

# Importância dos bioprocessos e aplicações industriais dos Processos fermentativos

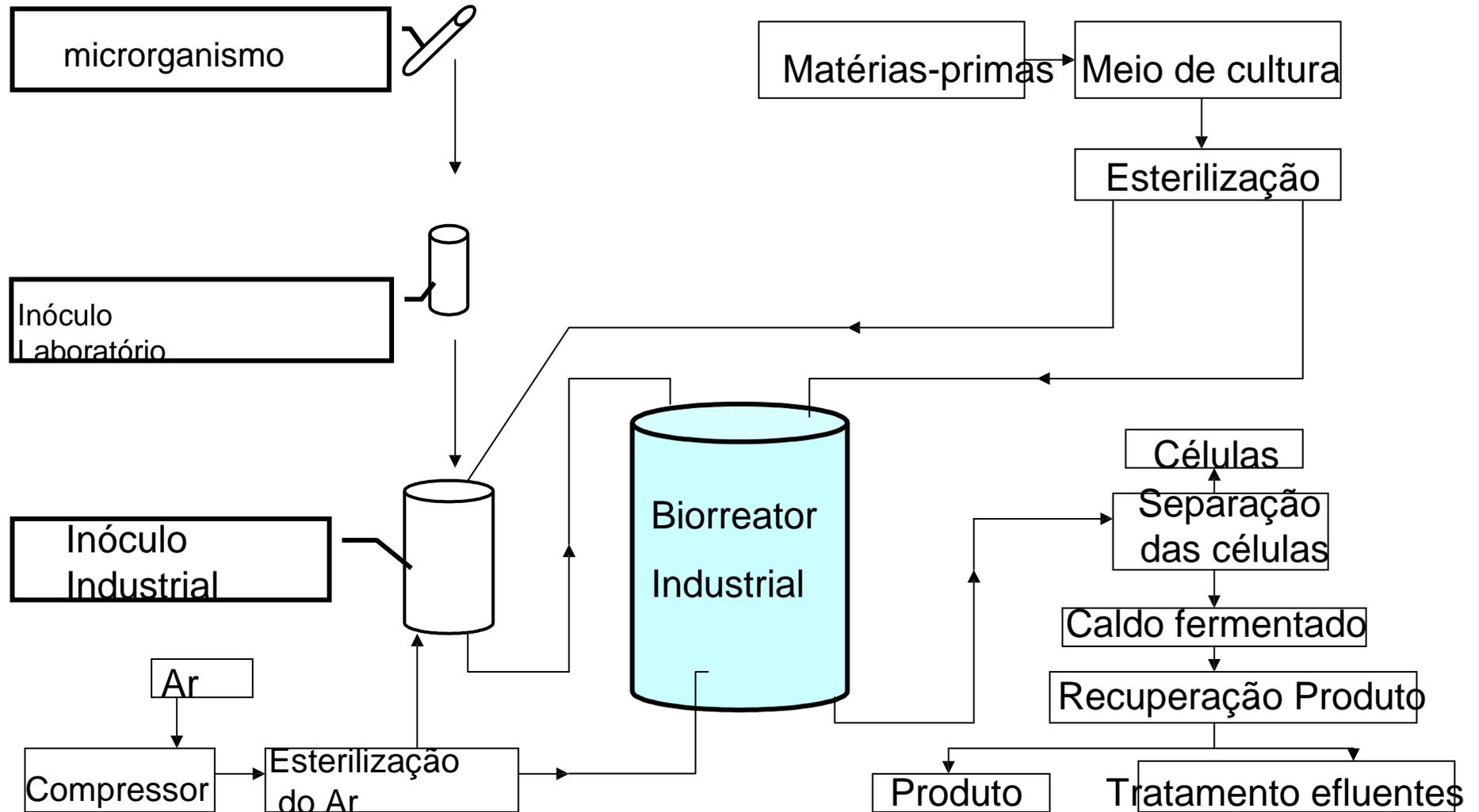
# BIOPROCESSOS

- Bioprocesso – aplicação industrial de reações ou vias biológicas, mediadas por células vivas inteiras de animais, plantas, microrganismos ou enzimas sobre condições controladas para a biotransformação de matérias primas em produtos;
- Bioprocesso também pode ocorrer sem resultar em um produto direto tais como:
- biorremediação, desintoxicação de resíduos ou de efluentes com ou sem subproduto ou derivados
- Produtos: alimentos, bebidas, medicamentos ou compostos industriais
- Escala laboratorial
- Escala industrial

# BIOPROCESSOS

- **Bioprocessos** compreendem um conjunto de operações que incluem:
  - *tratamento da matéria prima;*
  - *preparo dos meios de propagação e produção;*
  - *esterilização e a transformação do substrato em produto(s);*
  - *processos de produção;*
  - *processos de separação e purificação de produto(s).*
- A distinção entre bioprocessos e processos químicos está calcada na natureza dos catalisadores utilizados em suas reações
  - mediante a ação de:
    - *microrganismos;*
    - *células animais ou vegetais;*
    - *enzimas.*

