batch

Ventajas:

- Es el mas simple y rápido.
- Puede adaptarse a diferentes tipos de biorreactores.
- Permite el cálculo de rendimientos globales en forma rápida y sencilla.
- Permite determinar μ_{max} en forma sencilla.
- Es útil para comparar diferentes medios de cultivo

Desventajas:

- No es posible controlar μ
- Puede presentarse inhibición por sustrato
- Alta demanda de O_2
- Dificultad para estimar velocidades volumétricas
- Tiempos muertos entre procesos.

Cultivo fed batch

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

Desde el punto de vista de las masas:

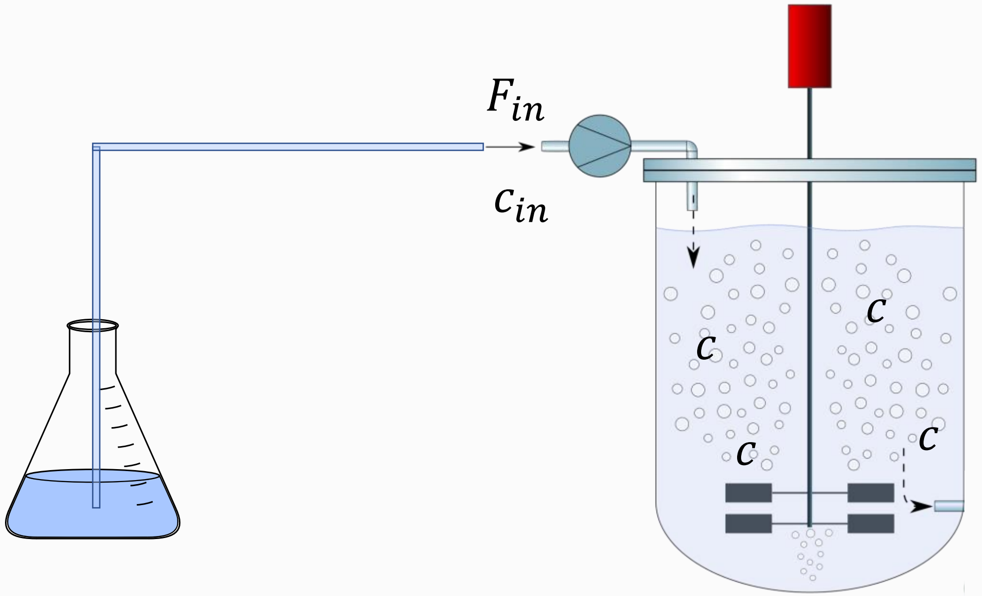
$$\frac{\partial(c \cdot V)}{\partial t} = \pm r\, V - \cancel{F_{out}\, c} + F_{in}\, c_{in}$$

Desde el punto de vista de la concentración:

$$\dot{c} = \pm k_c q x + \frac{F_{in}}{V}(c_{in} - c) + F - Q$$

Y no olvidar que

$$\dot{V} = F_{in}$$



Cultivo fed batch

$$\dot{x} = \mu x - Dx$$

$$\dot{s} = -k_s \mu x + D\,(s_{in} - s)$$

$$\dot{V} = F_{in}$$

$$\mu = \mu_{max} \frac{s}{s + K_s}$$

$$\dot{x} = \mu_{max} \frac{s}{s + K_s} x - Dx$$

$$\dot{s} = -k_s \mu_{max} \frac{s}{s + K_s} x + D\,(s_{in} - s)$$

Sistema más complicado de analizar.

Sobre todo, depende de la F_{in} o D que usemos.

Producto entrada estado.

Productos y cocientes de estados.

Cultivo fed batch: alimentación constante

Analicemos un caso particular:

$$F_{in} = cte$$

$$D << \mu_{max}$$

$$V = V_0 + F_{in} \cdot t$$

$$\begin{cases} \dot{x} = \mu x - Dx \\ \dot{s} = -k_s \mu x + D\,(s_{in} - s) \end{cases}$$

$$\mu = \mu_{max} \frac{s}{s + K_s}$$

En masas:

$$\begin{cases} \dot{X} = \mu X \\ \dot{S} = -k_s \mu X + F_{in} s_{in} \end{cases}$$

<u>Solución aproximada</u>

"Puntos de equilibrio":

