

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE ENGENHARIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA**

**GUILHERME ARAUJO PIMENTEL**

**CONTROLE ROBUSTO POR REALIMENTAÇÃO LINEARIZANTE  
PARCIAL DE BIOREATORES EM MODO DE OPERAÇÃO  
“FED-BATCH”**

Porto Alegre  
Setembro – 2010

GUILHERME ARAUJO PIMENTEL

**CONTROLE ROBUSTO POR REALIMENTAÇÃO LINEARIZANTE  
PARCIAL DE BIOREADORES EM MODO DE OPERAÇÃO  
“FED-BATCH”**

Dissertação apresentada como requisito para  
obtenção do grau de Mestre pelo Programa  
de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica  
da Faculdade de Engenharia da Pontifícia  
Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Ferreira Coutinho

Porto Alegre  
Setembro – 2010

**CONTROLE ROBUSTO POR REALIMENTAÇÃO LINEARIZANTE  
PARCIAL DE BIOREACTORES EM MODO DE OPERAÇÃO  
“FED-BATCH”**

GUILHERME ARAUJO PIMENTEL

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Engenharia Elétrica, da Faculdade de Engenharia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Engenharia Elétrica.

---

Prof. Dr. Daniel Ferreira Coutinho  
Orientador

---

Prof. Dr. Rubem Dutra Ribeiro Fagundes  
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Flávio Antônio Becon Lemos  
Presidente – PUCRS

---

Prof. Dr. Daniel Ferreira Coutinho  
Orientador – UFSC

---

Prof. Dr. Alexandre Sanfelice Bazanella  
UFRGS

*Dedico esta dissertação aos meu pais, Denise e Fernando, que me apoiaram e ajudaram na mudança do rumo na minha vida profissional. À Bruna, minha noiva, que me incentivou com carinho e amor incontestáveis em cada “capítulo”, “parágrafo” e “frase” de todo o processo. Aos meus irmãos, Fernanda e Rafael, que me servem como modelo de motivação e empenho. À Clarice e ao Mauro que serviram como “guard rail” nesse processo. Aos meus amigos Marcelo, Bruno, Gustavo, Andrei e Cassiano que sempre estão juntos comigo.*

# *Agradecimentos*

*Meus sinceros agradecimentos:*

- *ao professor doutor Daniel Ferreira Coutinho, pela orientação e incentivo;*
- *aos colegas do Mestrado em Engenharia Elétrica da PUCRS;*
- *e aos que de um forma ou de outra contribuíram neste trabalho.*

*“Ring the bells that still can ring  
Forget your perfect offering  
There’s a crack in everything  
That’s how the light gets in”  
Leonard Cohen - "Anthem"*

# *Resumo*

Esta dissertação apresenta um modelo geral que descreve a dinâmica do crescimento tanto da bactéria *Escherichia Coli* quanto da levedura *Saccharomyces Cerevisiae* quando produzidas em bioreatores operando no modo descontínuo com alimentação controlada (“*fed-batch*”). Em geral, procura-se maximizar a produção da biomassa (microorganismos) através do controle do substrato (alimento) injetado ao bioreator. Pelo princípio do *bottle-neck*, a máxima produtividade é obtida quando o nível de substrato é mantido em um determinado valor crítico que depende de variáveis biológicas do processo (que variam ao longo do tempo) e de certos parâmetros com elevado grau de incerteza. Uma alternativa a esta abordagem é através do controle do produto secundário (acetato no caso da “*E. Coli*” ou etanol no caso da “*S. Cerevisiae*”) o qual deve ser mantido em níveis próximos a zero e desta forma todo o substrato é utilizado na produção de biomassa. A partir do modelo não linear da dinâmica de crescimento do microorganismo, propõe-se nesta dissertação uma lei de controle robusta baseada na ideia de realimentação linearizante parcial com o objetivo de evitar a medição de um elevado número de variáveis biológicas de difícil instrumentação. Para melhorar o desempenho dinâmico do sistema, também é proposto um mecanismo de adaptação paramétrica para a estimação *online* da taxa de reação da oxidação da glicose. Utilizando a descrição das não linearidades através da abordagem *quasi-LPV* e a formulação das condições de estabilidade por desigualdades matriciais lineares (LMIs), projeta-se a dinâmica linear livre, resultante da realimentação linearizante, de maneira a garantir a estabilidade robusta (em relação a não linearidades não canceladas e variações paramétricas) em malha fechada e também um certo desempenho. Para verificar o comportamento da metodologia proposta são realizados vários testes em simulações utilizando a plataforma *Matlab/Simulink*<sup>®</sup>, onde estuda-se o comportamento da estratégia proposta em relação a trabalhos disponíveis na literatura especializada.

# *Abstract*

This dissertation aims to use a general model to describe the growth of both bacteria "*Escherichia Coli*" as yeast "*Saccharomyces Cerevisiae*" in a bioreactor on fed-batch mode. In general, to maximize the production of biomass (microorganisms) by controlling the substrate (food) injected into the bioreactor. By the principle of *bottle-neck*, the maximum yield is obtained when the substrate level is maintained at a certain critical value which depends on biological variables of the process (which vary in time) and certain parameters with high degree of uncertainty. An alternative approach is the control of the by-product (acetate in the case of "*E.Coli*" or ethanol in the case of "*S.Cerevisiae*") which should be maintained at levels close to zero and thus entire substrate is used in the production of biomass. Through the nonlinear model of the dynamic growth of the microorganism, it is proposed in this dissertation a robust control law based on the idea partial feedback linearization, in order to avoid measure a large number of biological variables difficult instrumentation. To improve the dynamic performance of the system, is also proposed a mechanism for *online* estimation and parametric adaptation of the reaction rate of glucose oxidation. Using the description of nonlinearities with the *quasi-LPV* approach and the formulation of stability conditions through linear matrix inequalities (LMIs), is designed a free linear dynamic, yield of feedback linearization, to ensure the robust stability (related to nonlinearities not canceled and parametric variations) in closed loop and also a certain performance. To verify the behavior of the proposed methodology are conducted several tests on simulations using the platform *Matlab/Simulink*<sup>®</sup>, where is possible to study the behavior of the proposed strategy with regard to jobs available in the literature.



# *Sumário*

**Lista de Figuras**

**Lista de Tabelas**

**Lista de Símbolos e Siglas**

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>16</b>
1.1	Estrutura da Dissertação . . . . .	18
<b>2</b>	<b>Conceitos Básicos</b>	<b>20</b>
2.1	Introdução . . . . .	20
2.2	Sistemas Não-lineares . . . . .	20
2.2.1	Estabilidade de Sistemas Não-Lineares . . . . .	23
2.2.2	Teoria da Estabilidade de Lyapunov . . . . .	25
2.3	Sistemas Incertos . . . . .	29
2.3.1	Descrição de Incertezas Paramétricas . . . . .	30
2.3.2	Representação LPV e quasi-LPV . . . . .	32
2.4	Controle robusto . . . . .	34
2.4.1	Desigualdades Matriciais Lineares – LMIs . . . . .	37
2.5	Realimentação Linearizante . . . . .	39
2.6	Síntese do Capítulo . . . . .	41
<b>3</b>	<b>Bioreatores</b>	<b>42</b>
3.1	Introdução . . . . .	42

3.2	Caracterização dos Bioreatores . . . . .	45
3.2.1	Bioreator em modo descontínuo com alimentação . . . . .	47
3.3	Modelagem . . . . .	49
3.3.1	Conceitos da Modelagem . . . . .	50
3.3.2	Modelando a dinâmica de um Bioreator . . . . .	52
3.3.3	Caracterizando a taxa de crescimento específico . . . . .	54
3.3.4	Constantes Pseudo-Estequiométricas ( $k_i$ ) . . . . .	56
3.3.5	Reações existentes na cultura de microorganismos . . . . .	58
3.3.6	Dificuldades na obtenção do modelo dinâmico . . . . .	60
3.4	O princípio do <i>bottle-neck</i> . . . . .	61
3.5	Síntese do Capítulo . . . . .	62
<b>4</b>	<b>Projeto do Controle e Resultados</b>	<b>63</b>
4.1	Introdução . . . . .	63
4.2	Representações por Variáveis de Estado . . . . .	64
4.3	Parâmetros de Simulação . . . . .	66
4.4	Diagramas de Simulação . . . . .	67
4.5	Lei de Controle Linearizante Parcial . . . . .	68
4.5.1	Controlador Robusto . . . . .	72
4.5.2	Análise das Simulações do Controle Robusto . . . . .	74
4.6	Estimação do Parâmetro Variante no Tempo $\sigma(t)$ . . . . .	75
4.6.1	Análise das Simulações com $\check{r}_1$ . . . . .	77
4.7	Síntese do Capítulo . . . . .	79
<b>5</b>	<b>Considerações finais</b>	<b>80</b>
5.1	Perspectiva de trabalhos futuros . . . . .	82
	<b>Referências</b>	<b>83</b>

Apêndice A - Cronologia da Biotecnologia	87
Apêndice B - Código Fonte Matlab: Cálculo através de LMIs de $\lambda$	89
Apêndice C - Código Fonte Matlab: Equações Diferenciais	90

## *Lista de Figuras*

1	Estabilidade . . . . .	25
2	Representação de um politopo . . . . .	31
3	Sistema com perturbações externas . . . . .	36
4	Diagrama de blocos do controle linearizante . . . . .	39
5	Esquema de um Bioreator . . . . .	46
6	Modos de operações de um Bioreator . . . . .	47
7	Adição de substrato em degrau e contínuo . . . . .	48
8	Princípio <i>bottle-neck</i> . . . . .	62
9	Modelos de Simulação na Plataforma Matlab/Simulink. . . . .	69
10	Crescimento da Biomassa e do Produto final em malha aberta . . . . .	75
11	S.Cerevisiae - Crescimento da Biomassa e do Produto final com controle linearizante robusto com $\bar{r}_1$ . . . . .	76
12	Modelo do Simulink para equação $\check{r}_1$ . . . . .	77
13	Dinâmicas de $r_1$ e $\check{r}_1$ . . . . .	78
14	Crescimento da Biomassa e do Produto final com controle linearizante robusto com $\check{r}_1$ . . . . .	78

