

# Avanços Científicos e Tecnológicos em Bioprocessos

**Alberdan Silva Santos**  
(Organizador)



**Atena**  
Editora

Ano 2018

Alberdan Silva Santos  
(Organizador)

# Avanços Científicos e Tecnológicos em Bioprocessos

Atena Editora  
2018

2018 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

**Editora Chefe:** Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Diagramação e Edição de Arte:** Geraldo Alves e Natália Sandrini

**Revisão:** Os autores

#### **Conselho Editorial**

Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília  
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa  
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná  
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie de Maria Ausiliatrice  
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense  
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista  
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

#### **Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)**

A946    Avanços científicos e tecnológicos em bioprocessos [recurso eletrônico] / Organizador Alberdan Silva Santos. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2018.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-85107-47-5

DOI 10.22533/at.ed.475180110

1. Bioprocessos. 2. Bioquímica. 3. Biotecnologia. I. Santos, Alberdan Silva.

CDD 553.7

**Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422**

O conteúdo do livro e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

2018

Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)

## APRESENTAÇÃO

Avanços Científicos e Tecnológicos em Bioprocessos é uma obra que reúne vinte e três capítulos com temas em pesquisas científicas realizadas no campo da biotecnologia, e que envolve agentes biológicos e bioquímicos na geração de produtos ou processos. Nesta obra se concentram diversos avanços descritos nas metodologias e nos resultados, distribuídos em quatro tópicos principais, envolvendo: processos químicos e biotecnológicos no aproveitamento de resíduos; produção de metabólitos e enzimas; métodos analíticos e de simulação; e biotratamentos envolvidos na geração de energias. Esta obra foi escrita por jovens pesquisadores brasileiros que estão desenvolvendo suas teses e/ou dissertações em instituições nacionais. Por este motivo, os aspectos inovadores e o alcance dos resultados apresentados podem ser um grande estímulo para aqueles que visam conhecer com maior amplitude alguns dos aspectos biotecnológicos estudados em algumas das instituições de nosso país.

Alberdan Silva Santos

## SUMÁRIO

### EIXO 1: PROCESSOS BIOTECNOLÓGICOS APLICADOS NA PRODUÇÃO DE ENZIMAS E PROTEÍNAS

#### **CAPÍTULO 1 ..... 1**

AMYLASES IN PROTEIN SECRETOME PROFILE FROM *Aspergillus sp* WITH POTENTIAL TO DECONSTRUCT INTEGRAL STARCH

Patrícia Suelene Silva Costa Gobira  
Rubens Menezes Gobira  
Ricardo Felipe Alexandre de Mello  
Hellen Kempfer Phillippsen  
Nelson Rosa Ferreira  
Alberdan Silva Santos

#### **CAPÍTULO 2 ..... 7**

PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO BIOQUÍMICA DE FRUTOSILTRANSFERASE EXTRACELULAR MICROBIANA PARA A SÍNTESE DE FRUTOOLIGOSSACARÍDEOS EM ESCALA LABORATORIAL

Rafael Firmani Perna  
Josivan de Sousa Cunha  
Sergio Andres Villalba Morales  
Michelle da Cunha Abreu Xavier  
Cristiane Angelica Ottoni  
Elda Sabino da Silva  
Alfredo Eduardo Maiorano

#### **CAPÍTULO 3 ..... 23**

ENZYMATIC COCKTAIL PRODUCED BY *Fusarium sp* WITH POTENTIAL TO DECONSTRUCT CRUDE CASSAVA STARCH (*Manihot esculenta Crantz*).

Patrícia Suelene Silva Costa Gobira  
Elaine Cristina Souza Medeiros  
Rubens Menezes Gobira  
Ricardo Felipe Alexandre de Mello  
Alberdan Silva Santos

#### **CAPÍTULO 4 ..... 28**

THE SYSTEMATIC INVESTIGATION OF L-ASPARAGINASE PRODUCED BY FILAMENTOUS FUNGI

Eliane Silva e Silva  
Alberdan Silva Santos  
Márcia Gleice da Silva Souza  
Rubens Menezes Gobira  
Maria Inez de Moura Sarquis

#### **CAPÍTULO 5 ..... 33**

EVALUATION OF METHYLOCYSTIS HIRSUTA GROWTH ON SUPPLEMENTED MINERAL MEDIA USING METHANE AS CARBON SOURCE

Rodrigo Pimentel Fernandes  
Ana Cristina Pantoja Simões  
Manuela Temtemples de Carvalho  
Camila Ruiz Lopes  
Nei Pereira Jr

**CAPÍTULO 6 ..... 37**

BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTION OF ENZYMATIC EXTRACT WITH CELULOLYTICAL ACTIVITY FROM AGROINDUSTRY RESIDUES

Ivanilton Almeida Nery  
Karine Belo Rocha de Lima  
Marlon Castro da Silva  
Edmir Fernandes Ferreira

**EIXO 2: APROVEITAMENTO DE RESÍDUOS EM PROCESSOS BIOTECNOLÓGICOS E QUÍMICOS**

**CAPÍTULO 7 ..... 41**

VALORIZAÇÃO DE RESÍDUOS DA PALMA DE ÓLEO (*ELAEIS SP*) PARA PRODUÇÃO DE POLISSACARÍDEOS EXTRACELULARES POR *PLEUROTUS OSTREATUS*

Jhonatas Rodrigues Barbosa  
Maurício Madson dos Santos Freitas  
Marcos Enê Chaves Oliveira

**CAPÍTULO 8 ..... 50**

AVLIAÇÃO DO CRESCIMENTO DE *Bacillus subtilis* UFPEDA 86 E DA PRODUÇÃO DE BIOSURFACTANTE UTILIZANDO RESÍDUOS DE FRUTAS COMO SUBSTRATOS

Camylla Carneiro Soares  
Adrielly Silva Albuquerque de Andrade  
Fábio Cirqueira da Silva  
Andréa Farias de Almeida  
Janice Izabel Druzian  
Ana Katerine de Carvalho Lima Lobato

**CAPÍTULO 9 ..... 65**

ESTUDO DO REAPROVEITAMENTO DOS RESÍDUOS SÓLIDOS DA INDÚSTRIA CACAUEIRA.