$0 = \mu x - Dx$

$0 = -k_s \mu x + D\,(s_{in} - s)$

1) Washout

$x = 0$

$s = s_{in}$

2) Pto. Eq. de operación

$x \neq 0 \quad (\mu = D)$

$s \approx 0$ en la mayoría de los casos y si $D << \mu_{max}$

$$k_s \mu x = D\,(s_{in} - s)$$

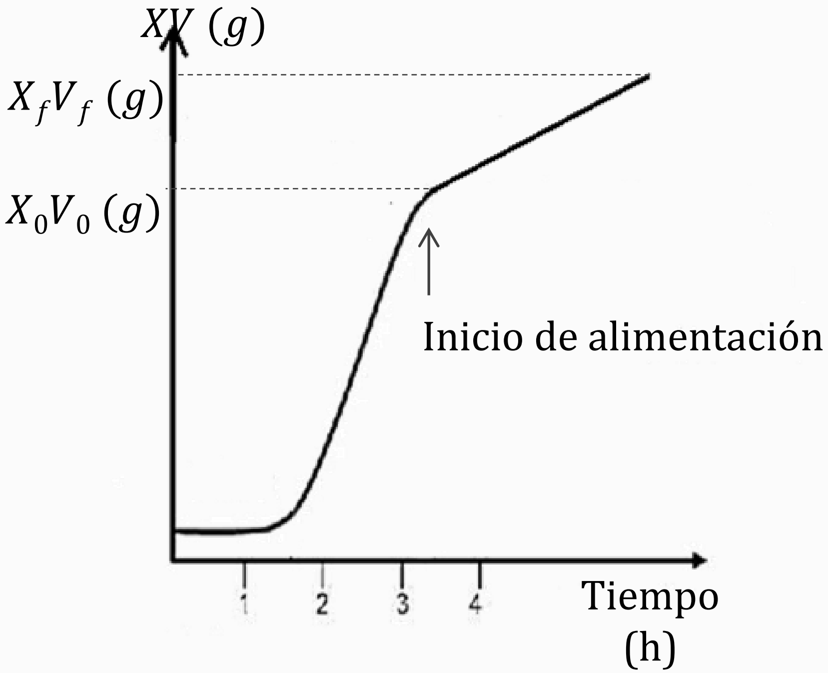
$$k_s \mu X = F_{in}(s_{in} - s) \approx F_{in} s_{in} = cte$$

(si $s_{in} >> s$)

(Todo lo que entra es consumido rápidamente)

$$\dot{X} = \mu X = \frac{F_{in} s_{in}}{k_s} = cte$$

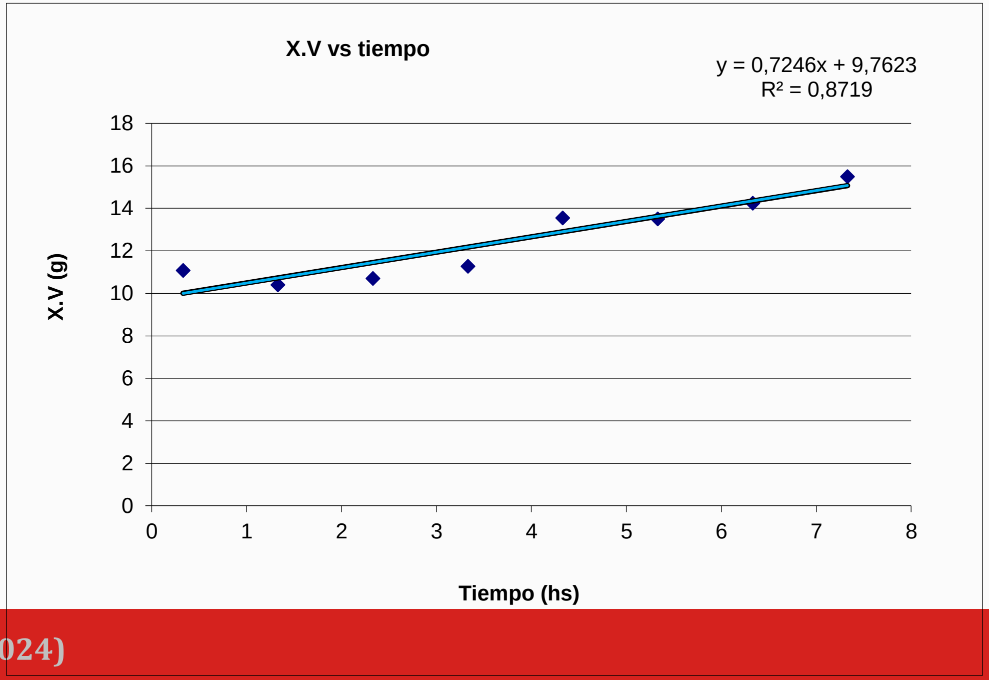
Cultivo fed batch: alimentación constante