# ESQUEMA DE UM BIOPROCESSO



# Biorreatores

- Biorreatores, reatores
- bioquímicos, reatores biológicos são os reatores químicos nos quais ocorrem uma série de reações químicas catalisadas por biocatalisadores

# PROCESSOS FERMENTATIVOS

- **Substrato**
- Uma grande variedade de matérias-primas, geralmente provenientes da agroindústria, são utilizadas como fonte(s) de substrato(s) e outros nutrientes. De uma forma geral, as matérias-primas de bioconversões podem ser agrupadas em função da estrutura e da complexidade molecular dos substratos.
- A matéria-prima é um dos componentes mais relevantes nos custos de produção, havendo casos em que pode representar até 75% do custo total, sendo esta uma das razões pelo crescente interesse no aproveitamento de resíduos agroindustriais.

# PROCESSOS FERMENTATIVOS

- A escolha dos nutrientes adequados à geração do produto de interesse está relacionada à atividade metabólica desenvolvida pelos microrganismos. Nesse ponto, destaca-se a importância das informações obtidas sobre as exigências nutricionais da população microbiana envolvida no processo. Torna-se necessário, então, utilizar fontes adequadas, isto é, que possuam os componentes necessários ao bom desempenho do microrganismo. Assim, é preciso fortificar a matéria-prima com os componentes que faltam e retirar aqueles que inibem, de modo a permitir uma rápida e eficiente conversão do substrato em produto com o rendimento desejado.
- As condições que permitem a produção máxima de **massa molecular** não são necessariamente as mesmas que permitem a máxima produção de um determinado produto. *Aspergillus niger*, por exemplo, dá melhores rendimentos de ácido cítrico, quando seu crescimento é restringido, por concentrações de semi-inanição de nitrogênio, fósforo, porém com alta concentração de açúcar.
- Agrupamento das fontes de substrato em função da estrutura e da complexidade molecular dos substratos.

# PROCESSOS FERMENTATIVOS

- **Substratos solúveis** que podem ser facilmente extraídos produto(s) como por exemplo, sacarose, glicose, frutose e lactose, provenientes de cana-de-açúcar, beterraba, melaço, soro de leite, etc.
- **Substratos insolúveis**, que precisam de tratamento moderado para solubilização e hidrólise, antes da conversão em produto(s) como por exemplo, amido de milho, mandioca, trigo, cevada, batata, etc.
- **Substratos insolúveis muito resistentes**, que necessitam de pré- tratamento físico, seguido de hidrólise química ou enzimática para produzir substratos na forma monomérica a ser convertidos em produto(s)
  - como, por exemplo, celulose e hemicelulose.

# PROCESSOS FERMENTATIVOS

- **Fonte de energia:**
- A adenosina-trifosfato (ATP) é o composto mais importante nas transformações de energia das células. As bactérias e as algas fotossintéticas podem utilizar a energia da luz para formação de ATP; as bactérias autotróficas podem gerar ATP pela oxidação de compostos inorgânicos; ao passo que as bactérias, leveduras e fungos heterotróficos formam ATP oxidando compostos orgânicos. Nas indústrias de fermentação, a fonte mais comum de energia é amido ou melaço.
- **Fonte de carbono:**
- As necessidades de carbono são supridas com a fonte de energia, porém as bactérias autotróficas e fotossintéticas utilizam dióxido de carbono. A via pela qual os heterotróficos metabolizam carbono de substrato é importante para se determinar a quantidade de carbono convertido em material celular. Verifica-se que os organismos facultativos incorporam cerca de 10% do carbono do substrato quando metabolizam anaerobiamente, porém 50 - 55% com metabolismo completamente aeróbio.
- **Fonte de nitrogênio**
- O nitrogênio pode ser suprido à maioria dos organismos industrialmente importantes por meio de amônia ou de seus sais, embora o crescimento seja mais rápido quando se utiliza nitrogênio orgânico. Os compostos orgânicos nitrogenados mais utilizados industrialmente são: farelo de soja, farelo de amendoim, farinhas de peixe ou carne, as borras de cerveja, extrato de levedura, soro de leite.
- **Fonte de minerais:**
- fósforo e magnésio são constituintes particularmente importantes no meio de cultura, pois são relacionados com todas as reações de transferência de energia cálcio,
- Também são indispensáveis para o bom desenvolvimento da cultura, o potássio, enxofre e sódio, assim como os micronutrientes: ferro, cobalto, cobre e zinco.