## *Lista de Tabelas*

1	Valores dos estados e condições iniciais da “ <i>E.Coli</i> ” e “ <i>S.Cerevisiae</i> ”. . . . .	67
2	Coeficientes de produtos para “ <i>E.Coli</i> ” . . . . .	67
3	Coeficientes de produtos para “ <i>S.Cerevisiae</i> ” . . . . .	68
4	Cronologia da Biotecnologia . . . . .	88

# *Lista de Símbolos e Siglas*

$A'$  – matriz  $A$  transposta

$\|a(t)\|_{2,[0,T]}$  – norma-2 de  $a(t)$  no horizonte de tempo entre 0 e  $T$

$\bar{a}$  – valor médio (ou nominal) de  $a$

$\dot{V}(x)$  – derivada primeira de  $V(x)$

$A' = A$  – matriz simétrica

$A > 0$  – matriz  $A$  é simétrica e definida positiva

$C$  – concentração de dióxido de carbono

$C_{sat}$  – saturação dióxido de carbono

$CO_2$  – dióxido de carbono

$D$  – diluição do substrato de entrada, igual a  $F_{in}/v$

$\delta$  – incerteza paramétrica

$\bar{\delta}$  – valor máximo da incerteza  $\delta$

$\underline{\delta}$  – valor mínimo de  $\delta$

$\Delta$  – politopo admissível de incertezas

$F_{in}$  – vazão de entrada no bioreator

$\mathcal{H}_\infty$  – norma H-infinito de sistemas

$K_{iP}$  – constante de inibição

$k_{oa}$  – relação entre produto final e o consumo de oxigênio

$k_{os}$  – relação entre o consumo de oxigênio e substrato

$K_i$  – constante de saturação de  $i$  para  $i = X, S, O, P$ .

$k_La$  – coeficiente de transferência volumétrica

$\mathcal{L}_2$ -gain – ganho- $\mathcal{L}_2$  do sistema

LFR – representação em frações lineares

LMI – desigualdade matricial linear (ou *linear matrix inequality*)

LPV – sistemas linear com parâmetros variantes no tempo

LTI – sistemas linear invariante no tempo

$\mu_i$  – valores máximos da taxa de crescimento específico

$O$  – concentração de Oxigênio

$O_{sat}$  – saturação oxigênio

$O_2$  – oxigênio

$P$  – concentração de produto secundário (*by-product*)

$Q_{gas}$  – vazão de saída da massa do componente  $\xi_i$  da reação em forma gasosa

quasi-LPV – sistema linear com parâmetros dependentes dos estados

$\check{r}_1$  – valor estimado da variável  $r_1$

$\mathbb{R}^n$  – conjunto dos vetores reais de dimensão  $n$

$r_{Scrit}$  – consumo crítico do substrato

$r_1$  – taxa específica da reação de oxidação da glicose

$r_2$  – taxa específica da reação da fermentação da glicose

$r_3$  – taxa específica da reação de oxidação do produto secundário

$r_O$  – taxa de oxidação do substrato em excesso (fermentação)

$r_P$  – taxa de oxidação do produto secundário

$r_S$  – taxa de consumo do substrato através da oxidação da glicose

$S$  – concentração de substrato

$S_{in}$  – concentração do substrato de entrada

$u$  – entrada de controle do sistema

$u_{linearizante}$  – sinal de controle para linearizar o sistema

$V(x)$  – função de Lyapunov

$V_B$  – volume da cultura no Bioreator

$\varphi$  – taxa de crescimento do modelo

$w$  – entrada de distúrbio

$X$  – concentração de biomassa

$z$  – performance de saída do sistema



# 1 *Introdução*

A indústria biotecnológica vem crescendo rapidamente, principalmente pelos avanços na compreensão sobre processos biológicos complexos e também pela alta procura dos produtos biologicamente manufaturados como alimentos, bebidas, farmacêuticos, *commodities* e produtos químicos específicos. O impacto da indústria biotecnológica na economia mundial é substancial como, por exemplo, a produção em grande escala do etanol como combustível renovável [1].

Um processo biotecnológico típico consiste em duas etapas principais. A primeira etapa é relacionada a reações produzidas por um grande número de células que produzirão o produto desejado e o produto excedente. Na segunda etapa é separado o produto final desejado do produto excedente, que poderá ser descartado. Uma dos requisitos para o processo é a identificação de tipos de células (ou cepas) que não tenham um custo elevado e que, ao mesmo tempo, tenham a capacidade de gerar o produto final desejado. Na maioria dos casos, a utilização da técnica de recombinação de microorganismos é a mais viável economicamente para a produção de enzimas [2].

Com o avanço da tecnologia de recombinações de DNA, está se tornando cada vez mais comum a criação de cepas especiais para a produção de produtos desejados [3]. Tendo em vista que cada célula produz uma quantidade muito pequena do produto desejado, é necessário uma grande quantidade de células, sendo assim, a cepa escolhida deve ter um baixo custo, tornando viável a produção industrial em grande escala.

As reações biológicas podem ser divididas em duas grandes categorias: reações de reprodução dos microorganismos e reações de catálise de enzimas [4]. Esta dissertação se concentra na primeira categoria, i.e., a reprodução dos microorganismos. Entre os microorganismos de baixo custo e de fácil manipulação, destacam-se a bactéria “*Escherichia Coli*” [5] e a levedura “*Saccharomyces Cerevisiae*” [5]. Com a evolução das técnicas de recombinação de microorganismos, a “*S. Cerevisiae*” é muito utilizada como microorganismo “hospedeiro” para a produção e recombinação de proteínas como, por exemplo, na

produção de insulina para diabetes, produção de vacinas, entre outros produtos. Também, é umas das mais populares na indústria de microorganismos, principalmente pela capacidade de obter seu crescimento com um processo relativamente simples e barato [6], [7]. Já a “*E.Coli*” é uma das bactérias mais utilizadas na indústria biofarmacêutica [8].

Levando em consideração o aumento da competição do mercado mundial, a redução de custos e severas normas de segurança do meio-ambiente, existe um necessidade em melhorias de processos de controle e otimização baseadas em métodos analíticos avançados para o controle do substrato dos produtos e estado das células [9]. Com este objetivo, diversos trabalhos foram propostos na literatura para o controle de bioreatores operando em modo descontínuo com alimentação. Em [10], [11], [12], [13], [14], [15], [4] são apresentados diversos conceitos que foram utilizados como base para o desenvolvimento desta dissertação. Como apresentado nas citações acima, diversas estratégia de controle podem ser aplicadas para determina um perfil ótimo de alimentação no bioreator, geralmente considerada a única variável manipulada para o controle. Com o intuito de manter o sistema em ótimas condições em relação ao crescimento da biomassa, é possível controlar o coeficiente respiratório das células utilizando um analisador de gases (para manter o sistema em um nível crítico de concentração de substrato) ou controlar a concentração de *by-product* para que permaneça em um pequena quantidade de volume.

Tendo como alvo os microorganismos em estudo, pode-se citar para para a máxima produção de biomassa utilizando “*E.Coli*” os trabalhos de Hafidi et al. onde em [8] é utilizado um controle preditivo robusto e em [16] é utilizado um controle preditivo não robusto; em Roeva et al. [2] o problema é tratado através de um algoritmo para o controle ótimo da taxa de alimentação; em Jenzch et al. [17] é tratado como controle através de um modelo genérico e em Rocha et al. [18] é aplicado um controle linearizante.

Para a “*S.Cerevisiae*”, pode-se destacar em [7] e [19] dois algoritmos de otimização em tempo real, que regulam o nível de substrato ao redor do ponto crítico. Entretanto, esta técnica só é possível ser aplicada quando o valor crítico é medido, sendo isso geralmente difícil de se obter pelos baixos níveis de concentração encontrados nos dois microorganismos .

Pode-se destacar entre as técnica mais populares de controle o controle linearizante [4], que vem sendo aplicada com sucesso em diversos estudos [10], [20] e [6].

Esta dissertação se concentra no estudo de técnicas de controle visando a maximização da produção de biomassa considerando os microorganismos “*E.Coli*” e “*S.Cerevisiae*”. Pri-

meiramente, apresenta-se um modelo geral que descreve a dinâmica do crescimento desses dois microorganismos em bioreatores operando em modo descontínuo com alimentação<sup>1</sup>. Devido a complexidade do modelo (descrito por equações diferenciais não lineares e sujeitas a grandes variações paramétricas), propõe-se uma lei de controle do tipo realimentação linearizante parcial. Utiliza-se, também, uma linearização parcial visando diminuir o número de medições necessárias para a implementação da lei de controle. Além disso, a dinâmica linear a ser imposta pelo controle linearizante é projetada de maneira a garantir a estabilidade do sistema frente a variações paramétricas. Em seguida, estuda-se um mecanismo de estimação de parâmetros para melhorar o desempenho do sistema em relação a maximização da produção de biomassa. Em particular, implementa-se um mecanismo de adaptação para estimar a taxa da reação de oxidação da glicose que é o principal parâmetro utilizado na lei de controle linearizante.