Rhuany de Oliveira Silva  
Iara Rebouças Pinheiro  
Isabela Nascimento Tavares Ferreira

**CAPÍTULO 10 ..... 70**

BIOPRODUCTS FROM *Trichoderma harzianum* AS INDUCER OF RESISTANCE TO ANTHRACNOSE IN BEANS

Emanuele Junges  
Marlove Fátima Brião Muniz  
Ângela Diniz Campos  
Thiarles Brun  
Cleudson José Michelin  
Marcio Antônio Mazutti

**CAPÍTULO 11 ..... 81**

ANALYSIS OF PRE-TREATMENT OF PINEAPPLE WASTE WITH HYDROGEN PEROXIDE IN THE OBTENTION OF TOTAL REDUCING SUGARS

Fernanda Ferreira Freitas  
Lorena Costa Vasconcelos Macedo

Carlos Alberto Galeano Suarez  
Araceli Aparecida Seolato  
Inti Doraci Cavalcanti-Montaño,  
Paula Rubia Ferreira Rosa

## **EIXO 3: MÉTODOS ANALÍTICOS, CINÉTICA, SIMULAÇÃO E MODELOS MATEMÁTICOS APLICADOS EM PROCESSOS**

### **CAPÍTULO 12 ..... 86**

USE OF LINEAR EQUATIONS FOR DETERMINATION OF APPARENT KINETIC PARAMETERS IN CELLULOLYTIC MEDIUM WITH *Trichoderma virens*

Nelson Rosa Ferreira  
Suelem Paixão da Silva  
Rubens Menezes Gobira  
Maria Inez de Moura Sarquis  
Alberdan Silva Santos

### **CAPÍTULO 13 ..... 92**

PRODUCTION OF COMMON ORANGE FERMENTED BEVERAGE: KINECTIC STUDY AND SENSORY ANALYSIS

Jacqueline de Moraes Campêlo  
Olga Martins Marques

### **CAPÍTULO 14 ..... 97**

MATHEMATICAL MODELING OF GLUCOSE ACCUMULATION DURING ENZYMATIC HYDROLYSIS OF CARRAGEENAN WASTE

Samuel Conceição Oliveira  
Fernando Roberto Paz Cedeno  
Fernando Masarin

### **CAPÍTULO 15 ..... 104**

PRODUÇÃO DE ESPOROS DE *Metarhizium anisopliae* POR CULTIVO SÓLIDO EM BIORREATOR DE TAMBOR ROTATIVO COM ROTAÇÃO INTERMITENTE: APLICAÇÃO DE MODELOS MATEMÁTICOS PARA PREDIÇÃO DE PERFIS DE TEMPERATURA

Érika Fernanda Rezendes Tada  
Lucas Portilho da Cunha  
João Cláudio Thoméo

### **CAPÍTULO 16 ..... 121**

DETERMINAÇÃO DO FATOR DE EFETIVIDADE PARA ENZIMAS IMOBILIZADAS USANDO MÉTODOS DE REGRESSÃO SIMBÓLICA VIA PROGRAMAÇÃO GENÉTICA

Félix Monteiro Pereira  
Luciano Eduardo Gomes Junior  
Fabrício Maciel Gomes  
Messias Borges Silva  
Samuel Conceição Oliveira

### **CAPÍTULO 17 ..... 133**

DEVELOPMENT OF ANALYTICAL METHOD, BY SPECTROSCOPY IN THE MIDINFRARED, AND MULTIVARIATE CALIBRATION FOR ETHANOL QUANTIFICATION IN THE FERMENTED MANGO

PULP (*Mangifera indica* L.) VARIETY BACURI.

Rubens Menezes Gobira  
Patrícia Suelene Silva Costa Gobira  
Ricardo Felipe Alexandre de Mello  
Graziela Cristiane Telles da Silva  
Sanclayton Geraldo Carneiro Moreira  
Alberdan Silva Santos

**CAPÍTULO 18 ..... 138**

MÉTODOS DE IMOBILIZAÇÃO PARA ESTABILIZAÇÃO DE ENZIMAS

Anderson dos Santos Barbosa  
Danyelle Andrade Mota  
Lays Carvalho de Almeida  
Juliana Lisboa Santana  
Nayára Bezerra Carvalho  
Sílvia Regina Soares Martins

**CAPÍTULO 19 ..... 156**

CINÉTICA DE DEGRADAÇÃO DAS ANTOCIANINAS E DA CORDO EXTRATO DE *Eugênia involucrata* NA PRESENÇA E NA AUSÊNCIA DE AGENTES CONSERVANTES NA TEMPERATURA DE 90°C

Lauren Menegon de Oliveira  
Francine Antelo

**EIXO 4: BIOTRATAMENTOS PARA GERAÇÃO DE ENERGIA E BIOPRODUTOS**

**CAPÍTULO 20 ..... 163**

BIOTRATAMENTO DE VINHAÇA SINTÉTICA E GERAÇÃO DE ELETRICIDADE UTILIZANDO UMA CÉLULA A COMBUSTÍVEL MICROBIANA

Cristiane Angélica Ottoni  
Marta Filipa Simões  
Jonas Gomes dos Santos  
Luciana Peixoto  
Rodrigo Fernando Brambilla de Souza  
Almir Oliveira Neto  
Antônio Guerreiro de Brito  
Alfredo Eduardo Maiorano

**CAPÍTULO 21 ..... 172**

RECUPERAÇÃO DE BIOPRODUTOS A PARTIR DA GASEIFICAÇÃO DO LODO DE ESGOTO SANITÁRIO

Renan Barroso Soares  
Ricardo Franci Gonçalves

**CAPÍTULO 22 ..... 179**

BIOPROSPECTING CAROTENOIDS PRODUCTION IN THREE BRAZILIAN MICROALGAE SPECIES

Sabrina da Silva Mesquita  
Natália Guimarães Figueiredo  
Inaiã Costa Cutrim  
Simone Carvalho Chiapetta  
Cláudia Maria Luz Lapa Teixeira  
Eliana Flávia Camporese Sérvulo



**CAPÍTULO 23 ..... 184**

EFFECT OF TEMPERATURE AND SALINITY ON THE PRODUCTION OF CAROTENOIDS AND LIPIDS BY MARINE MICROALGA

Nicéia Chies Da Fré  
Alessandro de Oliveira Rios  
André Jablonski  
Rosane Rech  
Nilson Romeu Marcílio

**SOBRE O ORGANIZADOR..... 193**

## DETERMINAÇÃO DO FATOR DE EFETIVIDADE PARA ENZIMAS IMOBILIZADAS USANDO MÉTODOS DE REGRESSÃO SIMBÓLICA VIA PROGRAMAÇÃO GENÉTICA

### **Félix Monteiro Pereira**

USP - Universidade de São Paulo, EEL - Escola de Engenharia de Lorena, LOQ - Departamento de Engenharia Química. Lorena – SP.