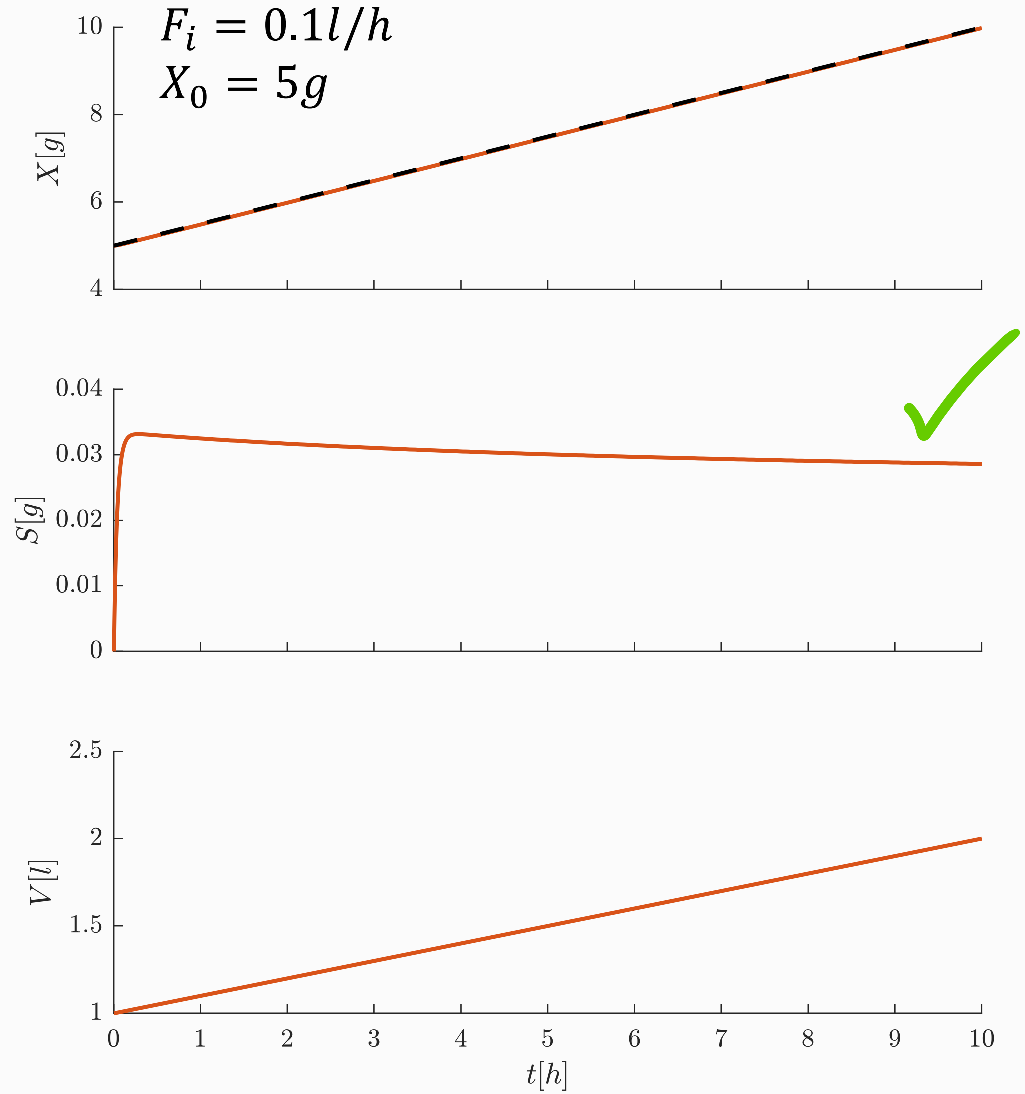
$$\dot{X} = \mu X = \frac{F_{in} s_{in}}{k_s} = cte$$