# Esterilização de equipamentos e substrato

- **5.2 Esterilização de equipamentos e substrato**
- Esterilização é o processo físico ou químico que destrói ou inativa todas as formas de vida presentes em um determinado material, especialmente microrganismos incluindo bactérias, fungos - tanto em suas formas vegetativas como esporuladas - e vírus. O termo esterilização possui um significado absoluto e não relativo, ou seja, uma substância ou material não pode ser parcialmente estéril. Um material estéril é totalmente isento de qualquer organismo ativo.
- Em alguns processos biotecnológicos industriais, a eliminação parcial da população microbiana dos equipamentos e meios de crescimento é suficiente para garantir a qualidade que se deseja no produto. Por exemplo, nos processos onde inibidores de crescimento são produzidos (fermentação alcoólica, produção de vinagre, ácido láctico, antibióticos e outros biocidas), o teor de inibidor impede em maior ou menor grau o crescimento de vários microrganismos.
- Existem, também, bioprocessos em que se prescinde totalmente de assepsia, como é o caso dos biotratamentos, nos quais a microbiota nativa, atuando de forma consorciada é extremamente desejável, para que haja redução da carga orgânica poluidora. Na prática, considera-se que uma esterilização foi realizada com sucesso quando garantida a assepsia adequada.
- A esterilização pode ser pela destruição ou pela retirada dos microrganismos do meio. A *destruição* é feita pela aplicação de **calor**, **produtos químicos** ou **radiação**. A *retirada* é feita por processo de **filtração**.

# Esterilização de equipamentos e substrato

- A esterilização com calor pode ser ***descontínua (batelada)*** ou ***contínua***.
- Nos dois casos, o aquecimento poderá ser pela **circulação de meio aquecedor como vapor** ou pela **injeção direta de vapor** no meio.. Injeção direta de vapor

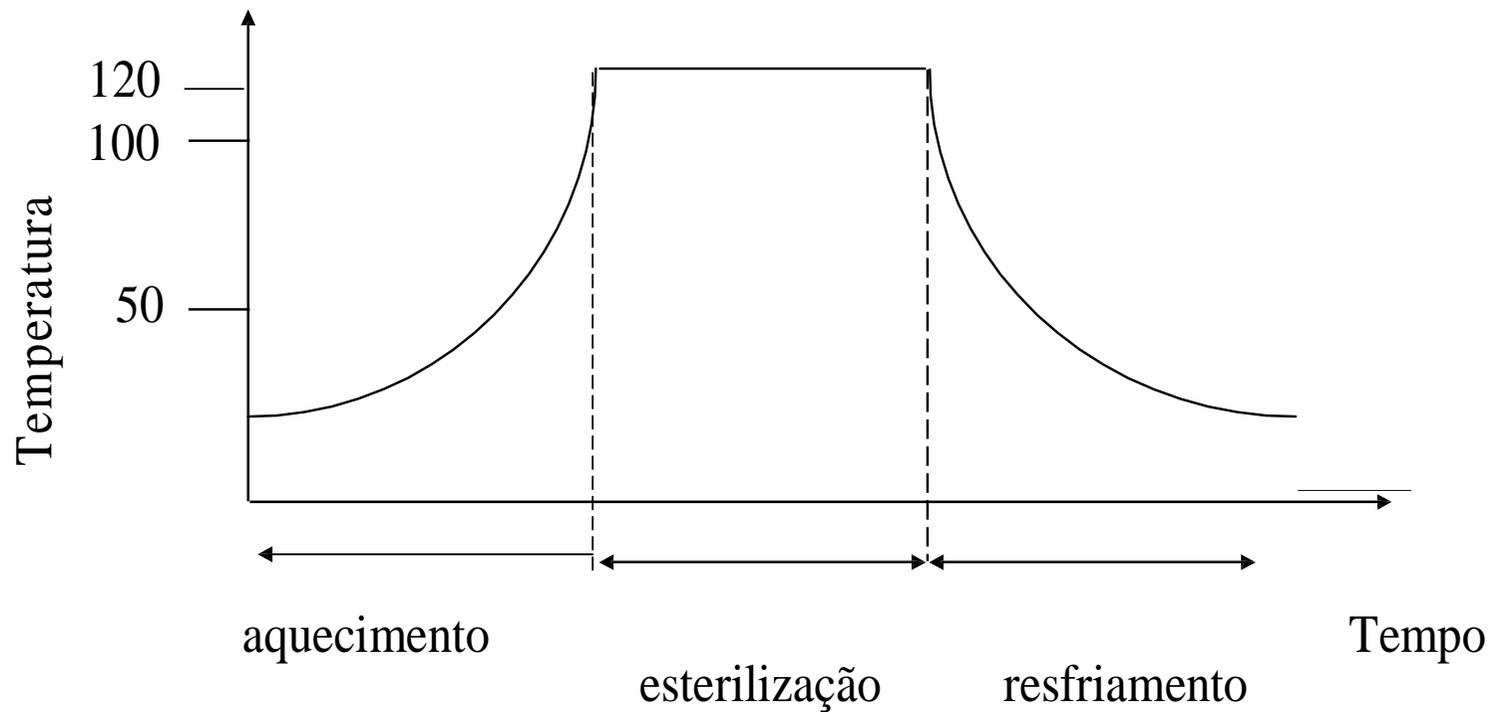
# Esterilização de equipamentos e substrato

- Na esterilização em batelada, o tempo total de esterilização é relativamente grande, podendo dar origem a decomposição de nutrientes termo-sensíveis, como vitaminas, ou provocar reações indesejáveis entre os constituintes do meio, como, por exemplo, reações entre aminoácidos e açúcares redutores (reação de Maillard).
- Esta modalidade de esterilização vem sendo substituída, sempre que possível, pela esterilização contínua, na qual se preserva mais a integridade dos constituintes do meio, já que o aquecimento e o resfriamento são praticamente instantâneos.
- Obviamente, a esterilização contínua é essencial para sistemas contínuos de fermentação.