### **Luciano Eduardo Gomes Junior**

USP - Universidade de São Paulo, EEL - Escola de Engenharia de Lorena, LOQ - Departamento de Engenharia Química. Lorena – SP.

### **Fabrício Maciel Gomes**

USP - Universidade de São Paulo, EEL - Escola de Engenharia de Lorena, LOQ - Departamento de Engenharia Química. Lorena – SP.

### **Messias Borges Silva**

UNESP - Universidade Estadual Paulista, FEG - Faculdade de Engenharia de Guaratinguetá, DP - Departamento de Produção. Guaratinguetá – SP.

### **Samuel Conceição Oliveira**

UNESP - Universidade Estadual Paulista, FCF - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, DBB - Departamento de Biotecnologia. Araraquara – SP.

**RESUMO:** A abordagem fenomenológica utilizada na modelagem e simulação de biorreatores contendo enzimas imobilizadas envolve a descrição dos fenômenos de difusão e reação de substratos e produtos no interior das partículas catalíticas. Essa descrição é realizada por meio de equações diferenciais de balanços de massa, as quais requerem o uso de métodos numéricos complexos para as suas resoluções.

Uma proposta visando reduzir esse esforço computacional consiste no uso de métodos de regressão simbólica via programação genética para a obtenção de equações empíricas capazes de estimar os principais parâmetros relacionados ao fenômeno de difusão-reação. Um parâmetro importante utilizado no projeto de reatores enzimáticos heterogêneos é o fator de efetividade, o qual representa a razão entre a velocidade média de reação no interior da partícula sujeita a limitações difusionais e aquela na superfície da partícula. O problema abordado neste estudo consiste na determinação do fator de efetividade para partículas catalíticas esféricas em condições isotérmicas e estacionárias cuja cinética de reação é dada pela equação de Michaelis-Menten. Os dados de fator de efetividade utilizados na regressão simbólica foram gerados a partir de uma abordagem fenomenológica do problema de difusão-reação, empregando-se o método de colocação ortogonal em elementos finitos para a resolução do problema de valor no contorno resultante do balanço de massa de substrato no interior das partículas. A equação obtida por regressão simbólica apresentou erros percentuais médio e máximo de 1,0 % e 3,5 %, respectivamente e  $R^2=0,9996$ , indicando uma excelente qualidade de ajuste aos dados utilizados na regressão.

**PALAVRAS-CHAVE:** inteligência artificial,

regressão simbólica, enzimas imobilizadas, fator de efetividade catalítica, processo de difusão-reação.

**ABSTRACT:** The phenomenological approach used in the modeling and simulation of bioreactors containing immobilized enzymes implies the description of the phenomena of diffusion and reaction of substrates and products inside the catalytic particles. This description is performed using the differential equations obtained from mass balances, which require the use of complex numerical methods to solve them. A proposal to reduce this computational effort comprises in the use of symbolic regression by genetic programming to obtain empirical equations able to estimate the main parameters related to the diffusion-reaction phenomenon. An important parameter used in the design of heterogeneous enzymatic reactors is the effectiveness factor, which represents the quotient between the average reaction rate within the particle subject to diffusion limitations and that one at the particle surface. The problem approached in this study is the calculation of effectiveness factor for spherical catalytic particles under isothermal and stationary conditions whose reaction kinetics is given by the Michaelis-Menten equation. The data for effectiveness factor used in the symbolic regression were generated from a phenomenological approach about the diffusion-reaction problem, using the method of orthogonal collocation on finite elements to solve the boundary value problem from the mass balance of substrate within the particles. The equation obtained by symbolic regression presented mean and maximum percentage errors of 1.0% and 3.5%, respectively, and  $R^2 = 0.9996$ , indicating an excellent fit quality to the data used in the regression.

**KEYWORDS:** artificial intelligence, symbolic regression, immobilized enzymes, catalytic effectiveness factor, diffusion-reaction process.

## 1 | INTRODUÇÃO

Os principais objetivos no desenvolvimento de novos processos utilizando agentes biológicos, como células e enzimas, incluem a manufatura de novos produtos, a melhoria da qualidade dos produtos existentes, a minimização de impactos ambientais e a redução de custos (PEREIRA *et al.* 2018, OLIVEIRA *et al.*, 2018; ŠEKULJICA *et al.*, 2016).

Os bioprocessos incluem a transformação de matérias-primas, ou substratos, em produtos no interior de biorreatores empregando células ou enzimas. A seleção do agente da biotransformação e do modo de operação dos biorreatores depende das vantagens e desvantagens apresentadas pelas possíveis configurações operacionais (DORAN, 2013; ILLANES, 2008).

O uso de enzimas livres em biorreatores apresenta como principal desvantagem a dificuldade de recuperação do biocatalisador para reuso no processo. Considerando que um dos fatores limitantes para a utilização de processos enzimáticos de produção reside justamente no custo das enzimas, a reutilização desses biocatalisadores pode

se tornar um fator decisivo para a viabilidade técnica-econômica do processo. A forma mais conveniente e eficiente de reutilização de enzimas é imobilizando-as em matrizes sólidas (ILLANES, 2008).

Biorreatores que operam com enzimas imobilizadas são empregados em diversos processos industriais tais como o tratamento de efluentes e a produção de vários produtos, incluindo fármacos, insumos químicos, alimentos, bebidas, biocombustíveis, enzimas e outros (ŠEKULJICA *et al.*, 2016; EDET *et al.*, 2013).

As vantagens apresentadas pela imobilização de enzimas têm levado ao desenvolvimento de processos industriais empregando reatores enzimáticos heterogêneos, nos quais fenômenos de transferência de massa e de partição do substrato tornam-se importantes de ser entendidos. Conseqüentemente, a modelagem dos fenômenos de difusão e reação de substratos e produtos no interior das partículas catalíticas passa a ser uma etapa relevante no projeto, otimização e controle de reatores enzimáticos heterogêneos (PEREIRA; OLIVEIRA, 2016).