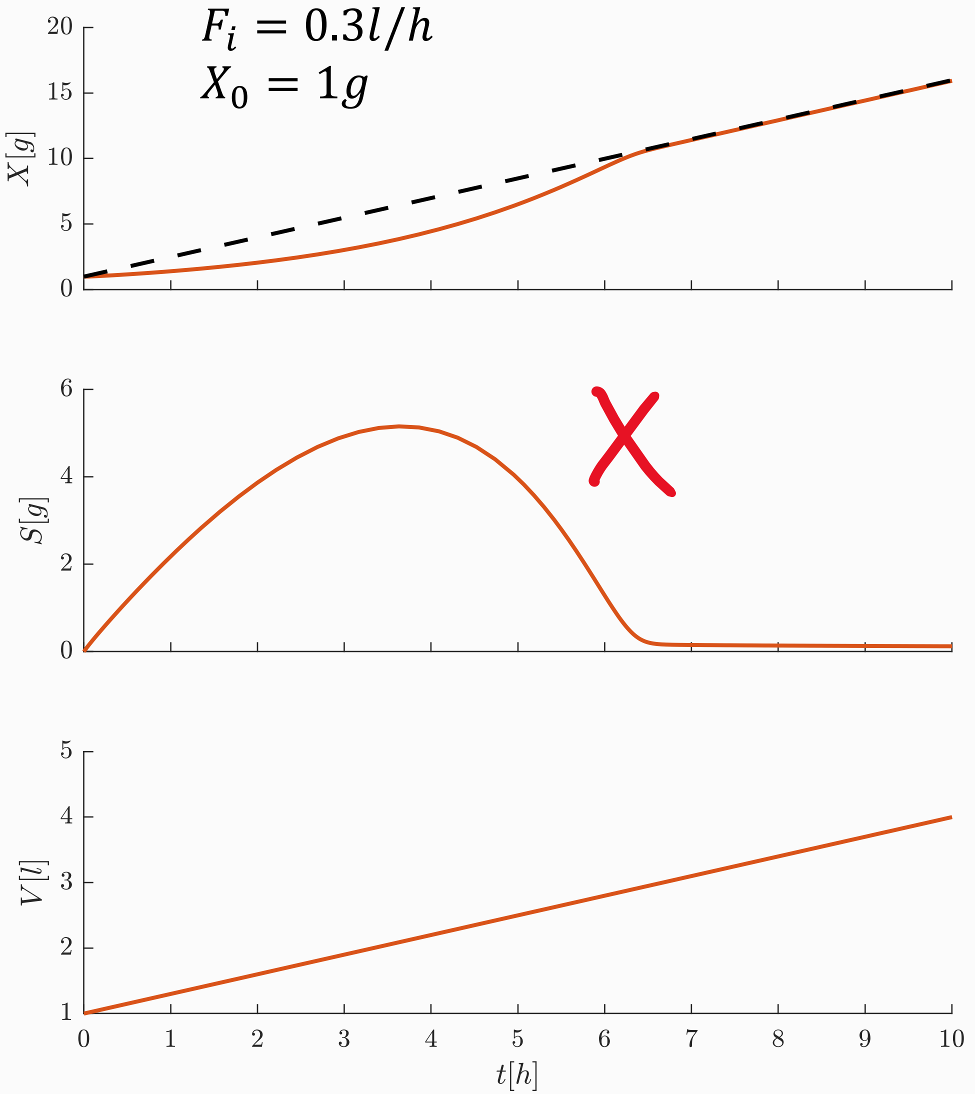
Esta es una herramienta de diseño utilizada en el campo.

Ojo!
Que F_i no sea muy grande, ni X_0 muy chico!



Cultivo fed batch: alimentación constante



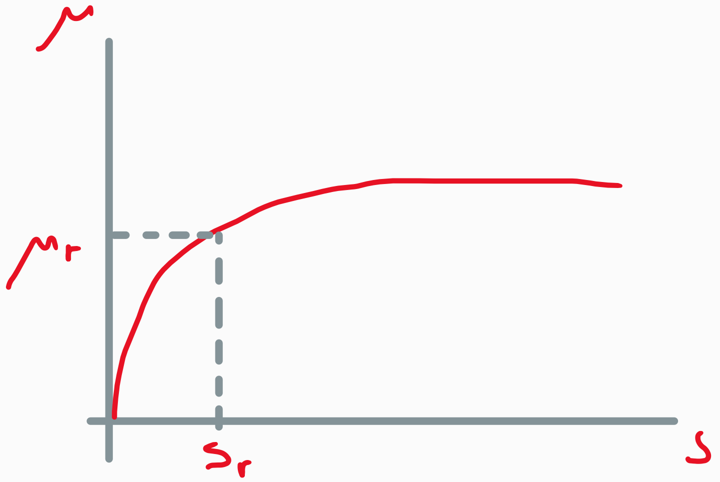


Cultivo fed batch: alimentación exponencial

$$\dot{x} = \mu x - Dx$$

$$\dot{s} = -k_s \mu x + D\,(s_{in} - s)$$

$$\dot{V} = F_{in}$$



Queremos operar a $\mu(s) = \mu_r$:

$$\dot{X} = \mu_r X$$

$$\Rightarrow X(t) = X_0 e^{\mu_r t}$$

Proponemos ley de alimentación proporcional a la biomasa (esperada):