Frente a discussão acima, os principais objetivos a serem buscados nesta dissertação são:

1. obter uma representação dinâmica que descreva de modo geral o crescimento dos microorganismos “*E. Coli*” e “*S. Cerevisiae*”;
2. projetar uma lei de controle robusta que vise a maximização da reprodução dos microorganismos (produção de biomassa) e que utilize um número reduzido de medições de variáveis biológicas; e
3. desenvolver mecanismos de estimação de parâmetros para melhorar o desempenho da lei de controle robusta, em particular, da taxa de oxidação de glicose.

## 1.1 Estrutura da Dissertação

Para descrever a metodologia proposta para atingir os objetivos acima apresentados, esta dissertação é dividida nos seguintes capítulos:

- **Capítulo 2 - Conceitos Básicos**

Neste capítulo, abordam-se os principais conceitos matemáticos utilizados ao longo desta dissertação. Primeiramente, descrevem-se os conceitos relacionados a estabilidade de sistemas dinâmicos, bem como formas de descrição de incertezas. Em seguida, apresenta-se a representação de não linearidades por parâmetros variantes

---

<sup>1</sup>Este termo, descontínuo com alimentação, refere-se a expressão inglesa “fed-batch”

no tempo (representação *quasi-LPV*) e o conceito de realimentação linearizante. Na sequência, introduz-se de forma histórica e conceitual a teoria de controle robusto, o conceito de estabilidade por Lyapunov (em particular, considerando funções de Lyapunov quadráticas), a formulação matemática de problemas por desigualdades matriciais lineares (LMIs) e do conceito de estabilidade entrada-saída (ganho  $\mathcal{L}_2$ ).

- **Capítulo 3 - Bioreatores**

Este capítulo busca introduzir o funcionamento de bioreatores no cultivo de microorganismos. Apresentam-se os vários modos de operação de bioreatores, conceitos relacionados a obtenção de modelos matemáticos, as principais reações biológicas envolvidas no cultivo de microorganismos, e, por último, introduz-se o princípio do *bottle-neck* que é extremamente importante para a caracterização das condições ideais para a produção de microorganismos em bioreatores.

- **Capítulo 4 - Projeto do Controle e Resultados**

Neste capítulo, primeiramente é traçado o objetivo do controle e também são apresentados os modelos que a serem utilizados para a obtenção da lei de controle. Em seguida, implementa-se uma lei de controle robusta utilizando a técnica de realimentação linearizante parcial onde se determina a dinâmica linear imposta pelo controlador linearizante. Buscando um melhor desempenho do sistema em malha fechada, apresenta-se uma técnica de adaptação paramétrica visando estimar a taxa de oxidação da glicose ponto chave no desempenho do controlador proposto. Por fim, são realizados vários testes de simulação para verificar o comportamento da lei de controle proposta.

- **Capítulo 5 - Considerações Finais**

Neste capítulo, apresenta-se um sumário dos resultados obtidos e descrevem-se possíveis temas de trabalhos futuros para o desenvolvimento da técnica proposta nesta dissertação.

## 2 *Conceitos Básicos*

### 2.1 Introdução

Neste capítulo são abordados os principais conceitos matemáticos utilizados ao longo desta dissertação. São descritos brevemente conceitos de sistemas não-lineares incertos e a representação por parâmetros variantes no tempo. Além disso, introduz-se formas de descrição de incertezas e os conceitos fundamentais relacionados a realimentação linearizante. Também, apresenta-se uma breve retrospectiva histórica e conceitual da teoria de controle robusto, em especial considerando funções de Lyapunov quadráticas. Finalizando o capítulo, introduz-se a formulação por desigualdades matriciais lineares (LMIs) relacionada a estabilidade entrada-saída e ganho  $\mathcal{L}_2$ .

### 2.2 Sistemas Não-lineares

A grande maioria dos sistemas físicos como, por exemplo, sistemas mecânicos e químicos, têm a dinâmica sujeita a alguma forma de não-linearidade, a qual é definida como o desvio às características lineares de um sistema dinâmico [21].

Uma consequência da existência de não-linearidades no modelo dinâmico de um sistema é o surgimento de fenômenos complexos tais como: múltiplos pontos de equilíbrio, ciclos-limite e até mesmo dinâmicas caóticas. Devido a complexidade da dinâmica não-linear surgiram ao longo dos últimos 30 a 40 anos várias técnicas de análise e síntese de controle para sistemas não lineares como apresentado nos livros textos [22] e [23]. Mais recentemente, diversos pesquisadores nas mais diversas áreas tecnológicas como aeronáutica [24], robótica [25], biomédica [26], química [27], biotecnologia [28] e ecologia [29] têm mostrado crescente interesse no desenvolvimento de novas ferramentas matemáticas para tratar sistemas não-lineares devido as novas aplicações que surgiram ao longo dos últimos anos.

Apesar da possibilidade de utilização da teoria de sistemas lineares para tratar dinâmicas contendo não-linearidades (utilizando o conceito de linearização na vizinhança de um ponto de operação), existem diversas razões para se utilizar técnicas de análise e controle mais complexas como, por exemplo, [22]: (i) a faixa de operação do sistema é maior; (ii) é possível uma análise de não linearidades fortes (duras) como saturação, zona morta e histerese; e (iii) é possível atingir um melhor desempenho do sistema de controle.

Em geral, os sistemas dinâmicos não-lineares são modelados no espaço de estados através de uma representação na forma:

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= f_1(t, x_1, \dots, x_n, u_1, \dots, u_p) \\ \dot{x}_2 &= f_2(t, x_1, \dots, x_n, u_1, \dots, u_p) \\ &\vdots \\ \dot{x}_n &= f_n(t, x_1, \dots, x_n, u_1, \dots, u_p)\end{aligned}$$

onde  $\dot{x}_i$  representa a derivada de  $x_i$  com relação a variável de tempo  $t$ , para  $i = 1, \dots, n$ ;  $x_1, x_2, \dots, x_n$  são os estados do sistema; e  $u_1, u_2, \dots, u_p$  são as variáveis de entrada. Geralmente, utiliza-se uma representação mais compacta utilizando vetores e funções vetoriais como mostrado a seguir:

$$\dot{x} = f(t, x, u) \tag{2.1}$$

onde:

$$x = \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_n \end{bmatrix}, \quad u = \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \\ \vdots \\ u_p \end{bmatrix}, \quad f(t, x, u) = \begin{bmatrix} f_1(t, x, u) \\ f_2(t, x, u) \\ \vdots \\ f_n(t, x, u) \end{bmatrix}$$

Frequentemente, define-se outra equação para representar as variáveis de saída do sistema:

$$y = h(t, x, u) \tag{2.2}$$

onde  $y \in \mathbb{R}^q$  é o vetor de saída e  $h(t, x, u)$  é uma função vetorial em  $(t, x, u)$ . A equação (2.2) é normalmente denominada de equação de saída. O modelo de espaço de estados de um sistema dinâmico é representado a partir das equações (2.1) e (2.2) acima definidas.

Diferentemente dos sistemas lineares, um sistema não-linear pode apresentar uma diversidade de fenômenos que não existem ao se considerar uma aproximação linear para um determinado sistema. As principais diferenças entre a dinâmica linear e a não-linear

são apresentadas a seguir:

- o estado de um sistema linear instável, tende ao infinito quando o tempo tende ao infinito; o estado de um sistema não-linear, pode ir para o infinito em um tempo finito;
- um sistema linear tem somente um ponto de equilíbrio, assim sendo, só pode ter um ponto de equilíbrio que atrai o estado do sistema independente do seu estado inicial. Um sistema não-linear pode ter mais de um ponto de equilíbrio, sendo que este depende do estado inicial do sistema;
- para que um sistema linear e invariante no tempo oscile, deve-se ter um par de autovalores sobre o eixo imaginário, condição não robusta, que é quase impossível de se manter de forma sustentada na presença de pequenas perturbações. Mesmo assim, a amplitude da oscilação dependerá do estado inicial. Na prática, essas oscilações somente são produzidas por sistema não-lineares. Existem sistemas não-lineares que entram em oscilação com uma amplitude fixa independente do estado inicial. Este tipo de oscilação é chamado de ciclo limite;
- um sistema linear estável como uma entrada periódica produz uma saída com a mesma frequência. Um sistema não-linear com uma excitação periódica pode oscilar com frequências que são sub ou múltiplos da frequência de entrada. Isso ainda pode gerar uma oscilação quasi-periódica, por exemplo, a soma de oscilações periódicas com frequências que não são múltiplas entre elas;
- um sistema não-linear pode ter um comportamento de estabilidade de estados mais complicadas, que não é o equilíbrio, oscilação periódica ou oscilação quasi-periódica. Esse comportamento normalmente é referido como caos. Alguns destes movimentos caóticos têm características randômicas, apesar da natureza determinística do sistema;
- podem co-existir dois ou mais modos de comportamento em um mesmo sistema não-linear. Um sistema não forçado pode ter mais de um ciclo limite. Um sistema forçado, com excitação periódica pode exibir um comportamento em estado estável harmônico, subharmônico ou mais complicado, dependendo da amplitude e da frequência imposta na entrada. Pode ainda conter um salto descontínuo no comportamento, mesmo com alterações de frequência e/ou amplitude suaves.