# Esterilização de equipamentos e substrato

- ***Esterilização em batelada , com vapor (descontínua)*** - Todo conteúdo do biorreator é esterilizado em uma só operação . Pode ser de duas maneiras :
  - - em uma autoclave
    - . Aquecimento da água contida na autoclave
    - . Injeção de vapor
  - - no próprio biorreator
    - . Circulação de vapor
    - . Injeção direta de vapor

# Esterilização de equipamentos e substrato



# Esterilização de equipamentos e substrato

- **Esterilização contínua com vapor** - As vantagens com relação à esterilização em batelada são :
  - - Ciclos de esterilização mais curtos;
  - - Melhor utilização de energia;
  - - Redução da perda de nutrientes;
  - - Facilidade de condução do processo;
- Esse tipo de esterilização pode ser por ***injeção direta*** de vapor ou ***aquecimento indireto*** com vapor.

# Esterilização de equipamentos e substrato

- **Esterilização química:** é um método menos importante que os anteriores. É utilizado para a esterilização de superfícies. Para a esterilização de equipamentos é muito utilizado o óxido de etileno. Ele destrói tanto células vegetativas, como esporos, mas só é efetivo em presença de água. É utilizado em mistura com dióxido de carbono ou nitrogênio, na forma gasosa (2-50% de concentração). Dois grupos:
  - - *Desinfetantes:* são substâncias que agem diretamente sobre estruturas microbianas, causando a morte do microrganismo. Agem tanto sobre os microrganismos como sobre seres superiores. São portanto, tóxicos em gerais, sem especificidade;
  - *Agentes quimioterápicos:* São substâncias que interferem em determinadas vias metabólicas. São portanto específicos aos microrganismos que possuem a via metabólica sensível. Podem ser sintéticos como as sulfas e cloranfenicol ou naturais como os antibióticos.

# Esterilização de ar

- A produção de grande quantidade de ar estéril para bioprocessos aeróbicos é comum aos processos industriais. Apenas para se ter uma idéia da importância da esterilização do ar, imagine-se a necessidade de fornecer ar esterilizado para um reator de 100 m<sup>3</sup> razão específica de 0,5/min. ou 0,5 v.v.m. (0,5 volume de ar por volume de meio por minuto). Portanto seria necessário esterilizar 0,5 m<sup>3</sup> ar/min. Admitindo-se uma contaminação do ar ambiental da ordem de 10<sup>3</sup> partículas/m<sup>3</sup>, caso não houvesse a esterilização do ar, introduzir-se-ia no reator 5x10<sup>4</sup> partículas/min. Sabendo-se que um bioprocessamento pode frequentemente ocorrer durante 100 horas, isto significaria introduzir um total de 3x10<sup>8</sup> partículas contendo microrganismos, ao longo de 100 horas de processo.

# Esterilização de ar

- **Esterilização por Calor:** deve-se utilizar temperaturas elevadas (218 o C, em 24 segundos), pois as bactérias e esporos são resistentes ao calor seco;
- **Esterilização por radiações:** apenas as radiações ultravioleta encontram aplicação prática. Em virtude de seu baixo poder de penetração, há necessidade de tempos de exposição muito longos, dificultando seu uso em larga escala. A energia sônica, os raios catódicos de alta energia e os raio e os raios gamas podem ser aplicados na esterilização de ar. Na prática os custos de investimento inviabilizam o uso corrente.
-

# Agentes de fermentação:

- ***Bactérias:***
- As bactérias são onipresentes na natureza, em ambientes aeróbios e anaeróbios contendo água.
- Entre os gêneros, as habilidades sintéticas variam desde àquelas das espécies autotróficas, que requerem apenas compostos inorgânicos para o crescimento, àquelas das espécies heterotróficas. Igualmente há uma enorme amplitude de habilidade degradativa. Por causa dessas capacidades diversas, as bactérias tem sido exploradas industrialmente para acumular produtos intermediários e finais do metabolismo.
- São uma rica fonte de produção de enzimas.

# Agentes de fermentação:

- - *Vírus*:
- Os vírus são os menores microrganismos. Os vírus parasitos de bactérias são denominados bacteriófagos. A cultura de vírus para testar drogas antivirais e para a produção de vacinas é um importante empreendimento industrial.

# Agentes de fermentação:

- **Fungos:** Os fungos são amplamente espalhados na natureza em ambientes de umidade mais baixa do que aquela que favorece as bactérias. O metabolismo de fungos é essencialmente aeróbio. Do ponto de vista morfológico os fungos são divididos em dois grandes grupos: os **bolores** e as **leveduras**.
- **Bolores:** caracterizam-se por formarem um *micélio* que é um conjunto de estruturas filamentosas denominadas *hifas*.
- **Leveduras:** são fungos geralmente unicelulares de forma e tamanho muito variados, indo desde elementos esféricos até células elípticas, quase filamentosas.