$$F_i = \lambda X = \lambda x \mathrm{V}$$

$$F_i = \lambda X_0 e^{\mu_r t}$$

Cuánto vale λ? Sale de proponer s constante

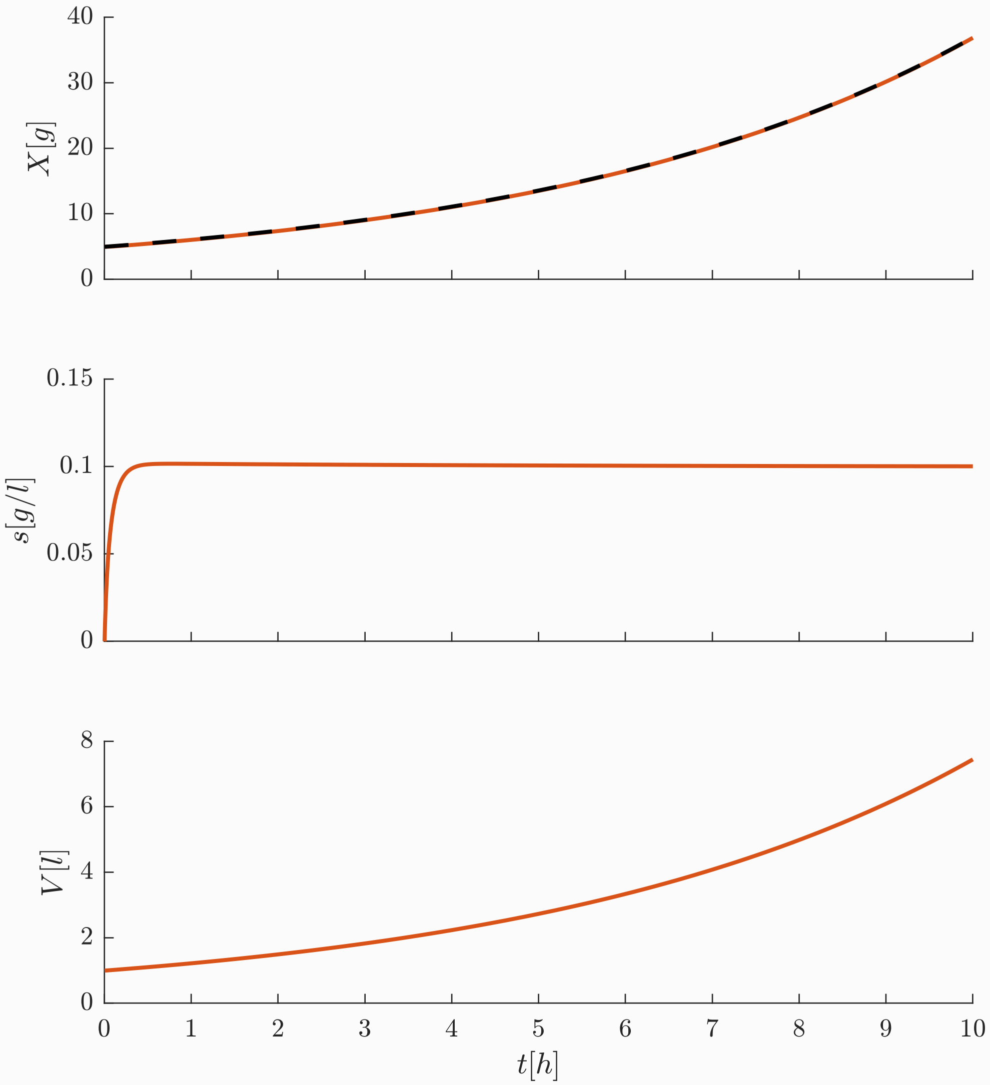
$$0 = -k_s \mu x + D\,(s_{in} - s)$$

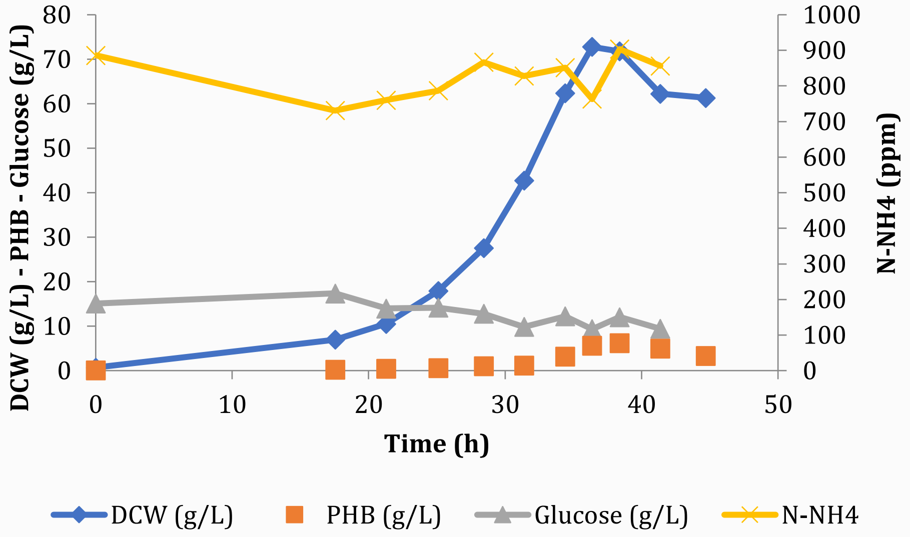
$$0 = -k_s \mu_r x + \frac{\lambda x V}{V}\,(s_{in} - s_r)$$