Desta forma, em várias situações, não é seguro, tanto do ponto de vista de estabilidade quanto de desempenho, considerar apenas o modelo linearizado sendo necessário um bom conhecimento do modelo original para a obtenção de uma resposta desejada. É importante ressaltar que a linearização têm uma restrição fundamental. Na maioria das vezes, a linearização visa uma aproximação ao redor de um determinado ponto de operação. Com isso somente é possível aproximar o comportamento do sistema localmente em relação ao ponto pré-determinado. Desta forma, não é possível prever o comportamento do sistema não-linear longe da vizinhança do ponto de linearização. Mesmo quando a aproximação linear é muito próxima a não-linear longe do ponto de linearização, existem alguns fenômenos, essencialmente não-lineares, que podem modificar consideravelmente o comportamento do sistema como, por exemplo, as não-linearidades duras<sup>1</sup> (ou não diferenciáveis) [23]. Por exemplo, saturação, zona morta, e relé (ideal e com histerese). Tais não-linearidades são comuns em sistemas contendo válvulas de abertura gradual; transformadores e motores; materiais ferromagnéticos; folga de engrenagens; tambor hidráulico e pneumático com mudança de direção; linearização de elementos elétricos e eletrônicos.

Devido ao comportamento local de pontos de equilíbrio em sistemas não-lineares e a diversidade de fenômenos no comportamento dinâmico do sistema, apresenta-se a seguir um conjunto de definições envolvendo a caracterização da existência e unicidade de solução, pontos de equilíbrio e estabilidade.

### 2.2.1 Estabilidade de Sistemas Não-Lineares

Antes de se introduzir conceitos relacionados a estabilidade de sistemas não-lineares, apresenta-se a seguir uma condição necessária para garantir a unicidade e solução do problema do valor inicial:

$$\dot{x} = f(t, x) , \quad x(t_0) = x_0 \quad (2.3)$$

O problema do valor inicial consiste em verificar sob quais condições o sistema acima possui uma única solução  $\psi(t)$  para todo  $t \geq t_0$ . A solução a este problema é baseada na condição de *Lipschitz* como apresentado a seguir [23]:

**Teorema 2.2.1 (Existência e Unicidade de Solução)** *Suponha que a função  $f(t, x)$  em (2.3) satisfaça a seguinte condição:*

$$\|f(t, x) - f(t, y)\| \leq L\|x - y\| \quad (2.4)$$

---

<sup>1</sup>Este termo, não-linearidades duras, refere-se a expressão inglesa “hard nonlinearities”



para todo  $x, y \in \mathcal{B} := \{x \in \mathbb{R}^n : \|x - y\| \leq r, r > 0\}$  e todo  $t \in [t_0, t_1]$ . Então, existe um escalar  $d$  positivo tal que a equação de estados em (2.3) tenha uma única solução no intervalo  $[t_0, t_0 + d]$ .

A função  $f(x, t)$  satisfazendo a condição (2.4) é dita ser *Lipschitz* em  $x$  e a constante  $L$  é chamada de constante de *Lipschitz*. A condição de *Lipschitz* pode ser local ou global dependendo do domínio de validade desta condição.

A seguir, apresentam-se vários conceitos relacionados a caracterização da estabilidade de um ponto de equilíbrio para sistemas não lineares. Primeiramente, introduz-se o conceito de ponto de equilíbrio.

**Definição 2.2.1 (Ponto de equilíbrio)** Um vetor  $x_{eq} \in \mathbb{R}^n$  é um ponto de equilíbrio de um sistema dinâmico se para uma condição inicial  $x(0) = x_{eq}$ , tem-se que  $x(t) = x_{eq}$  para qualquer  $t \geq t_0$ . Em outras palavras,  $x_{eq}$  é um ponto de equilíbrio do seguinte sistema:

$$\dot{x} = f(x(t)) \quad (2.5)$$

se e somente se a relação a seguir for satisfeita:

$$f(x_{eq}) = 0 \quad (2.6)$$

Através da equação (2.5), pode-se concluir que o ponto de equilíbrio é um ponto estacionário da função  $f(\cdot)$ , e portanto a derivada de  $f(\cdot)$  neste ponto deve ser nula. Isto é, se o sistema tem como estado inicial o estado  $x_{eq}$ , ele permanecerá neste estado indefinidamente. Como mencionado anteriormente, sistemas não-lineares podem apresentar mais de um ponto de equilíbrio.

Tendo claro o conceito de ponto de equilíbrio, a seguir, apresentam-se algumas definições de estabilidade para sistemas não-lineares. A Figura 1 visa auxiliar o entendimento destas definições.

**Definição 2.2.2 (Estabilidade de um ponto de equilíbrio)** Um ponto de equilíbrio  $x_{eq}$  é estável se para qualquer  $R > 0$ , exista um  $r$ , com  $0 < r < R$ , tal que para todo  $x(0)$  dentro da região  $S(x_{eq}; r) := \{x : \|x(t) - x_{eq}\| \leq r\}$ , a trajetória  $x(t)$  permanece dentro da região  $S(x_{eq}, R)$  para todo  $t > 0$ .

**Definição 2.2.3 (Estabilidade Assintótica)** Um ponto de equilíbrio  $x_{eq}$  é assintoticamente estável se ele for estável e, além disso, existir um  $r > 0$  tal que se  $x(0)$  estiver dentro da região  $S(x_{eq}, r)$ , então o estado  $x(t)$  tenderá a  $x_{eq}$  ao tempo tender ao infinito.

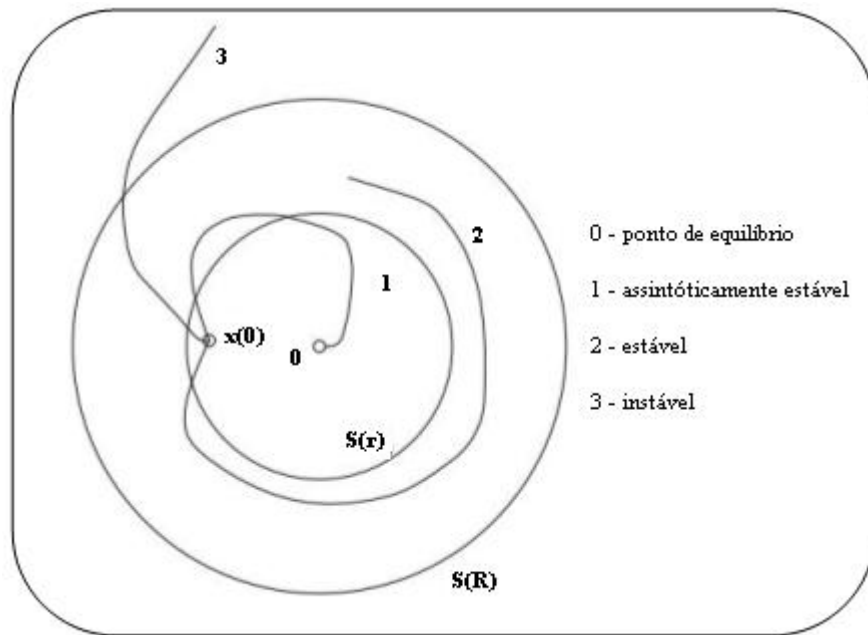


Figura 1: Trajetórias de um sistema não-linear e a caracterização da estabilidade [22].

**Definição 2.2.4 (Ponto de Equilíbrio Instável)** Um ponto de equilíbrio  $x_{eq}$  é instável se ele não for estável. Em outras palavras,  $x_{eq}$  é instável se para algum  $R > 0$  e para qualquer  $r > 0$  existir um estado inicial  $x(0) \in S(x_{eq}, r)$  tal que o estado do sistema em algum momento sairá da região  $S(x_{eq}, R)$ .

A caracterização da estabilidade do sistema através da análise do comportamento das trajetórias do sistema é uma tarefa que exige um grande esforço computacional e não é prática para sistemas mais complexos. A seguir, apresenta-se de forma resumida a caracterização da estabilidade de um sistema dinâmico através da teoria de Lyapunov.

## 2.2.2 Teoria da Estabilidade de Lyapunov

Uma dos mais abrangentes e mais utilizados métodos para o estudo da estabilidade de sistemas não-lineares é a teoria introduzida no final do século XIX pelo matemático russo Alexandr Mikhailovich Lyapunov. O trabalho de Lyapunov, “*The General Problem of Motion Stability*”, inclui dois métodos de análise de estabilidade chamados de *método indireto* (linearização) e *método direto*, sendo esse trabalho publicado inicialmente em 1892. O *método indireto* mostra como a estabilidade local de um sistema não-linear ao redor de um ponto de equilíbrio pode ser caracterizada pela aproximação linear do sistema original. O *método direto* é mais geral e não é restrito às vizinhanças do ponto de equilíbrio. Neste método, basicamente, utiliza-se uma função escalar dos estados que sejam sempre posi-

tiva e decrescente ao  $t \rightarrow \infty$ . Por mais de meio século, o trabalho pioneiro de Lyapunov sobre estabilidade recebeu muito pouco prestígio fora da Rússia, embora tenha sido traduzido para o Francês em 1908, por Poincaré [30], e impresso novamente pela Princeton University Press em 1947. Com as publicações dos trabalhos de Lur'e [31], La Salle [32] e Lefschetz [30], a teoria de Lyapunov passou a receber grande atenção da comunidade científica a partir do início dos anos 60. Desde então, várias melhorias na metodologia original de Lyapunov foram propostas, sendo até um objeto de estudo. Atualmente, o *método indireto* de Lyapunov tornou-se uma ferramenta na justificativa teórica de sistemas de controle lineares, enquanto o *método direto* tornou-se a mais importante ferramenta para análise e projeto de sistemas de controle não-lineares [22, 33, 23].