Um parâmetro importante na análise dos efeitos de transferência de massa sobre o comportamento de reatores heterogêneos é o fator de efetividade, um parâmetro variando entre 0 e 1 que indica o quanto a velocidade média de reação no interior da partícula catalítica é controlada pela resistência à difusão nos poros. Para a determinação do fator de efetividade é necessário resolver as equações de balanço de massa no interior da partícula utilizando métodos numéricos complexos que exigem um elevado esforço computacional, especificamente quando se calculam os perfis axiais de concentração ao longo do biorreator, pois o problema da partícula terá que ser resolvido a cada incremento de comprimento do reator (PEREIRA; OLIVEIRA, 2016).

Visando reduzir o esforço computacional exigido pela resolução do problema via abordagem fenomenológica, este estudo propõe uma abordagem empírica para a resolução do problema baseada em métodos de regressão simbólica via programação genética para obter uma equação explícita que permita a determinação do fator de efetividade em função das condições reacionais utilizadas. Tais métodos de regressão encontram-se implementados no software *Nutonian Eureka Formulize* da empresa de desenvolvimento de ferramentas de inteligência artificial *DataRobot*.

Na regressão simbólica via programação genética, as populações de equações são criadas geneticamente, usando o princípio darwiniano de sobrevivência do mais forte ou, no caso da regressão simbólica, a equação com melhor ajuste segundo critério estatístico pré-definido. Por meio deste processo, tanto a forma funcional como os coeficientes numéricos da equação de regressão são determinados por um mecanismo evolutivo, utilizando os operadores genéticos de cruzamento e mutação. Geralmente, nos algoritmos evolutivos, a modificação de uma solução individual de uma população é feita após um número de execuções em cada geração, a fim de encontrar a solução mais adequada. Os elementos no conjunto de funções podem incluir operações aritméticas (+, -, \*, /, etc.), funções matemáticas (*exp*, *log*, *cos*,

*sin, tan, etc.*), condicionais (*If-Then-Else*) e operações booleanas (*AND, OR e NOT*) (BARMPALEXIS, 2011; HAERI *et al.*, 2017).

## 2 | MODELAGEM FENOMENOLÓGICA

Durante a conversão em processos catalíticos utilizando enzimas imobilizadas, o fluxo líquido de substrato para o interior da partícula, no caso de transporte controlado pela difusão, é promovido por um gradiente de concentração de substrato. Dessa forma, o perfil de concentração de substrato no interior da partícula no estado estacionário dependerá do equilíbrio entre a taxa de conversão e as taxas de transporte. Dessa forma esse perfil dependerá do tamanho das partículas, da quantidade de enzimas, da cinética de reação, da porosidade da partícula e da difusividade do substrato no interior da partícula (VAN ROON *et al.*, 2006).

Como resultado dos gradientes de concentração no interior da partícula, o biocatalisador (enzima imobilizada + suporte) opera em concentrações distintas daquelas do meio externo à partícula, o que é globalmente avaliado por meio de um fator de efetividade, calculado como sendo a razão entre a velocidade média de consumo de substrato nas condições internas e a velocidade de consumo nas condições externas à partícula como no caso de enzimas livres (VAN ROON *et al.*, 2006).

Em determinadas condições de reação-difusão, especialmente quando a resistência à difusão e a velocidade de reação são relativamente altas, a concentração de substrato pode ser nula em uma dada região do biocatalisador (enzima imobilizada + suporte poroso), como mostrado na Figura 1. Nesta região, chamada de núcleo morto, a reação enzimática não ocorrerá por falta de substrato. Portanto, os reatores projetados assumindo que toda a massa de biocatalisador seja ativa apresentarão, na prática, desempenhos inferiores àqueles esperados, justificando, nestes casos, a utilização de um modelo matemático apropriado para o projeto desses reatores que operam sob condições de limitação por transferência de massa (PEREIRA; OLIVEIRA, 2016).

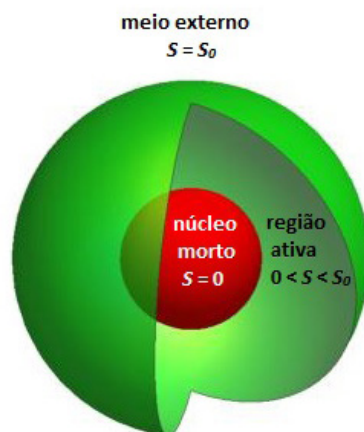


Figura 1 - Representação do núcleo morto em um biocatalisador poroso de geometria esférica.

O balanço de massa de substrato no interior de partículas catalíticas esféricas sob condições isotérmicas e estacionárias e cinética de reação de Michaelis-Menten pode ser generalizado pela Equação 1, na qual:  $D_{ef}$  é o coeficiente de difusão efetivo de substrato no interior da partícula,  $R$  é a coordenada radial,  $v_{max}$  é a velocidade máxima de consumo de substrato,  $S$  é a concentração de substrato em um determinado ponto no interior da partícula e  $K$  é a constante de Michaelis-Menten (BAILEY, OLLIS, 1986; DORAN, 2013; FOGLER, 2006; OLIVEIRA, 1999; PEREIRA, OLIVEIRA, 2016).

$$D_{ef} \left( \frac{d^2 S}{dR^2} + \frac{2}{R} \frac{dS}{dR} \right) = \frac{v_{max} S}{K + S} \quad (1)$$

A Equação 1 pode ser escrita em termos de parâmetros adimensionais, resultando na Equação 2 (PEREIRA; OLIVEIRA, 2016):

$$\frac{d^2 s}{dr^2} + \frac{2}{r} \frac{ds}{dr} = \frac{\alpha^2 \phi^2 (1 + \beta) s}{\beta + s} \quad (2)$$

Na Equação 2:  $r = R / R_p$ ;  $s = S / S_0$ ;  $\phi = R_p^2 v_{max} / \{9 D_{ef} S_0 (1 + \beta)\}$ ,  $\beta = K / S_0$ ,  $R_p$  é o raio da partícula,  $S_0$  é a concentração de substrato na superfície da partícula, considerada como sendo igual à do meio fluido nos casos em que a resistência à transferência de massa externa à partícula pode ser desprezada e  $\phi$  é o módulo de Thiele, cujo quadrado representa a razão entre a taxa de reação e a taxa de difusão, ambas avaliadas nas condições de superfície da partícula.