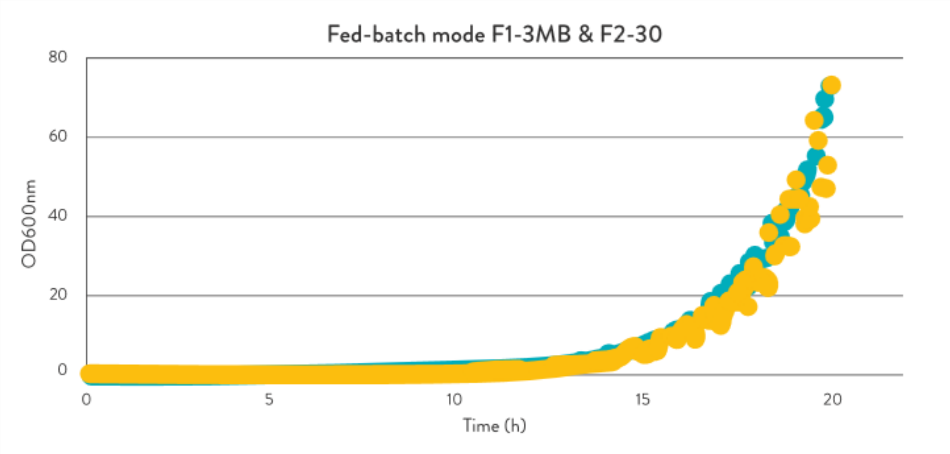
$$\lambda = \frac{k_s \mu_r}{s_{in} - s_r}$$

Cultivo fed batch: alimentación exponencial

Caso ideal







Cultivo fed batch

Ventajas:

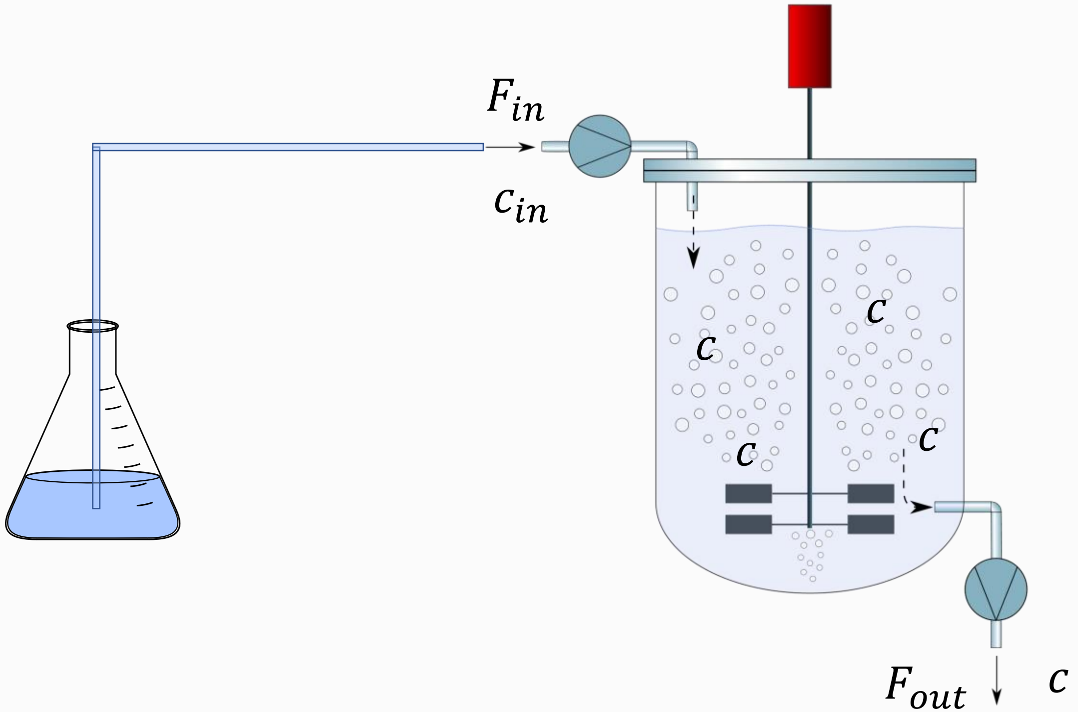
- Mayor productividad que el sistema batch.
- Menor inhibición por sustratos.
- No se limita por O_2 si el batch previo no se limitó (F cte).
- Evita metabolismos de sobreflujo.