# Agentes de fermentação:

- *Para todos os microrganismos existem três temperaturas cardiais: temperatura mínima abaixo da qual não há crescimento; temperatura máxima acima da qual não há crescimento; temperatura ótima, onde o crescimento é máximo. A temperatura ótima de crescimento microbiano varia com o tipo de microrganismo .*
- *A faixa de crescimento mais comum situa-se entre 25 e 45 °C .*
- *Termófilas: em torno de 60 0C*
- *Criófilas: em torno de 10*
- *Mesófilas: entre 20 e 40 0C*

# Agentes de fermentação:

- **Fontes de microrganismos de interesse**
- Microrganismos que possam ter interesse industrial, podem ser obtidos basicamente das seguintes formas:
- isolamento a partir de recursos naturais;
- compra em coleções de cultura;
- obtenção de mutantes naturais;
- obtenção de mutantes induzidos por métodos convencionais;
- obtenção de microrganismos recombinantes por técnicas de engenharia genética.

# Agentes de fermentação:

- **Características desejáveis de microrganismos**
- Para uma aplicação industrial, espera-se que os microrganismos apresentem as seguintes características gerais:
- elevada eficiência na conversão do substrato em produto;
- permitir o acúmulo de produto no meio para se ter elevada concentração do produto no substrato;
- não produzir substâncias incompatíveis com o produto;
- apresentar constância quanto ao comportamento fisiológico;
- não ser patogênico;
- não exigir condições de processo muito complexas;
- não exigir substratos dispendiosos;
- permitir a rápida liberação do produto para o meio.

# Agentes de fermentação:

- Muitas células vivas necessitam de oxigênio para manutenção de seu metabolismo.
- Nos bioprocessos conduzidos com microrganismos aeróbios, **(Bioprocessos aeróbicos)** o oxigênio é suprido ao biorreator, via de regra, como bolhas de ar, através de um compressor
- Nos **bioprocessos anaeróbicos**, os microrganismos obtém o oxigênio metabólico através de substâncias que contém oxigênio ligado molecularmente.

# Agentes de fermentação:

- Nos bioprocessos aeróbicos, o suprimento adequado de oxigênio para atender a demanda da célula é imperativo, assim como a manutenção de condições anaeróbicas estritas no segundo caso. Se essas exigências não forem atendidas o processo terá seu potencial limitado, podendo haver desvios no metabolismo celular ou mesmo sua interrupção, com a conseqüente morte da célula.
- Fungos algas e algumas bactérias são aeróbicos obrigatórios ;  
Algumas bactérias são anaeróbicas estritas ;
- Leveduras e muitas bactérias podem desenvolver-se em ambas as condições, são aeróbicas facultativas.

# Tipos de fermentação:

- **Processos de fermentação em meio líquido e na superfície**
- São aqueles em que a biomassa situa-se na superfície do meio líquido, em contato direto com o ar atmosférico, que fornece o oxigênio necessário à produção microbiana.
- A diminuição da concentração de nutrientes nas camadas superficiais faz com que cheguem à superfície, por difusão, os nutrientes das camadas mais profundas. Também, por difusão, o(s) produto(s) do metabolismo se dispersa(m) no meio em fermentação. Portanto, a difusão e a relação entre a área oferecida e o volume de meio desempenham papel importante em bioprocessos operados em superfície.
- O meio de cultivo é colocado em recipientes rasos, de modo a oferecer grande área ao desenvolvimento do agente. Como as taxas de transferência de massa de nutrientes são lentas, os tempos de fermentação são consideravelmente longos.
- Os processos em superfície são de operação difícil e são considerados antieconômicos, devido ao alto custo de produção resultante da manipulação custosa da esterilização (incluindo ambiente), enchimento, esvaziamento e limpeza das várias bandejas necessárias a produção em larga escala. Este tipo de processo limita-se, via de regra, aos fungos filamentosos, que tendem a formar película micelial na superfície do meio.

# Tipos de fermentação:

- **Processos de fermentação em meio líquido submersos**
- São aqueles em que o microrganismo produtor se desenvolve no interior do meio de fermentação, geralmente agitado. No caso de fermentações aeróbias, o oxigênio necessário à população em desenvolvimento é suprido, através de um compressor, por borbulhamento de ar.
- A maioria das fermentações industriais importantes é realizada por processo submerso. Pode-se citar que uma determinante redução no preço de muitos produtos, anteriormente obtidos por processos em superfície, foi a possibilidade de adaptá-los aos processos submersos.

# Tipos de fermentação:

- Comparados com os processos em superfície, os processos submersos oferecem uma série de vantagens:
- - pode-se manipular, com maior facilidade, maiores volumes de meio;
- - a massa de microrganismos responsáveis pela transformação fica totalmente submersa no meio nutriente de maneira uniforme, o que pode ser ajustado para fornecer as condições ideais de crescimento e produção;
- - a absorção de nutrientes e excreção de metabólitos são executadas com maior eficiência, levando a menores tempos de fermentação e,
- conseqüentemente, melhor produtividade;

# Tipos de fermentação:

- **Fermentação em estado sólido**
- Processo que refere-se a cultura de microrganismos sobre ou no interior de partículas em matriz sólida, onde o conteúdo de líquido ligado a ela está a um nível de atividade de água que, assegure o crescimento e metabolismo das células e, por outro lado, não exceda a máxima capacidade de ligação da água com a matriz sólida.
- A fermentação em estado sólido, também denominada de *Fermentação em meio semi-sólido*, é o mais antigo processo fermentativo.