O *método direto* de Lyapunov é uma extensão matemática de uma observação física fundamental: se a energia total de um sistema mecânico ou elétrico é continuamente dissipada, então o sistema, independente de ser linear ou não-linear, eventualmente irá entrar em equilíbrio em um certo ponto. Assim, pode-se determinar a estabilidade de um sistema examinando a variação de uma única função escalar (chamada de função energia ou de Lyapunov). Comparando as definições de estabilidade e energia mecânica, pode-se ver algumas relações entre a energia mecânica e conceitos de estabilidade descritos anteriormente:

- energia zero corresponde ao ponto de equilíbrio ( $x = 0, \dot{x} = 0$ );
- estabilidade assintótica implica na convergência da energia mecânica para zero;
- instabilidade é relacionada ao crescimento da energia mecânica;

Essas relações indicam que o valor da quantidade escalar da energia mecânica, indiretamente reflete a magnitude do vetor de estados. E mais, a propriedade de estabilidade do sistema pode ser caracterizada pela variação da energia do sistema mecânico. A seguir, apresentam-se algumas definições e resultados associados ao *método direto* de Lyapunov. Para simplificar a análise será considerado que o ponto de equilíbrio em análise é a origem do sistema, isto é,  $x_{eq} = 0$ .

**Definição 2.2.5 (Função definida positiva)** *Uma função escalar  $V(x)$  é dita definida localmente positiva, se  $V(0) = 0$  e para todo  $x$  pertencente a uma bola  $S(0; R)$ , isto é,  $x \in \{x : \|x\| \leq R, R > 0\}$ , a relação abaixo é satisfeita:*

$$x \neq 0 \Rightarrow V(x) > 0 \tag{2.7}$$

Se  $V(0) = 0$  e a propriedade é válida para todo espaço de estados, então  $V(x)$  é globalmente definida positiva.

**Definição 2.2.6 (Função de Lyapunov)** *Se a função  $V(x)$  é definida positiva em uma bola  $S(0; R)$  com derivadas parciais contínuas, e se sua derivada no tempo ao longo de qualquer trajetória do sistema é semi-definida negativa, i.e.:*

$$\dot{V}(x) \leq 0, \quad \forall x \in S(0; R), \quad (2.8)$$

então,  $V(x)$  é dita ser uma função de Lyapunov para o sistema.

A relação entre a função de Lyapunov e a estabilidade de sistemas é descrita na forma de teoremas que usualmente têm versões locais e globais [23]. A versão local tem a preocupação com a propriedade da estabilidade ao redor do ponto de equilíbrio e geralmente envolve uma função localmente definida positiva.

A seguir, apresentam-se dois resultados relacionando funções de Lyapunov e a estabilidade de sistemas não-lineares [22].

**Teorema 2.2.2 (Estabilidade Local)** *Seja  $\dot{x} = f(x)$  a representação por variáveis de estado de um sistema dinâmico e suponha que: (a)  $f(0) = 0$ , e (b)  $f(x)$  satisfaz as condições para existência e unicidade de solução. Se em uma bola  $S(0; R)$  existir uma função  $V(x)$  com primeira derivada parcial contínua e tal que:*

- (i)  $V(x)$  é localmente definida positiva (i.e., para todo  $x \in S(0; R)$ ); e
- (ii)  $\dot{V}(x)$  é localmente semi-definida negativa.

Então, o ponto de equilíbrio  $0$  do sistema é estável. Além disso, se  $\dot{V}(x)$  for localmente definida negativa em  $S(0; R)$ , então, o equilíbrio é assintoticamente estável.

Para caracterizar a estabilidade global e assintótica a partir do resultado acima, poderia-se supor que se a bola  $S(0; R)$  no Teorema 2.2.2 pudesse ser expandida para todos o espaço de estados então se caracterizaria a estabilidade global. No entanto, somente essa condição não garante a caracterização da estabilidade global. Para se garantir a estabilidade global é necessário considerar uma condição adicional em relação à função  $V(x)$ . Para tal, a função  $V(x)$  deve ser radialmente ilimitada, isto é,  $V(x) \rightarrow \infty$  quando  $\|x\| \rightarrow \infty$ . Em outras palavras, a trajetória  $x(t)$  deve tender ao infinito em qualquer direção (ver detalhes em [23]).

**Teorema 2.2.3 (Estabilidade Global)** *Seja  $\dot{x} = f(x)$  a representação por variáveis de estado de um sistema dinâmico e suponha que: (a)  $f(0) = 0$ , e (b)  $f(x)$  satisfaz as condições para existência e unicidade de solução globalmente. Assuma que exista uma função  $V(x)$  escalar com derivada de primeira ordem contínua satisfazendo as seguintes condições:*

- (i)  $V(x)$  é definida positiva para todo  $x \in \mathbb{R}^n$ ;
- (ii)  $\dot{V}(x)$  é definida negativa para todo  $x \in \mathbb{R}^n$ ; e
- (iii)  $V(x) \rightarrow \infty$  ao  $\|x\| \rightarrow \infty$ .

*Então, a origem do sistema é globalmente assintoticamente estável [23].*

Uma das maiores dificuldades na utilização dos teoremas acima é como obter uma função de Lyapunov que represente adequadamente a dinâmica do sistema. Como as condições nos teoremas são apenas suficientes para caracterizar a estabilidade, uma escolha inadequada de  $V(x)$  pode levar a resultados conservadores. No entanto, a utilização de funções de Lyapunov muito complexas pode inviabilizar a busca numérica da função de Lyapunov. Por sua simplicidade, as formas quadráticas são a classe de funções candidatas a Lyapunov na qual a verificação de sua positividade é relativamente simples. Abaixo, define-se uma função quadrática:

$$V(x) = x'Qx \quad (2.9)$$

onde  $Q = Q'$  é uma matriz constante, real e simétrica. Por exemplo, a condição  $x'Qx > 0$  para todo  $x \in \mathbb{R}^n$  é equivalente a se determinar uma matriz  $Q = Q' > 0$  (isto é, a matriz  $Q$  é simétrica e possui todos os autovalores reais e positivos). Se existir uma matriz  $Q$  satisfazendo as condições de Lyapunov dos teoremas acima apresentados, diz-se que o sistema dinâmico é quadraticamente estável e que  $V(x) = x'Qx$  é função de Lyapunov quadrática. Observe que, como se está restringindo a classe de funções candidatas a Lyapunov, a estabilidade quadrática é potencialmente restritiva.

O próximo corolário, apresentado em [34], propõe condições suficientes para análise de estabilidade de sistemas como

$$\dot{x} = f(t, x), \quad f(t, 0) = 0 \quad \forall t \geq 0 \quad (2.10)$$

onde  $x \in \mathbb{R}^n$  representa o vetor de estados e  $f(t, x) : [0, \infty) \times \mathbb{R}^n \mapsto \mathbb{R}^n$  satisfaz as condições para existência e unicidade de solução e considera funções na forma quadrática.

**Colorário 2.2.1 (Estabilidade Quadrática)** *Seja  $S(0; R)$  uma região na vizinhança da origem. O sistema (2.10) é quadraticamente estável, se existirem escalares positivos  $\epsilon_1, \epsilon_2$  e  $\epsilon_3$  e uma matriz  $Q$  simétrica tal que as seguintes condições sejam satisfeitas para todo  $x \in S(0; R)$  e todo  $t > t_0$ .*

$$\epsilon_1 x'x \leq x'Qx \leq x'x\epsilon_2 \quad \text{e} \quad 2x'Q\dot{x} \leq -\epsilon_3 x'x$$

*Em caso afirmativo,  $V(x) = x'Qx$  é uma função de Lyapunov para a origem do sistema (2.10).*

## 2.3 Sistemas Incertos

Os sistemas incertos representam sistemas cujo modelo apresenta parâmetros que são parcialmente conhecidos ou que possam variar no tempo. Em um conceito amplo, incertezas surgem quando alguns aspectos do sistema não são completamente conhecidos no momento da análise e projeto do controle. Um exemplo típico são valores de parâmetros que podem variar em determinadas condições de operação [35].

Os modelos com incertezas representam a diferença entre o modelo matemático e o sistema real. Incertezas em parâmetros do modelo são chamadas de incertezas paramétricas, enquanto todas as outras incertezas são chamadas de incertezas não-paramétricas.

Para avaliar a robustez com relação ao modelo, utiliza-se o conceito de sistemas incertos. Um sistema é dito ser incerto quando alguns dos parâmetros do modelo apresentam variações por imprecisões nos seus valores ou mesmo quando existem dinâmicas simplificadas ou não modeladas. Existem várias possibilidades de se modelar parâmetros incertos. Contudo existem, também, uma grande diversidade tanto na modelagem das incertezas, quanto nos conceitos e nas técnicas de análise para sistemas incertos. Por exemplo [34]:

- A incerteza pode ser vista como uma perturbação em relação ao modelo nominal; e esta perturbação, em relação ao modelo nominal, pode ser aditiva, multiplicativa, estruturada, não-estruturada, determinística e estocástica.
- A incerteza em um modelo pode representar várias perturbações ao modelo, como:
  - parâmetros cujo valor exato não é conhecido (e.g., o valor de resistores comerciais);
  - parâmetros modelados como constantes podem ser na realidade funções dos estados ou do tempo;

- imperfeições de atuadores ou de sensores;
- dinâmicas rápidas não modeladas.

Resumindo, com relação às várias fontes de incertezas, elas podem ser agrupadas em: (i) incertezas paramétricas (a estrutura do modelo é conhecida mas alguns parâmetros são parcialmente conhecidos), e (ii) incertezas estruturadas (possuem um estrutura pré-definida que representam dinâmicas não modeladas). Sistemas contendo incertezas relacionadas a parâmetros que variam no tempo podem ser encontrados em diversas situações práticas. Nesta dissertação, utilizam-se incertezas paramétricas variantes e invariantes no tempo como ilustrado a seguir:

$$\dot{x} = A(\delta(t), \theta)x + B(\delta(t), \theta)u$$

onde  $\delta(t) \in \Delta$  representa um vetor de incertezas paramétricas variantes no tempo e  $\theta \in \Theta$  representando um vetor de incertezas paramétricas invariantes no tempo. Os conjuntos  $\Delta$  e  $\Theta$  representam os valores admissíveis de  $\delta(t)$  e  $\theta$ , respectivamente.