A Equação 2 está sujeita às condições de contorno dadas por:

$$\frac{ds}{dr} = 0 \quad , \text{ em } r = 0, \text{ para } \phi \leq \phi_{crit} \quad (3)$$

$$\frac{ds}{dr} = 0 \quad , \text{ em } r = a, \text{ para } \phi > \phi_{crit} \quad (4)$$

$$s = 1 \quad , \text{ em } r = 1 \quad (5)$$

Nas Equações 3 e 4,  $a$  é um parâmetro espacial adimensional, medido a partir do centro da partícula ( $r=0$ ), que define o raio da região esférica correspondente ao núcleo morto (Figura 1),  $\phi_{crit}$  é o valor crítico do módulo de Thiele acima do qual haverá ocorrência do núcleo morto (OLIVEIRA, 1999; PEREIRA, OLIVEIRA, 2016).

As Equações 2-5 constituem um problema de valor no contorno cuja solução permite determinar o fator de efetividade ( $\eta$ ) conforme a Equação 6 (OLIVEIRA, 1999; PEREIRA, OLIVEIRA, 2016; PEREIRA, 2008).

$$\eta = \frac{1}{\alpha \phi^2} \left. \frac{ds}{dr} \right|_{r=1} \quad (6)$$

Pereira e Oliveira (2016) mostraram que o método mais confiável para a determinação do fator de efetividade em problemas de difusão-reação é o método da colocação ortogonal em elementos finitos, o qual foi empregado para gerar dados de fator de efetividade a serem utilizados na regressão simbólica.

O método da colocação ortogonal em elementos finitos é de implementação complexa e possui uma velocidade de convergência baixa, limitando as possibilidades de sua aplicação em simuladores de processo amplamente utilizados para o projeto, operação e otimização de plantas industriais (PEREIRA; OLIVEIRA, 2016; RAMIREZ, 1998). Para contornar este problema, uma abordagem empírica de modelagem utilizando uma ferramenta de inteligência artificial, denominada de regressão simbólica, é apresentada a seguir.

### 3 | MODELAGEM EMPÍRICA

Para problemas envolvendo a ocorrência de núcleo morto não são reportadas na literatura soluções analíticas para o problema de valor no contorno referente à cinética de Michaelis-Menten. Para casos no qual este núcleo não ocorre, algumas soluções analíticas aproximadas, baseadas em expansões em série de polinômios e em métodos matemáticos tais como o da homotopia, foram apresentadas (MAHALAKSHMI; HARIHARAN, 2016; DEVI *et al.*, 2015; SHANTHI *et al.*, 2013; JOY *et al.*, 2011). Entretanto, nenhum desses métodos possui a capacidade de resolver o problema para todas as condições de difusão-reação possíveis.

As pesquisas na área de inteligência artificial possibilitaram o desenvolvimento de uma metodologia para a busca de modelos matemáticos com pouca ou nenhuma influência do pesquisador, baseada na regressão simbólica por algoritmos evolutivos (genéticos) (KHALID *et al.*, 2017; LU *et al.*, 2016).

A regressão simbólica é um tipo de análise de regressão que busca aleatoriamente as expressões matemáticas que melhor se ajustam a um determinado conjunto de dados levando em consideração tanto a qualidade do ajuste quanto a simplicidade dos modelos obtidos (WASIK *et al.* 2015).

A principal diferença entre a regressão tradicional e a regressão simbólica é que, na tradicional os parâmetros de um modelo pré-estipulado são otimizados enquanto que, na simbólica, tanto os parâmetros quanto a construção do modelo são otimizados (FARIS; SHETA, 2015).

A regressão simbólica tem como desvantagens possuir um espaço infinito para a busca do modelo, além de um número também infinito de modelos que se ajustam perfeitamente a um conjunto de dados finitos. Este fato acarreta em um esforço computacional e um tempo de busca do modelo superior ao da regressão tradicional (VLADISLAVLEVA *et al.*, 2009).

A regressão simbólica tem como principal vantagem o fato de possibilitar

a utilização de algoritmos evolutivos que requerem diversidade para explorar efetivamente o espaço de busca gerando um conjunto de modelos e parâmetros que melhor se ajustam aos dados fornecidos. O exame desta coleção de respostas pode vir a fornecer uma melhor visão sobre o processo permitindo ao pesquisador identificar a aproximação que melhor se adapta às suas necessidades em termos de simplicidade e precisão (VLADISLAVLEVA *et al.*, 2009).

A proposta deste estudo consiste na utilização de regressão simbólica via algoritmo evolutivo (genético) para obter equações analíticas empíricas que sejam capazes de determinar com precisão o fator de efetividade ( $\eta_{rs}$ ) para a cinética de Michaelis-Menten, como apresentado na Equação 7 (PEREIRA *et al.*, 2017).

$$\eta_{rs} = f(\phi, \beta) \quad (7)$$

#### 4 | MATERIAL E MÉTODOS

A Figura 2 apresenta o fluxograma do método utilizado neste estudo, compreendendo os métodos numéricos utilizados para a obtenção dos valores de fator de efetividade pela modelagem fenomenológica ( $\eta$ ), que foram alimentados para a realização da regressão simbólica e a obtenção do modelo empírico para a determinação do fator de efetividade ( $\eta_{rs}$ ) em função das condições de difusão-reação ( $\beta$  e  $\phi$ ).