# Tipos de fermentação:

- Evolução da fermentação semi-sólida(estado sólido)
- 2.600 a.C. Produção de pão pelos egípcios
- 2.500 a.C. Produção de “koji” no Japão
- Século XVIII Produção de vinagre de polpas
- 1.900 -1920 Produção de enzimas fúngicas
- 1.920 -1940 Enzimas fúngicas, ác.cítrico
- 1.940 -1.950 Produção de penicilina
- 1.950 -1.960 Produção de esteróis
- 1.960 -1980 Micotoxinas e alimentos enriquecidos
- 1.990 -.... Vários outro produtos, enzimas, álcool

# Tipos de fermentação:

- Fermentação em estado sólido remete à idéia de dois tipos de materiais insolúveis em água, sobre os quais os microrganismos irão crescer: quando o suporte sólido atua ele próprio como fonte nutrientes e e no caso em que os nutrientes são solúveis em água e os microrganismos estão aderidos a uma matriz sólida, inerte ou não, que irá absorver o meio de cultura líquido. A maioria dos processos utilizam o princípio em que o suporte sólido atua também como fonte de nutrientes.
- Os Substratos tradicionalmente utilizados são produtos agrícolas como o arroz, o trigo, a cevada, o milho e a soja, além de substratos não convencionais como os resíduos agro-industriais e florestais, destacando-se: o bagaço de cana-de- açúcar, o sabugo de milho, o farelo de trigo e a palha de arroz.
- O grande interesse nesses processos decorre do fato dessas matérias-primas não possuírem custos de produção associados diretamente, sendo uma forma de se agregar valor a resíduos que se formam em abundância.

# Tipos de fermentação:

- Em linhas gerais, a operação dos bioprocessos em meios semi-sólidos, pode ser realizada sem agitação mecânica, com agitação ocasional ou contínua em reatores dos tipos: bandeja; tambor rotativo; esteira rolante; reator tubular horizontal; tubular vertical; sacos plásticos.
- A fermentação em meio sólido apresenta as seguintes vantagens:
  - - Simplicidade dos meios de fermentação. O substrato sólido pode requerer somente adição de água, embora outros nutrientes possam ser adicionados;
  - - Ausência de requerimentos de máquinas e equipamentos sofisticados;
  - - Demanda reduzida de energia;
  - - Baixo grau de umidade, reduzindo os problemas de contaminação;
  - - As condições de crescimento do microrganismo agente do bioprocessos são similares às encontradas em seu ambiente natural;
  - - Ausência de formação de espuma;

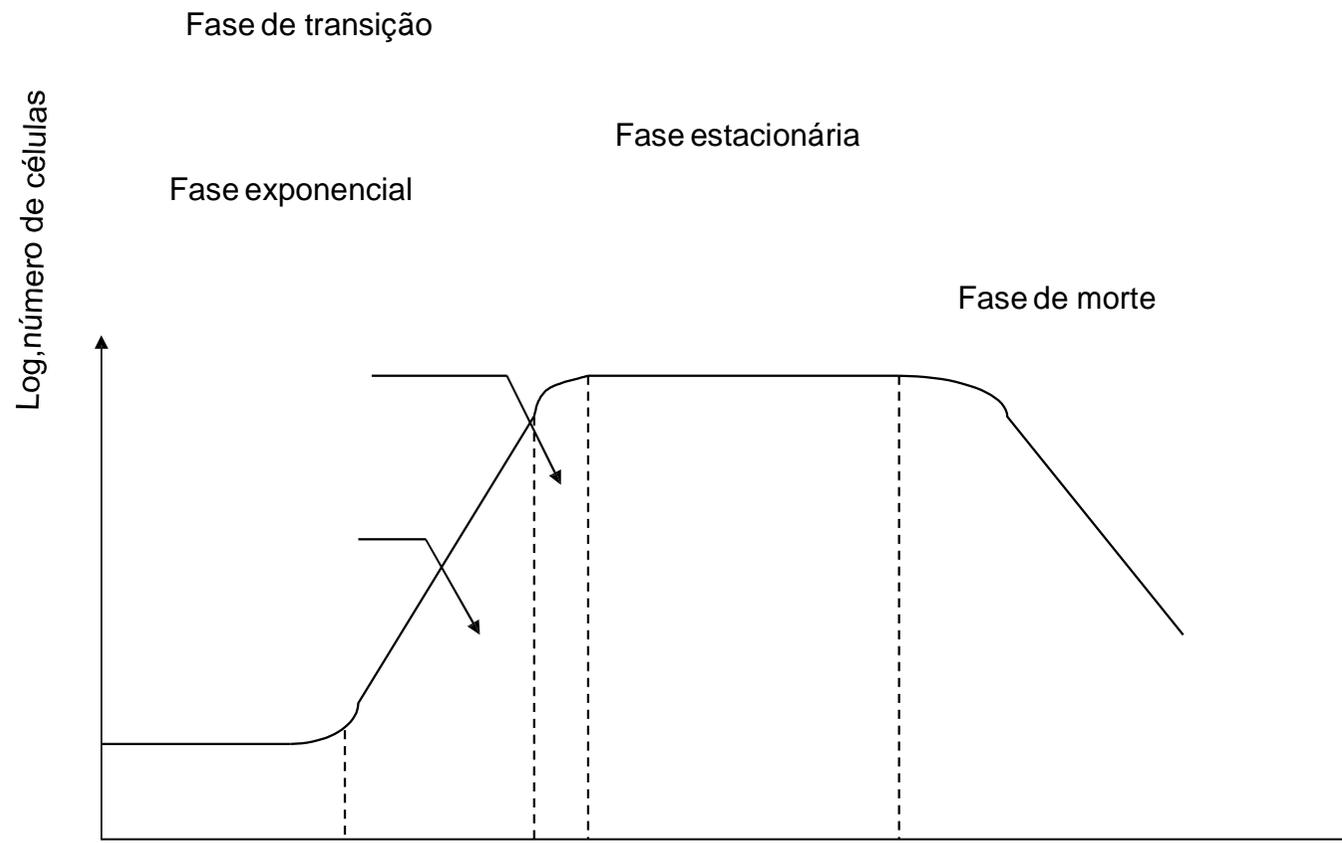
# Tipos de fermentação:

- Fatores limitantes:
- - Menor acessibilidade e disponibilidade de substrato;
- - Problemas de transferência de massa (oxigênio e nutrientes), calor;
- - Dificuldades no Controle de variáveis físico-químicas: pH, temperatura, oxigênio;
- - Dificuldades no aumento de escala.

# CINÉTICA:

- A cinética de um bioprocesso consiste na análise da evolução dos valores de concentração de um ou mais componentes do sistema produtivo, em função do tempo do bioprocesso. Entende-se como componentes, o microrganismo (biomassa), os produtos do processo (metabólitos) e os nutrientes ou substratos que compõem o meio de cultura.
- X - Biomassa
- S - Substrato
- P - Produto P
- t Tempo

# Cinética



# Cinética

- **Biorreatores**
- Denomina-se biorreatores, reatores bioquímicos, reatores biológicos, os reatores químicos nos quais ocorre uma série de reações químicas catalisadas por biocatalisadores que podem ser enzimas, ou células vivas (microbianas, animais ou vegetais).

# Biorreatores

- **I. Reatores em fase aquosa (bioprocesso submerso)**
- **I.1 Células/enzimas livres**
- Reatores agitados mecanicamente
- Reatores agitados pneumaticamente
- Coluna de bolhas (“bubble column”) Reatores “air-lift”
- Reatores de fluxo pistonado (“plug-flow”)
- **I.2 Células/enzimas immobilizadas em suporte**
- Reatores com leito fixo Reatores com leito fluidizado Outras concepções
- **I.3 Células/enzimas confinadas entre membranas**
- Reatores com membranas planas
- Reatores de fibra oca (“hollow-fiber”)
-

# Biorreatores

- **II. Reatores em fase não-aquosa (bioprocesso semi-sólido)**
- Reatores estáticos (reatores com bandeja)  
Reatores com agitação (tambor rotativo)  
Reatores com leito fixo
- Reatores com leito fluidizado gás-sólido

# Processos de Fermentação

- Existem infinitas formas de se conduzir um reator biológico, dependendo das características próprias do microrganismo, meio de cultivo, e dos objetivos específicos do processo que se pretende executar.
- Serão abordadas as formas mais gerais entendendo tal estratégia permitirá as particularizações que se fizerem necessárias:

# Processos de Fermentação

- • Descontínuo
- • com um inoculo por tanque
- • com recirculação de células
- • Semicontínuos
- • sem recirculação de células
- • com recirculação de células
- • Descontínuo alimentado
- • sem recirculação de células
- • com recirculação de células
- • Contínuo
- • executado em um reator (com ou sem recirculação de células)
- • executado em vários reatores (com ou sem recirculação de células)
-

# Processos de Fermentação

- **Descontínuo simples**
- O principal problema desta forma de operar bioprocessos é decorrente de fenômenos de inibição pelo substrato, produto, ou outros metabólitos.
- Concentrações elevadas de substrato inibem o agente biológico. Este efeito está relacionado, em células vivas, a fenômenos osmóticos que resultam em plasmólise celular. As possíveis razões para o fenômeno são a repressão na síntese de enzimas e a desidratação dos sistemas enzimáticos, devida à perda de água da célula ou à inibição do transporte de nutrientes para o seu interior.
- É fato bem conhecido que a célula viva polui seu ambiente com produtos do seu metabolismo até fazer cessar o crescimento e, eventualmente, perder sua viabilidade, fenômeno conhecido como inibição pelo produto.