### 2.3.1 Descrição de Incertezas Paramétricas

As incertezas paramétricas são supostas como desconhecidas, mas com valores limitados conhecidos (em geral, representados por um conjunto admissível de incertezas). Existem, basicamente, duas formas de se descrever o conjunto admissível: representação politópica e representação por limitação em norma. A representação por limitação em norma é em geral associada a uma matriz contendo as incertezas e uma restrição em norma é associada a esta matriz.

Já no caso da representação politópica, a restrição é associada diretamente ao parâmetro incerto através de um conjunto politópico. Por definição, um conjunto politópico (ou politopo) é formado a partir de um conjunto finito de pontos chamados de vértices. Em outras palavras, um politopo é representado através da soma convexa de um número finito de pontos denominados de vértices do politopo. A Figura 2 ilustra a construção de um politopo através dos vértices  $v_1, v_2, \dots, v_7$ .

A representação politópica do conjunto admissível de incertezas é uma das formas mais genéricas de definição deste conjunto. Como um politopo é um conjunto convexo, qualquer ponto em seu interior pode ser obtido pela combinação convexa dos seus vértices. Generalizando este conceito para um politopo com  $N$  vértices, obtém-se a seguinte

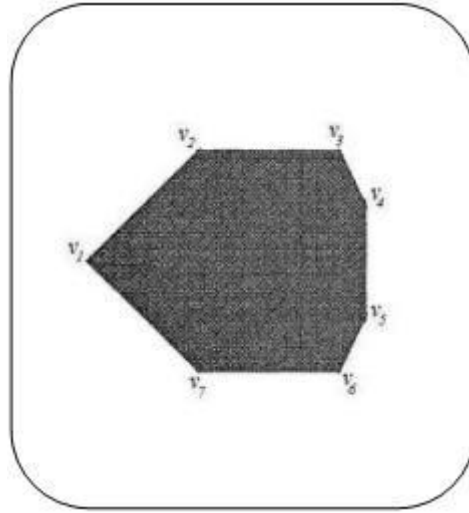


Figura 2: Exemplo de um Politopo [35]

definição para o conjunto admissível que se denota por  $\Delta$ :

$$\Delta := \left\{ \delta \in \mathbb{R}^{n_\delta}, v_i \in \mathbb{R}^{n_\delta}, \alpha_i \in \mathbb{R} : \delta = \sum_{i=1}^N \alpha_i v_i, \sum_{i=1}^N \alpha_i = 1, \alpha_i \geq 0, i = 1, \dots, N \right\} \quad (2.11)$$

Existem diversas outras formas alternativas de representação de um politopo. A primeira delas é chamada de casca convexa (ou *convex hull* – Co) [35]:

$$\Delta := \text{Co}\{v_1, v_2, \dots, v_N\} \quad (2.12)$$

A segunda forma alternativa de representação do conjunto politópico  $\Delta$  é pelo conjunto construído a partir da intersecção de diversos semi-planos. Estes semi-planos são representados por desigualdades na forma  $c'_k \delta \leq \beta_k$  levando a seguinte definição:

$$\Delta := \{ \delta \in \mathbb{R}^{n_\delta} : c'_k \delta \leq \beta_k, k = 1, \dots, n_f \} \quad (2.13)$$

onde  $c_k \in \mathbb{R}^{n_\delta}$  são vetores dados,  $\beta_k$  escalares positivos também conhecidos, e  $n_f$  é o número de faces do politopo. Por exemplo, ao se considerar o politopo representado na Figura 2, tem-se que  $n_f = 7$ .

Quando as matrizes incertas de um sistema dinâmico são funções afins na incerteza, pode-se utilizar a propriedade de convexidade na verificação da estabilidade pela teoria de Lyapunov. Por exemplo, considere o seguinte sistema linear incerto

$$\begin{cases} \dot{x} &= A(\delta)x + B(\delta)u \\ y &= C(\delta)x + D(\delta)u \end{cases} \quad (2.14)$$



onde  $x \in \mathbb{R}^n$  é o vetor de estados e  $\delta \in \Delta$  é o vetor de incertezas (variantes ou invariantes no tempo). As matrizes  $A(\cdot), \dots, D(\cdot)$  são afins em  $\delta$  se puderem ser escritas na seguinte maneira:

$$\begin{bmatrix} A(\delta) & B(\delta) \\ C(\delta) & D(\delta) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A_0 & B_0 \\ C_0 & D_0 \end{bmatrix} + \sum_{i=1}^{n_\delta} \delta_i \begin{bmatrix} A_i & B_i \\ C_i & D_i \end{bmatrix}$$

onde as matrizes  $A_i, B_i, C_i$  e  $D_i$  (com  $i = 0, 1, \dots, n_\delta$ ) são constantes e  $\delta_i$  é o  $i$ -ésimo elemento do vetor  $\delta$ . Para se verificar a estabilidade do sistema não forçado (i.e.,  $u \equiv 0$ ), pode-se utilizar uma função de Lyapunov quadrática  $V(x) = x'Qx$  levando ao seguinte teste de estabilidade:

**Teorema 2.3.1 (Teste de estabilidade)** *se existir uma matriz  $Q = Q' > 0$  tal que*

$$\begin{aligned} 2x'QA(v_1)x &< 0 \\ 2x'QA(v_2)x &< 0 \\ &\vdots \\ 2x'QA(v_N)x &< 0 \end{aligned} \tag{2.15}$$

*então, o sistema não forçado é assintoticamente estável para todo  $\delta \in \Delta$ .*

Em outras palavras, o teste de estabilidade utilizou um conjunto finito de pontos, formado pelos  $N$  vértices do conjunto  $\Delta$ . Pela propriedade de convexidade do conjunto solução das condições de Lyapunov o resultado é estendido para todo  $\delta \in \Delta$  [36].

### 2.3.2 Representação LPV e quasi-LPV

Sistemas lineares com dependência de parâmetros que variam no tempo são frequentemente denominados na literatura de controle robusto como sistemas lineares a parâmetros variantes (ou LPV do termo em Inglês *linear parameter varying*). Por exemplo, se a incerteza paramétrica no sistema (2.14) for variante no tempo, i.e.,  $\delta = \delta(t)$ , então se pode chamar esse sistema de LPV. Várias referências utilizam esta denominação para indicar que o parâmetro  $\delta(t)$  é desconhecido, mas o seu valor instantâneo é mensurável [37]. Desta forma, esta informação pode ser utilizada no projeto de leis de controle dependente de parâmetros as quais são geralmente chamadas de ganho escalonado (ou *gain-scheduling* [38]).

A abordagem LPV pode ser utilizada para obter condições de estabilidade aproximadas para sistemas não-lineares. Por exemplo em [39], propõe-se um procedimento para o projeto de controladores com ganho escalonado utilizando os seguintes passos:

1. Encontrar um modelo linear com parâmetros variáveis para a planta não-linear. Historicamente a aproximação mais usual é baseada na linearização Jacobiana em relação à família de pontos de equilíbrio, também chamados de pontos de operação (ou *set points*). Com este procedimento é obtido uma família de sistemas lineares parametrizados, sendo a base para a linearização escalonada. Normalmente, as parametrizações correspondem a valores fixos de variáveis escalonadas que são os próprios valores ou funções das variáveis internas ou sinais exógenos do sistema.
2. Utilizar métodos para controle de sistemas lineares para o modelo LPV que foi anteriormente obtido pelo método de múltiplas linearizações. Assim o projeto resulta diretamente em uma família de controladores correspondentes ao sistema linear dependente de parâmetros.
3. Implementar a família de controladores de tal forma que os ganhos do controle são escalonados de acordo com o valor atual dos parâmetros.
4. Avaliar o desempenho do sistema. Neste ponto o melhor caso acontece quando o desempenho analítico é garantido no momento em que o controle é projetado. Geralmente são verificadas as propriedades do desempenho e estabilidade local através de simulações exaustivas.

Mais recentemente, surgiu uma outra forma de utilizar a abordagem LPV em sistemas não-lineares. Neste método, as não-linearidades do sistema são modeladas como incertezas dependente dos estados algo similar a metodologia acima descrita, mas não é resultado de múltiplas linearizações. Em outras palavras, obtém-se um sistema LPV a partir da redefinição das não-linearidades como parâmetros variantes no tempo [40]. Como as incertezas são dependente dos estados, esta abordagem é normalmente chamada de *quasi-LPV* para diferenciar do caso LPV. Para exemplificar esta abordagem, considere o seguinte sistema não-linear:

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= x_2 \\ \dot{x}_2 &= -x_1 - (1 - x_1^2)x_2 + u\end{aligned}\tag{2.16}$$

onde  $x = [x_1 \ x_2]^\top \in \mathcal{X}$  são os estados do sistema,  $u \in \mathbb{R}$  é o sinal de controle e  $\mathcal{X}$  é um conjunto politópico representando os valores admissíveis de  $x$ . Definindo  $\delta(t) = x_1(t)^2$ , obtém-se a seguinte representação quasi-LPV:

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -1 & -(1 - \delta(t)) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} u\tag{2.17}$$

O conjunto admissível da incerteza  $\delta(t)$  pode ser obtido facilmente por indução utilizando a relação  $\delta(t) = x_1^2$  para todo  $x_1 \in \mathcal{X}$ , tanto na forma politópica como limitada em norma. Por exemplo, se  $x_1 \in [-2, 2]$ , então  $\delta(t) \in [0, 4]$ . Ressalta-se que as condições obtidas pela abordagem quasi-LPV são locais.