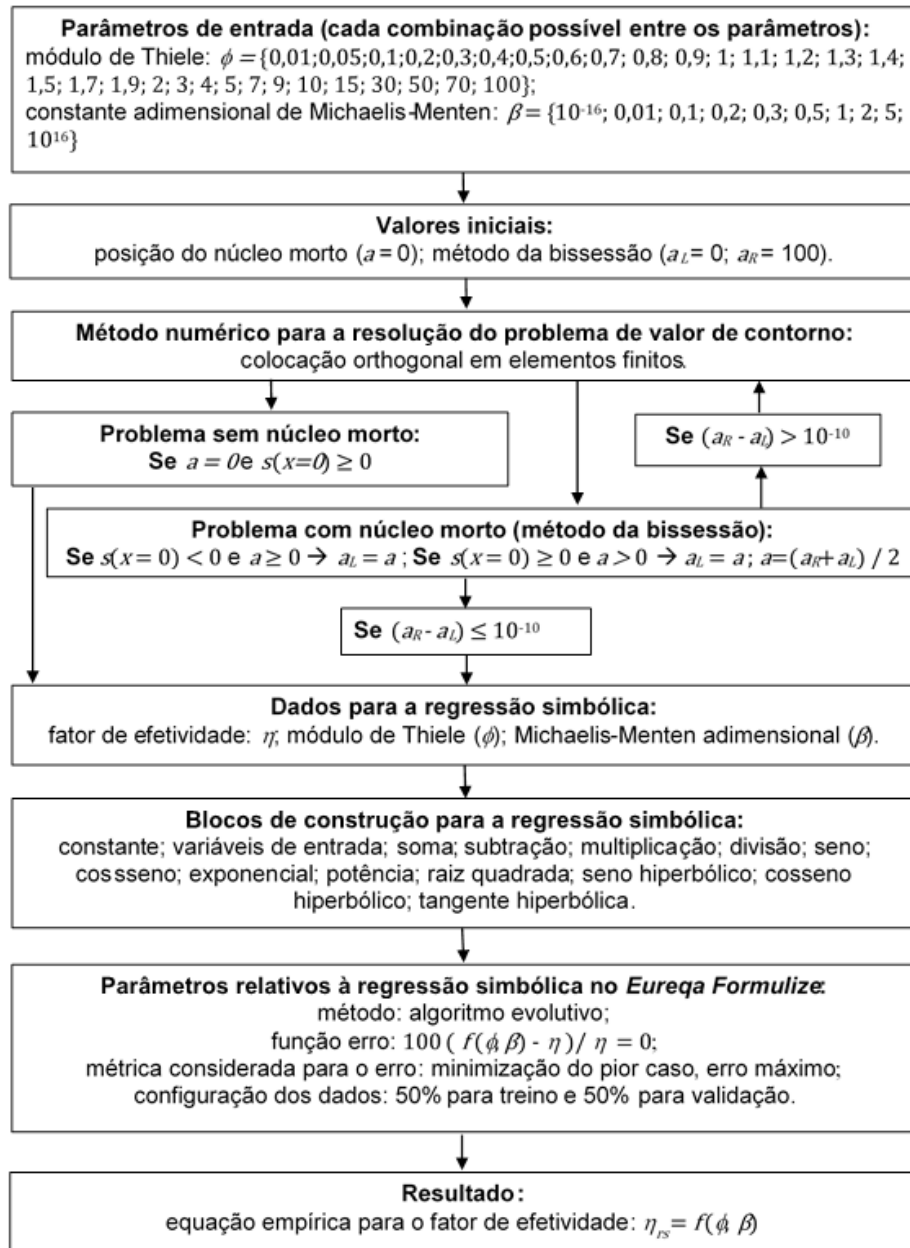


Figura 2 – Fluxograma do método utilizado para a regressão simbólica.

Na resolução do problema de valor no contorno para a obtenção dos dados utilizados na regressão simbólica, descrita no fluxograma da Figura 2, foi utilizado um algoritmo computacional desenvolvido no software *Wolfram Mathematica 11.3* no qual implementou-se o método da colocação ortogonal em elementos finitos.

Considerando todas as possíveis combinações de valores de  $\beta$  e  $\phi$  adotados, foram gerados 310 pontos para a regressão simbólica, a qual foi realizada no software *Nutonian Eureka Formulize*, desenvolvido pela empresa *DataRobot*. A função objetivo utilizada na regressão simbólica foi o valor absoluto máximo do erro ponderado entre os dados alimentados ( $h$ ,  $\beta$  e  $\phi$ ) e os resultados obtidos pelo modelo para a variável dependente, como mostrado na Equação 8 (PEREIRA *et al.*, 2017).

$$erro = \max \left| \frac{\eta - f(\phi, \beta)}{\eta} \right| * 100 \% \quad (8)$$

O procedimento de regressão simbólica foi realizado cerca de 10 vezes durante aproximadamente 10 horas de processamento computacional, sendo considerada como resposta a melhor das soluções obtidas.

## 5 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A equação para a determinação do fator de efetividade para partículas catalíticas esféricas e cinética de reação de Michaelis-Menten obtida via regressão simbólica é apresentada a seguir:

$$\eta = 0.0014 + 0.991 \tanh \left[ \frac{\tanh \left[ \operatorname{arcsinh} \left[ 0.0014 + \phi \sqrt{\tanh[\phi]} \right] \right]}{\phi \tanh[\phi] \tanh \left[ \beta + 0.93 \tanh \left[ 0.7 \phi + \sin \left[ \sqrt{\beta} \right] - \beta \right] \right]} \right] - 0.0000145 \phi \tanh \left[ \beta + 0.93 \tanh \left[ 0.7 \phi + \sin \left[ \sqrt{\beta} \right] - \beta \right] \right] \quad (9)$$

Os valores absolutos do erro máximo e do erro médio foram de 3,5 % e 1,1 %, respectivamente e do coeficiente de determinação ou explicação ( $R^2$ ) foi de 0,9996. Esses resultados indicam um excelente ajuste da equação proposta aos dados usados na regressão, o que é comprovado pelo gráfico apresentado na Figura 7. Observa-se que as curvas simuladas com o modelo (Equação 9) não possuem ruídos ou distorções, indicando uma boa capacidade preditiva do modelo quanto ao comportamento do fator de efetividade.

O gráfico da distribuição dos erros percentuais está apresentado na Figura 8.

Considerando os baixos valores de erro mostrados na Figura 8 e que os valores máximos de erro se encontram nos limites de valores de  $\phi$  (entre 80 e 100, para os quais  $\eta \cong 1/\phi$ ) e  $\beta$  (acima de  $10^{14}$ , cinética de primeira ordem com solução analítica conhecida), pode-se afirmar que o modelo dado pela Equação 9 descreve satisfatoriamente o comportamento dos dados do fator de efetividade gerados pela abordagem fenomenológica e que foram utilizados na regressão simbólica.