Desventajas:

- Requiere de un reservorio estéril y una bomba.
- No es adaptable a cualquier configuración de biorreactor
- No se puede estimar fácilmente los q_i
- Está limitado por los volúmenes del biorreactor.
- Tiempos muertos entre procesos.

Cultivo continuo

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



Desde el punto de vista de la concentración:

$$\dot{c} = \pm k_c q x + \frac{F_{in}}{V}(c_{in} - c) + F - Q$$

Y no olvidar que

$$D = \frac{F_{in}}{V}$$

En este caso es posible alcanzar puntos de operación donde las concentraciones y tasas son constantes.

Cultivo continuo

$$\begin{cases} \dot{x} = \mu x - Dx \\ \dot{s} = -k_s \mu x + D\,(s_{in} - s) \\ \dot{p} = k_p \mu x - D\,p \end{cases}$$

$$\mu = \mu_{max} \frac{s}{s + K_s}$$

$$\begin{cases} 0 = \mu x - Dx \\ 0 = -k_s \mu x + D\,(s_{in} - s) \\ 0 = k_p \mu x - D\,p \end{cases}$$

1) Washout

$x^{eq} = 0$

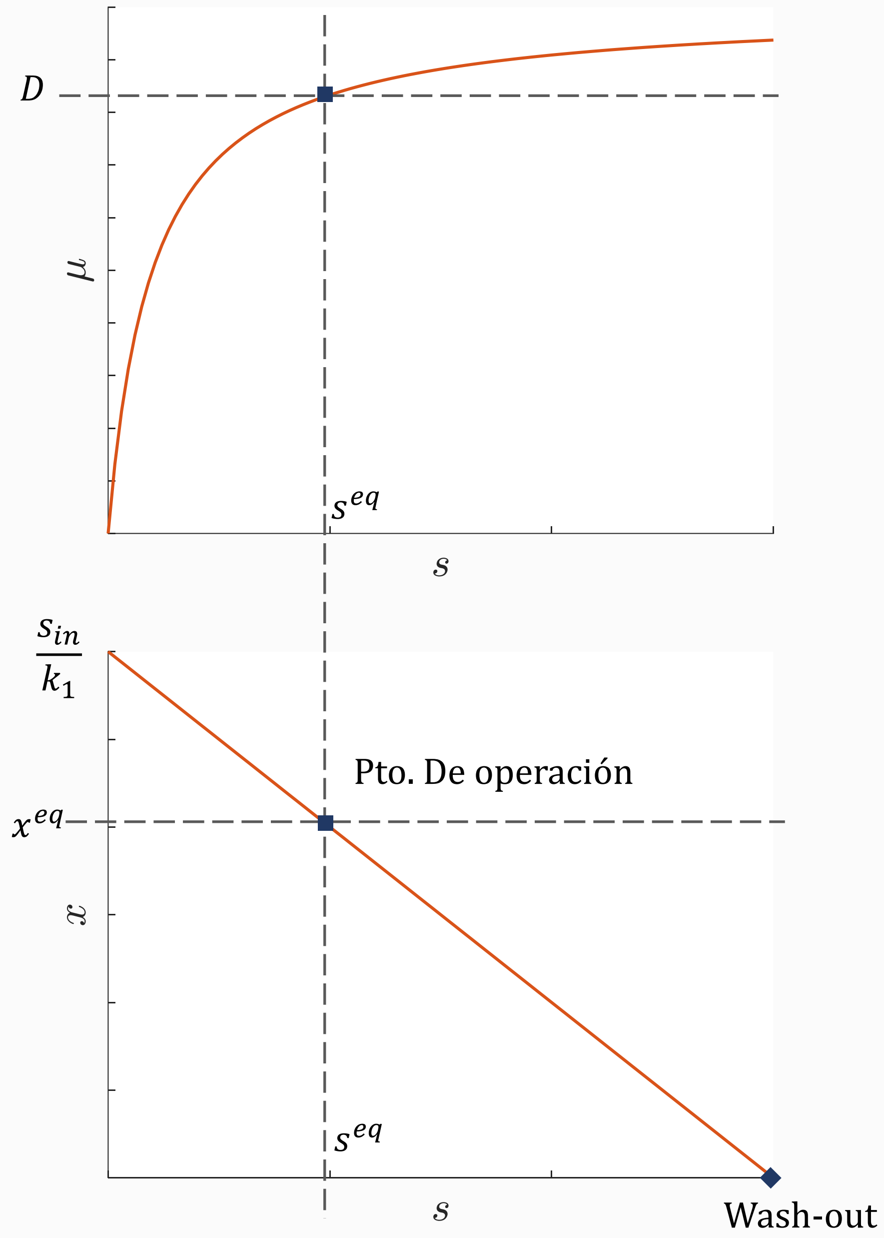
$s^{eq} = s_{in}$

$p^{eq} = 0$

2) Pto. Op.