## 2.4 Controle robusto

A teoria de controle robusto é uma das principais correntes na teoria de sistemas desde o final da década de 1970. Esta área de pesquisa tem diversos pontos em comum com outras áreas, como teoria de sistemas dinâmicos, análise funcional, análise de matrizes, métodos numéricos e engenharia de controle aplicada. Este assunto tem sido bastante pesquisado pela área de matemática pura e aplicada, como também em conjunto com engenharia aplicada. Através deste interesse sobre o assunto, hoje tem-se uma grande variedade de técnicas matemáticas e aplicações da teoria de controle robusto nos mais diversos nichos de mercado como: sistemas aeroespaciais, processos químicos, redes de potência e controle de fluidos. A grande maioria das bases teóricas foi desenvolvida nos anos 80. Entretanto, nos anos 90, a teoria teve grandes avanços e atingiu nova maturidade, que utiliza a noção de convexidade. Uma interação, mais próxima e mútua, entre as áreas de teoria de controle e a área de otimização convexa gerou um desenvolvimento nos métodos de programação convexa, para a resolução de diversos problemas de controle. Juntamente a isso, desenvolveu-se uma nova forma de abordagem computacional para modelos complexos com incertezas [35].

Para descrever o que é um controle robusto vamos considerar a seguinte situação: o maior objetivo de todo sistema em malha fechada é reduzir o efeito das incertezas no funcionamento de um sistema. Entretanto, a realimentação do sistema pode apresentar diferentes comportamentos dependendo do valor assumido pela incerteza o que poderia levar a um baixo desempenho. Desta forma, a teoria de controle robusto é fundamentada nos seguintes conceitos:

1. Estabilidade robusta – o sistema incerto deve ser estável para todo valor admissível de incertezas, e
2. Desempenho robusto – o sistema incerto deve ter um desempenho mínimo para todo valor admissível de incerteza.

Uma forma de assegurar a estabilidade robusta de um sistema incerto é através das

condições de estabilidade por Lyapunov e a propriedade de convexidade para obtenção de uma solução numérica, como visto no Teorema 2.3.1. Em contra-partida, para assegurar um determinado desempenho para o sistema de controle, é necessário definir um critério de desempenho. Existem diversas formas de definir-se um critério de desempenho para um sistema, mas basicamente eles podem ser divididos em duas classes: (i) desempenho transitório, e (ii) desempenho em relação a atenuação de perturbações.

Os critérios de desempenho transitório são geralmente funções envolvendo os estados como, por exemplo:

1. Taxa de convergência exponencial – é um escalar que define um decaimento exponencial da norma dos estados do sistema. Por exemplo, seja  $\beta$  a taxa de convergência exponencial e  $x_0$  a condição inicial do sistema definido em (2.5), então a seguinte condição é satisfeita:

$$\|x(t)\| \leq c \|x_0\| e^{-\beta t}, \quad \forall t \geq 0$$

para um determinado escalar positivo  $c$ .

2. Custo garantido – representa uma generalização da função custo associada ao controlador LQR para sistemas incertos. Por exemplo, considere o sistema incerto definido em (2.14) e a seguinte função custo:

$$J(x, u, \delta) = \int_0^T y(t)' \cdot y(t) dt$$

Como a função acima é incerta não é possível determinar o valor mínimo desta função. Em vez disso, para sistemas incertos, minimiza-se um limitante superior da função custo, i.e., um escalar  $\lambda$  tal que  $J(x, u, \delta) \leq \lambda$  para todo  $\delta \in \Delta$ .

O critério de desempenho associado a atenuação de perturbações externas é definido com base no conceito de ganho entrada-saída de um sistema. Por exemplo, considere o problema de controle ilustrado na Figura 3, onde  $P$  é a planta ou sistema a ser controlado,  $K$  o controlador a ser projetado,  $w$  representa o vetor de entradas de perturbação e  $z$  representa o vetor de saídas de desempenho. Em geral, o controlador  $K$  é projetado de maneira que a influência do sinal  $w(t)$  apareça de forma atenuada no sinal de saída  $z(t)$ .

As duas definições de ganho (ou norma) de sistema mais utilizadas são a norma  $\mathcal{H}_2$  e a norma  $\mathcal{H}_\infty$ . Os conceitos originais dessas normas foram propostos com base na resposta em frequência de sistemas e, portanto, são aplicáveis somente a sistemas lineares invariantes no tempo. No entanto, através da interpretação no domínio tempo da norma

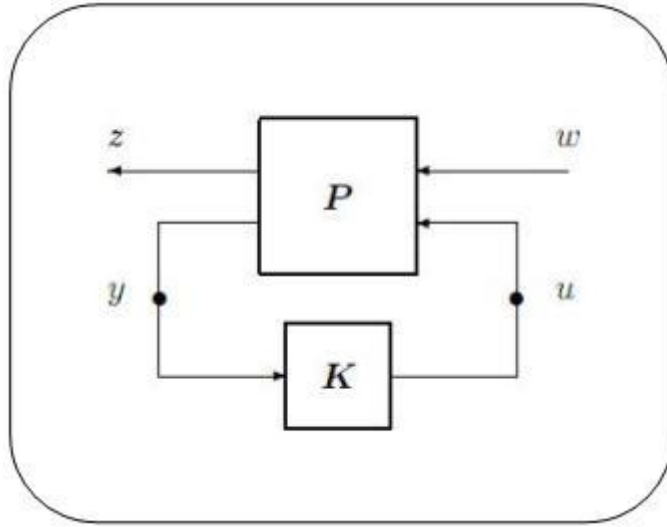


Figura 3: Sistema com perturbações externas [23].

$\mathcal{H}_\infty$  é possível estender esse conceito para sistemas não-lineares [35]. Essa extensão é conhecida como ganho- $\mathcal{L}_2$  e está associada ao conceito de estabilidade entrada-saída [23]. Considerando o sistema exemplo na Figura 3, a norma  $\mathcal{H}_\infty$  do sistema  $P$  é definida da seguinte maneira [35]:

$$\|H_{wz}\|_\infty := \sup_{w \neq 0} \frac{\|z(t)\|_2}{\|w(t)\|_2} \quad (2.18)$$

onde  $H_{wz}$  representa o operador entrada-saída. Para sistemas incertos, determina-se um limitante superior da norma  $\mathcal{H}_\infty$ , i.e.,  $\|H_{wz}\|_\infty \leq \alpha$ , levando a seguinte relação:

$$\|z(t)\|_2 \leq \gamma \|w(t)\|_2$$

que corresponde a definição de ganho- $\mathcal{L}_2$  de sistemas não-lineares [23].

A norma  $\mathcal{H}_\infty$  é normalmente determinada de forma numérica, tanto para sistemas lineares variantes no tempo quanto não-lineares (no caso, o ganho  $\mathcal{L}_2$ ). Uma das formas mais simples é através de uma condição de Lyapunov modificada. Com este objetivo, suponha que as condições iniciais do sistema em análise sejam nulas e considere uma função de Lyapunov  $V(x) > 0$ . A condição modificada de Lyapunov para a determinação da norma  $\mathcal{H}_\infty$  é dada por:

$$\dot{V}(x) + z(t)'z(t) - \alpha^2 w(t)'w(t) < 0$$

Suponha que existe uma  $V(x) > 0$  satisfazendo a condição acima. Note que ao se integrar a expressão acima entre 0 e  $\infty$ , obtém-se:

$$V(\infty) + \|z(t)\|_2^2 < \alpha^2 \|w(t)\|_2^2$$

Como  $V(\infty) > 0$ , então:

$$\|z(t)\|_2 < \alpha \|w(t)\|_2$$

O menor valor de  $\alpha$  que satisfaz a relação acima pode ser obtido da seguinte forma [41]:

$$\min_{\alpha, V(x)} \alpha : V(x) > 0, \dot{V}(x) + z(t)'z(t) - \alpha^2 w(t)'w(t) < 0 \quad (2.19)$$

### 2.4.1 Desigualdades Matriciais Lineares – LMIs

O uso de restrições na forma de desigualdades matriciais lineares (ou LMIs do termo em Inglês *linear matrix inequalities*) na teoria de controle começou a se desenvolver a partir da década de 80, com a criação e aperfeiçoamento de algoritmos de otimização convexa em pontos interiores. A partir de então, muitos dos resultados usuais da teoria de controle e sistemas, estão sendo reescritos na forma de LMIs. Vários exemplos podem ser obtidos nas referências [36, 42, 43, 35].

A ideia básica da formulação LMI consiste em reescrever os problemas de controle em termos de desigualdades matriciais simétricas afins nas variáveis de decisão [44]. A seguir, apresenta-se uma definição formal de uma LMI:

**Definição 2.4.1 (LMI)** *Uma restrição na forma LMI pode ser representada da seguinte maneira [36]:*

$$F(\varsigma) = F_0 + \sum_{i=1}^m \varsigma_i F_i > 0, \quad (2.20)$$

onde  $\varsigma \in \mathbb{R}^m$  é um vetor contendo as variáveis de decisão e as matrizes  $F_i = F_i^T \in \mathbb{R}^{n \times n}$ , com  $i = 0, \dots, m$ , são conhecidas a priori. O problema de factibilidade LMI consiste em determinar  $\varsigma$  tal que  $F(\varsigma) > 0$ .