# Processos de Fermentação

- **Descontínuo com recirculação de célula**
- Uma alternativa ao processo batelada simples é a recirculação de células, ou seja, ao se encerrar a batelada efetua-se a separação das células por centrifugação ou mesmo sedimentação no interior do próprio biorreator, enviando apenas o líquido fermentado para a recuperação do produto. Com isso busca evitar o preparo de um novo inóculo para cada batelada, reduzindo custos e redução de tempo para a obtenção de altas concentrações de célula no reator. Esse processo é também conhecido como batelada repetida.

# Processos de Fermentação

- **Contínuo**
- No processo contínuo procura-se estabelecer um fluxo contínuo de líquido através do reator, ou reatores dispostos em série.
- A operação de um sistema contínuo, constituído por vários reatores em série, no qual
- a alimentação de um dado reator da série é o efluente do reator anterior, visa o
- estabelecimento de diferentes condições nos vários biorreatores da série.
- 
- O reator contínuo permite o reciclo de células. O líquido bioprocessado, efluente de um dado biorreator, pode ser submetido a um sistema de separação dos microrganismos, os quais podem ser retornados ao volume de reação, sendo líquido enviado para recuperação do produto.
- Em se tratando de reatores em série, essa operação pode ser efetuada em qualquer reator da série, retornando-se o microrganismo para o fermentador mais adequado.

# Processos de Fermentação

- **Descontínuo alimentado (“fed batch”)**
- É aquele no qual inicialmente se introduz o inóculo, ocupando uma fração do volume útil da ordem de 10 a 20%, iniciando-se então a alimentação com o meio de cultura, a uma vazão adequada, sem ocorrer a retirada de líquido processado. Essa operação prolonga-se até o preenchimento do volume útil do reator, quando então inicia-se a retirada do caldo processado para a recuperação do produto. Pode-se incluir a essas operações o reciclo de células a fim de se iniciar um novo período de alimentação. A alimentação pode ser constante ou intermitente, com vazões constantes ou não. Como também, pode-se variar a composição do meio de alimentação.
- O processo descontínuo alimentado pode ser dividido em dois grupos, baseados no fato de a adição de substrato ser ou não controlada por um mecanismo de retroalimentação.
- No modo de operação com controle por retroalimentação, o fornecimento de substrato pode ser controlado em função da concentração deste no meio (controle direto) ou em função de outros parâmetros (controle indireto) tais como densidade óptica, pH, quociente respiratório, e outros.

# Processos de Fermentação

- **Semicontínuo**
- O sistema semicontínuo diferencia-se do descontínuo alimentado, pelo fato de se retirar o líquido processado e se proceder o preenchimento do reator a uma vazão muito elevada, de forma a imaginar que o reator esteja sendo preenchido instantaneamente. Ao final do novo ciclo, procede-se novamente à retirada de uma dada fração do volume, 30 a 60% e se preenche o reator instantaneamente. Na verdade, na prática, para grandes volumes esse preenchimento contínuo não ocorre, recaindo no reator descontínuo alimentado. De qualquer forma, trata-se de uma técnica distinta, na qual está embutida a idéia a operação por choques de carga de substrato.
- Alertamos sobre a possibilidade de uso de misturas de conceito (descontínuo, contínuo, descontínuo alimentado), a fim de se conseguir o máximo de desempenho de um dado sistema biológico, reforçando a idéia sobre a enorme flexibilidade que dispõe para a operação de um biorreator.

# Processos de Fermentação

- **Vantagens e desvantagens do processo contínuo em relação ao processo descontínuo**
- As principais vantagens apresentadas pelo processo contínuo, em relação ao descontínuo, tradicional, são decorrentes da operação em estado estacionário, podendo-se destacar:
- aumento da produtividade do processo, em virtude de uma redução dos tempos mortos ou não produtivos;
- obtenção de caldo bioprocessado uniforme, o que facilita o projeto das operações unitárias de recuperação e purificação do produto de interesse (downstream);
- manutenção das células em um mesmo estado fisiológico;
- possibilidade de associação com outras operações contínuas na linha de produção;
- maior facilidade no emprego de controles avançados;
- menor necessidade de mão de obra.

# Processos de Fermentação

- Entretanto, ao lado das inúmeras vantagens apontadas, o processo contínuo apresenta também algumas desvantagens ou problemas práticos como por exemplo:
- maior investimento fixo na planta;
- possibilidade de ocorrência de mutação genética espontânea, resultando da seleção de mutantes menos produtivos;
- maior possibilidade de ocorrência de contaminação, por se tratar de um sistema essencialmente aberto, necessitando de manutenção de condições de assepsia nos sistemas de alimentação e retirada de meio;
- dificuldade de manutenção de homogeneidade no reator, quando se trabalha com baixas vazões, ou quando o caldo adquire comportamento pseudoplástico, como é o caso do cultivo de fungos filamentosos;
- Dificuldade de operação em estado estacionário em determinadas situações (formação de espuma, crescimento do microrganismo nas paredes de reator, ou ainda nos sistemas de entra e saída de líquido.