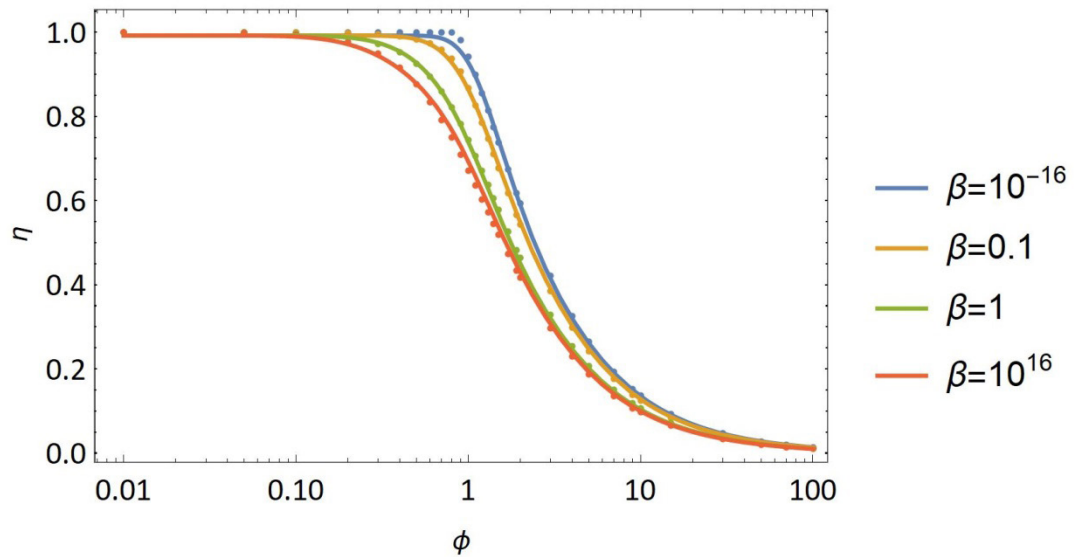


Figura 7 – Gráfico referente ao ajuste do modelo obtido via regressão simbólica

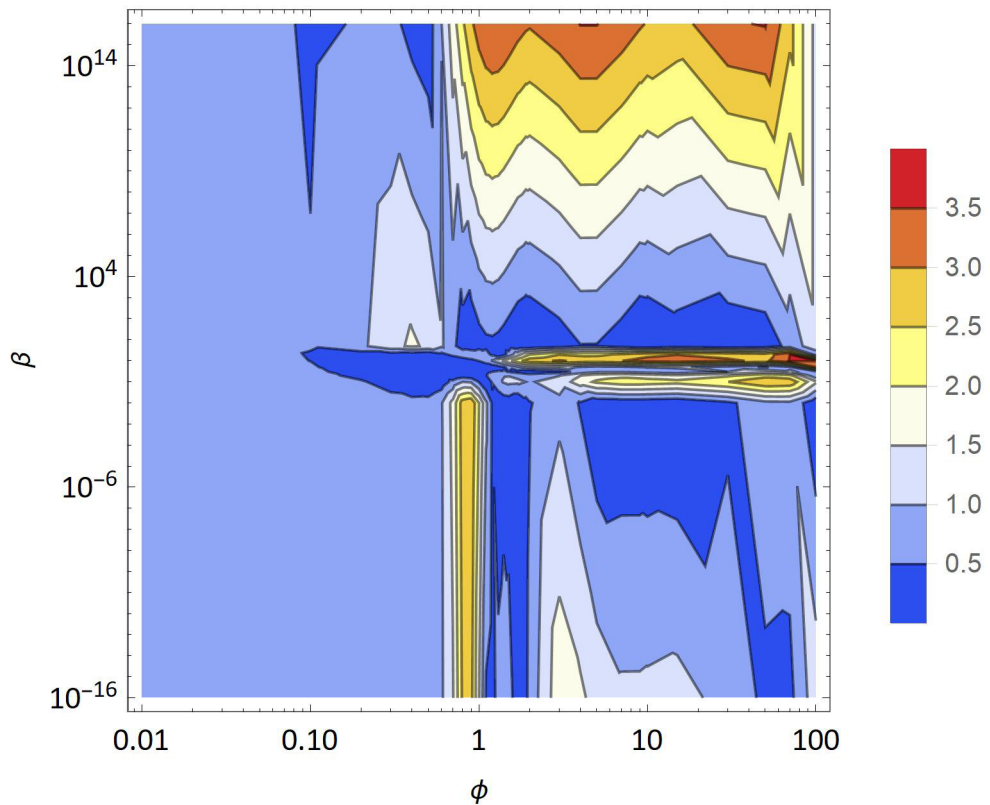


Figura 8 – Gráfico da distribuição dos erros percentuais do modelo na determinação do fator de efetividade para partículas catalíticas esféricas e cinética de Michaelis-Menten

Com base nos resultados obtidos pode-se considerar que o objetivo de obter uma equação explícita aproximada para determinar com precisão o fator de efetividade de partículas catalíticas esféricas foi atingido, haja vista os baixos valores absolutos dos erros percentuais cometidos nas previsões do fator de efetividade utilizando tal equação.

## 6 | CONCLUSÃO

Os resultados apresentados indicam que ferramentas de inteligência artificial, como a regressão simbólica podem ser úteis para o desenvolvimento de modelos matemáticos alternativos aos fenomenológicos, uma vez que a resolução de equações diferenciais complexas para a determinação de parâmetros, como o fator de efetividade, pode ser substituída pelo uso de equações empíricas explícitas, que são de resolução mais simples e rápida.

## REFERÊNCIAS

BAILEY, J. E.; OLLIS D. F. **Biochemical Engineering Fundamentals**. 2. ed. New York: McGraw-Hill, 1986.

BARMPALEXIS, P.; KACHRIMANIS, K., TSAKONAS, A., GEORGARAKIS, E.,  
**Symbolic regression via genetic programming in the optimization of a controlled release pharmaceutical formulation**. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, v. 107, n. 1, pp. 75-82, 2011.

DEVI, M. R.; SEVUKAPERUMAL, S.; RAJENDRAN, L. **Non-linear reaction diffusion equation with Michaelis–Menten kinetics and Adomian decomposition method**. *Applied Mathematics*, v. 5, n. 1, pp. 21-32, 2015.

DORAN, P. M. **Bioprocess Engineering Principles**. Academic Press, Waltham, 2013.

EDET E.; NTEKPE M.; OMEREJI S. **Current Trend in Enzyme Immobilization: A Review**. *International Journal of Modern Biochemistry*, v. 2, pp. 31-49, 2013.

FARIS, H.; SHETA, A. **A comparison between parametric and non-parametric soft computing approaches to model the temperature of a metal cutting tool**. *International Journal of Computer Integrated Manufacturing*, v. 19, pp. 64-75, 2015.

FOGLER, H. S. **Elements of Chemical Reaction Engineering**. 4. ed. Englewood Cliffs: Prentice-Hall International, 832 p., 2006.

HAERI, M. A.; EBADZADEH, M. M., FOLINO G., **Statistical genetic programming for symbolic regression**. *Applied Soft Computing*, v. 60, pp. 447-469, 2017.

ILLANES A. **Enzyme Biocatalysis: Principles and Applications**. Springer Science & Business Media, Netherlands, 390p., 2008.