$\mu(s) = D$

$$\begin{cases} x^{eq} = \dfrac{(s_{in} - s^{eq})}{k_s} \\ s^{eq} = \dfrac{D \cdot K_s}{\mu_{max} - D} \\ p^{eq} = k_p x^{eq} \end{cases}$$



Cultivo continuo

$$\dot{x} = \mu x - Dx$$
$$\dot{s} = -k_s \mu x + D\,(s_{in} - s)$$
$$\dot{p} = k_p \mu x - D\,p$$

$$\mu = \mu_{max} \frac{s}{s + K_s}$$

2) Pto. Op.

$\mu(s) = D$

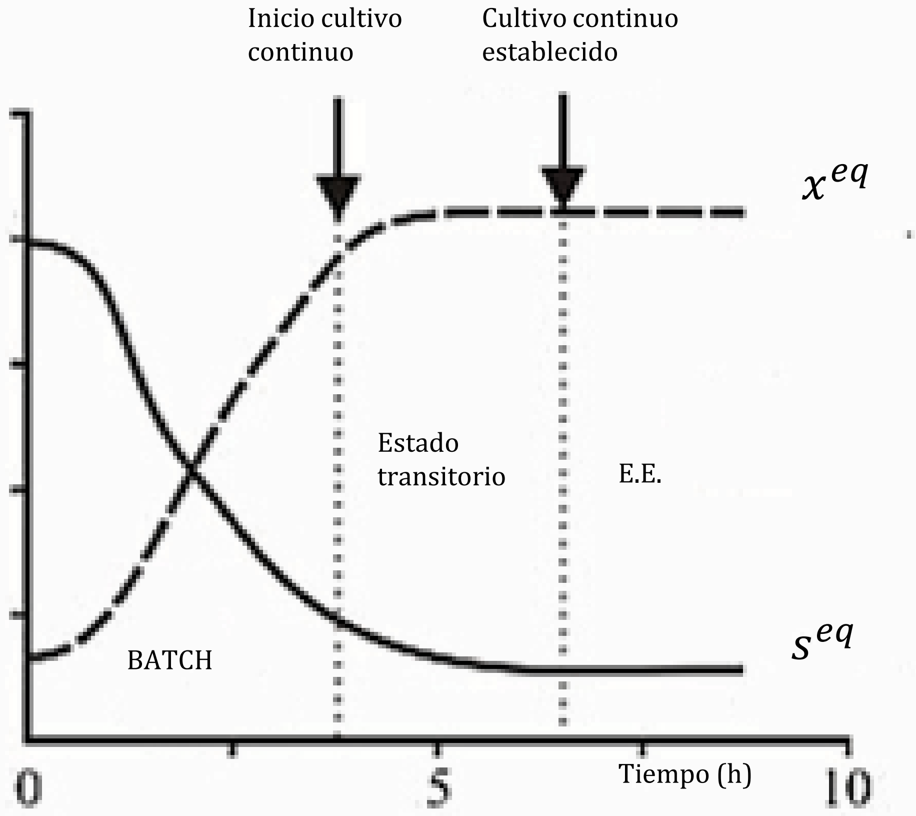
$$x^{eq} = \frac{(s_{in} - s^{eq})}{k_s}$$

$$s^{eq} = \frac{D \cdot K_s}{\mu_{max} - D}$$

$$p^{eq} = k_p x^{eq}$$

$$q_s = D \frac{(s_{in} - s^{eq})}{x^{eq}}$$

$$q_p = D \frac{p^{eq}}{x^{eq}}$$



Cultivo continuo

Ventajas:

- Puedo controlar externamente la μ en un valor deseado
- Se puede utilizar para estudiar el metabolismo microbiano.
- Permite estudiar el efecto de las condiciones de cultivo en la fisiología celular.
- Disminuye las paradas de planta.

Desventajas:

- Requiere de un reservorio estéril y una bomba.
- Todas las operaciones de upstream y downstream deben operar en continuo.
- Se puede contaminar con mayor facilidad.
- Requiere mucho tiempo alcanzar el E.E.