JOY, R. A.; MEENA, A.; LOGHAMBAL, S.; RAJENDRAN, L. **A two parameter mathematical model for immobilized enzymes and Homotopy analysis method**. *Natural Science*, v. 3, n. 7, pp. 556-565, 2011.

KHALID, M. H.; KAZEMI, P.; PEREZ-GANDARILLAS, L.; MICHRAFY, A.; SZŁĘK, J.; JACHOWICZ, R.; MENDYK, A. **Computational intelligence models to predict porosity of tablets using minimum features**. *Drug Design*, p.193-202, 2017.

LU, Q.; REN, J.; WANG, Z. **Using Genetic Programming with Prior Formula Knowledge to Solve Symbolic Regression Problem**. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2016.

- MAHALAKSHMI, M.; HARIHARAN, G. **An efficient Chebyshev wavelet based analytical algorithm to steady state reaction–diffusion models arising in mathematical chemistry.** *Journal of Mathematical Chemistry*, v. 54, pp. 269-285, 2016.
- OLIVEIRA, R. L.; DIAS, J. L.; SILVA, O. S., PORTO, T. S. **Immobilization of pectinase from *Aspergillus aculeatus* in alginate beads and clarification of apple and umbu juices in a packed bed reactor.** *Food and Bioproducts Processing*, v. 09, pp. 9-18, 2018.
- OLIVEIRA, S. C. **Evaluation of effectiveness factor for immobilized enzymes using Runge-Kutta-Gill method: how to solve mathematical undetermination at particle center point?** *Bioprocess Engineering*, pp. 185-187, 1999.
- PEREIRA, F. M.; LOURES, C. C. A.; AMARAL, M. S.; GOMES, F. M.; PEDRO, G. A.; MACHADO, M. A. G.; REIS C. E. R.; SILVA, M. B. **Evaluation of fatty acids production by *Chlorella minutissima* in batch bubble-column photobioreactor,** *Fuel*, v. 230, pp. 155-162, 2018.
- PEREIRA F. M.; JUNIOR L. E. G.; GOMES F. M.; SILVA M. B.; OLIVEIRA, S. C. **Evaluation of effectiveness factor of immobilized enzymes using an approach based on artificial intelligence tools.** In. *XXI Simpósio Nacional de Bioprocessos, XII Simpósio de Hidrólise Enzimática de Biomassa.* Anais..., Aracajú, 2017.
- PEREIRA FM; OLIVEIRA SC. **Occurrence of dead core in catalytic particles containing immobilized enzymes: analysis for the Michaelis–Menten kinetics and assessment of numerical methods.** *Bioprocess and Biosystems Engineering*, v. 39, n. 11, pp. 1717-1727, 2016.
- RAMIREZ, W. F. **Solution of partial differential equations.** In: *Computational methods in process simulation.* Boston: Butherworth Heineman, 2. ed., cap. 10, pp. 389-413, 1998.
- ŠEKULJICA N. Ž.; PRLAINOVIĆ N. Ž.; JOVANOVIĆ J. R.; STEFANOVIĆ A. B.; DJOKIĆ, V. R.; DUŠAN, Ž. M.; KNEŽEVIĆ-JUGOVIĆ Z. D. **Immobilization of horseradish peroxidase onto kaolin.** *Bioprocess and Biosystems Engineering*, v. 39, n. 3, pp. 461-472, 2016.
- SHANTHI, D.; ANANTHASWAMY, V.; RAJENDRAN, L. **Analysis of non-linear reaction-diffusion processes with Michaelis–Menten kinetics by a new Homotopy perturbation method.** *Natural Science*, 2013, v. 5, pp. 1034-1046.
- VAN ROON, J. L.; ARNTZ M. M. H. D.; KALLENBERG, A. I.; PAASMAN, M. A., TRAMPER J.; SCHROËN, C. G. P. H.; BEEFTINK H.H. **A multicomponent reaction–diffusion model of a heterogeneously distributed immobilized enzyme.** *Applied Microbiology and Biotechnology*, v. 72, pp. 263-278, 2006.
- VLADISLAVLEVA, E. J.; SMITS G.F.; HERTOOG, D. **Order of nonlinearity as a complexity measure for models generated by symbolic regression via pareto genetic programming.** *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*, v. 13, n. 2, pp. 333-349, 2009.
- WASIK, S; FRATCZAK, F; KRZYSKOW, J; WULNIKOWSKI, J. **Inferring Mathematical Equations Using Crowdsourcing.** *Plos One*, 2015, v. 10, n. 12, p. e0145557, 2015.

## **SOBRE O ORGANIZADOR**

**ALBERDAN SILVA SANTOS** é Professor associado das faculdades de Química e Biotecnologia da UFPA; É Engenheiro Químico graduado pela UFPA; É Mestre em Química e Biotecnologia pelo Instituto de Química e Biotecnologia da UFAL; É Doutor em Bioquímica (Biotransformações com ênfase em oxidações microbiológicas) pelo Instituto de Química da UFRJ. Realizou Estágio pós-doutoral no Departamento de Biotecnologia do Instituto de Agroquímica e Tecnologia de Alimentos - IATA de Valencia, na Espanha. Atua no ensino de graduação e Pós-graduação no qual orienta Mestrandos e Doutorandos. Coordena projetos de cunho acadêmico-científico nos Laboratórios de Investigação Sistemática em Biotecnologia e Biodiversidade Molecular da UFPA, em áreas estratégicas como: Biotransformações; produção de enzimas; desenvolvimento de processos biotecnológicos no aproveitamento de resíduos agroindustriais para a produção de biomoléculas de interesse médico, cosméticas e farmacêutica; produção de biomoléculas a partir de cultivo de micro-organismos e cultivo de células vegetais. Aplica técnicas avançadas de Metabolômica e Lipidômica (CG/EM, LC/MS) na investigação metabólica de plantas e micro-organismos. Contribuiu na criação do curso de graduação e do programa de pós-graduação em Biotecnologia da UFPA. Foi o 1º Diretor da Faculdade de Biotecnologia da UFPA no período de 2009-2011. Atuou como vice-coordenador protempore do Programa de Pós-graduação em Biotecnologia da UFPA. Possui diversas publicações nas áreas da Química e Biotecnologia, assim como patentes. Recebeu a primeira Carta Patente na UFPA em dezembro de 2013. É pioneiro na otimização de processo de produção de metabólitos secundários e enzimas em cultura de células vegetais e de micro-organismos na Região Norte do Brasil.

Agência Brasileira do ISBN  
ISBN 978-85-85107-47-5