Em geral, na teoria de controle, aparecem problemas onde as variáveis de decisão são matrizes ao invés de escalares. Por exemplo, a condição de estabilidade quadrática apresentada em (2.15) pode ser reescrita na seguinte forma:

$$\begin{aligned} 2x'QA(v_1)x &= x'(A(v_1)'Q + QA(v_1))x < 0 \\ 2x'QA(v_2)x &= x'(A(v_2)'Q + QA(v_2))x < 0 \\ &\vdots \\ 2x'QA(v_N)x &= x'(A(v_N)'Q + QA(v_N))x < 0 \end{aligned}$$

As restrições acima são satisfeitas se existir uma matriz  $Q = Q' > 0$  tal que:

$$\begin{aligned} A(v_1)'Q + QA(v_1) &< 0 \\ A(v_2)'Q + QA(v_2) &< 0 \\ &\vdots \\ A(v_N)'Q + QA(v_N) &< 0 \end{aligned} \tag{2.21}$$

No problema acima, nota-se que a variável de decisão é a matriz simétrica  $Q$ . Desigualdades na forma apresentada em (2.21) podem ser reescritas de forma equivalente à apresentada em (2.20) [44]. No entanto, existem várias ferramentas computacionais que fazem a transcrição das restrições na forma matricial em restrições envolvendo variáveis de decisão escalares como, por exemplo, o *parser Yalmip* desenvolvido para a plataforma Matlab [45]. A solução numérica das restrições LMIs são então obtidas com os pacotes computacionais dedicados (chamados de *solvers*) como o LMI-Tool do Matlab [46], SDPT3 [47] e SeDuMi [48].

Geralmente, os problemas de controle transcritos na forma de LMIs possuem variáveis de decisão que não aparecem de forma afim nas restrições. Entretanto, existe um grande conjunto de ferramentas algébricas que permitem reescrever o problema na forma LMI como, por exemplo, o complemento de *Schur*, o Lema de *Finsler*, *S-Procedure* e o *DG-Scaling* que podem ser encontradas nas referências [36, 49].

Para exemplificar a transformação de uma desigualdade não-linear em uma linear, a seguir é visto a definição do complemento de *Schur*.

**Definição 2.4.2 (Complemento de Schur)** *Considere o seguinte conjunto de desigualdades matriciais:*

$$R > 0, \quad Q - SR^{-1}S' > 0 \tag{2.22}$$

onde as matrizes  $R = R'$ ,  $Q = Q'$  e  $S$  são as variáveis de decisão. A condição acima é satisfeita se e somente se a LMI abaixo for satisfeita:

$$\begin{bmatrix} Q & S \\ S' & R \end{bmatrix} > 0 \tag{2.23}$$

Pelo complemento de *Schur*, note que a restrição não linear em (2.22) foi transformada em uma LMI em  $R, Q$  e  $S$ .

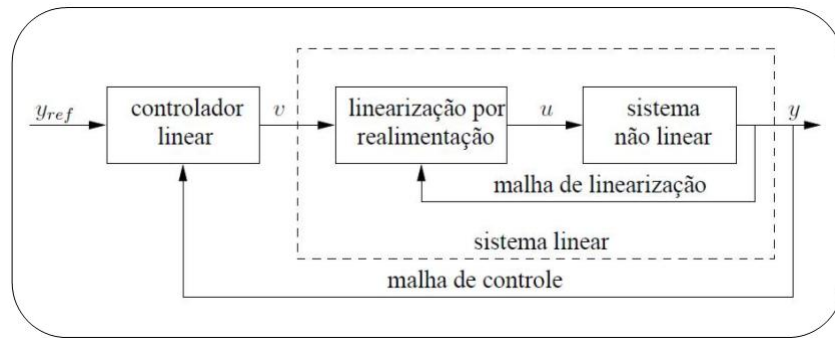


Figura 4: Diagrama em blocos do controle linearizante [50].

## 2.5 Realimentação Linearizante

Realimentação linearizante é uma abordagem para o projeto de controle não-linear, que na década de 90 atraiu (e ainda atrai grande) interesse dos pesquisadores. A ideia principal da abordagem é através de uma realimentação transformar um sistema dinâmico não-linear em um sistema totalmente ou parcialmente linear (em malha fechada) para que com isso as técnicas de controle linear possam ser aplicadas. Ela se distingue da linearização convencional (i.e., linearização em torno de um ponto de equilíbrio), pois utilizando uma realimentação linearizante no sistema não linear sua dinâmica passa a ser enxergada um sistema linear. Esta técnica de controle é ilustrada na Figura 4, onde o sinal  $v$  representa a entrada de controle do sistema linear resultante da realimentação linearizante implementada no bloco linearização por realimentação,  $u$  é o sinal de controle aplicado ao sistema a ser controlado e  $y$  é o sinal de saída.

A realimentação Linearizante tem sido utilizada com sucesso na resolução de alguns problemas práticos de controle. Como, por exemplo, aplicações no controle de helicópteros, aviões de alta-performance, robôs industriais e dispositivos biomédicos. Entretanto, esta técnica possui várias deficiências e limitações associadas principalmente à necessidade de um modelo que represente fielmente a dinâmica a ser controlada [22].

De forma resumida, existem duas formas de obtenção da dinâmica linear por realimentação. A primeira delas, denomina-se realimentação entrada-estado (ou *input-state linearization*) onde toda a representação por variáveis de estado do sistema é linearizada. Na segunda abordagem, a linearização é feita sob o ponto de vista entrada-saída (*input-output linearization*) que enfatiza a linearização do mapa entre a entrada  $v$  e a saída  $y$  do sistema. Basicamente, a dinâmica linear é obtida pelo cancelamento das não-linearidades através da aplicação de um sinal de controle não-linear na entrada  $u$ . Pode-se dizer que o principal problema nesta técnica de controle é a necessidade do cancelamento exato das



não-linearidades, portanto, torna-se necessário um perfeito conhecimento da dinâmica do sistema. Quando a dinâmica do sistema a ser linearizado for incerta, a resposta do sistema pode possuir um baixo desempenho ou até mesmo se tornar instável quando da aplicação do controle linear mais externo [51]. Outro problema relacionado à realimentação linearizante diz respeito à implementação da lei de controle que pode necessitar do conhecimento de todas as variáveis e estados do sistema. Além disso, no caso particular da realimentação entrada-saída parte da dinâmica do sistema não é linearizada. Esta parte não-linear não aparece na dinâmica entre  $v$  e  $y$  e, portanto, é não controlável. Logo, deve-se verificar se esta dinâmica (chamada de dinâmica zero) é assintoticamente estável antes da implementação da lei de controle.

Como uma forma de evitar (ou mesmo atenuar) alguns dos problemas relacionados acima, pode-se utilizar uma realimentação linearizante parcial, onde nem todas as não linearidades são canceladas, com os seguintes objetivos: (i) aumentar a robustez da lei de controle; e (ii) diminuir o número de estados a serem utilizados na implementação da realimentação. Nota-se que ao se utilizar uma realimentação parcial algumas não-linearidades presentes na dinâmica original do sistema podem ajudar no aumento da robustez da lei de controle [52].

A seguir uma atenção especial será dedicada à realimentação linearizante de entrada-saída a ser utilizada no decorrer desta dissertação. Esta realimentação linearizante pode ser diretamente aplicada à classe de sistemas não-lineares que se encontra na forma canônica controlável (ou “*companion form*”) de sistemas não-lineares. Um sistema na forma canônica controlável pode ser representado como:

$$\begin{bmatrix} \dot{\xi}_1 \\ \vdots \\ \dot{\xi}_{r-1} \\ \dot{\xi}_r \\ \dot{\eta} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \xi_2 \\ \vdots \\ \xi_r \\ f(\xi) + b(\xi)u \\ g(\xi, \eta) \end{bmatrix} \quad (2.24)$$

onde  $\xi = [y \quad dy(t)/dt \quad \dots \quad d^{r-1}y(t)/dt^{r-1}]'$  e  $\eta \in \mathbb{R}^{n-r}$  compõem o vetor de estados,  $u \in \mathbb{R}$  é o sinal de controle,  $y$  a saída de interesse (a ser linearizada pela realimentação),  $f(\xi)$  e  $b(\xi)$  são funções não-lineares em  $\xi$ , e  $g(\xi, \eta)$  é uma função não-linear em  $(\xi, \eta)$ . A dinâmica  $\dot{\eta} = g(0, \eta)$  é conhecida como dinâmica zero do sistema e o índice  $r$  é conhecido como grau relativo do sistema. Para facilitar a demonstração do método, supõem-se que: (a) o sistema não-linear a ser linearizado por realimentação já está na forma canônica controlável; (b) o vetor  $b(\xi) \neq 0$  para todo  $\xi$  de interesse; e (c) a dinâmica zero é assintoti-

camente estável em todo o domínio de interesse. A partir destas hipóteses simplificadoras, a realimentação linearizante entrada-saída é dada por:

$$u(t) = \frac{1}{b(\xi)}(v(t) - f(\xi)) \quad (2.25)$$

onde  $v(t)$  é a nova entrada do sistema com um mapeamento linear com a saída  $y(t)$ . Uma dinâmica linear arbitrária pode ser então imposta através da lei de controle:

$$v(t) = -(k_1\xi_1 + k_2\xi_2 + \dots + k_r\xi_r) \quad (2.26)$$

onde o  $k_i$  são constantes que definem a dinâmica linear resultante.

## 2.6 Síntese do Capítulo

Neste capítulo, apresentou-se os principais conceitos matemáticos da teoria de sistemas não-lineares a serem utilizados no decorrer desta dissertação. Brevemente, descreveu-se conceitos relacionados a estabilidade de sistemas não-lineares, teoria de Lyapunov, e uma forma particular de representação de sistemas não-lineares. Posteriormente, introduziu-se o conceito de sistemas incertos, incertezas paramétricas e noções fundamentais da teoria de controle robusto. Finalizando o capítulo, apresentou-se os conceitos fundamentais da realimentação linearizante entrada-saída a ser considerada na obtenção da lei de controle a ser proposta.

## 3 *Bioreatores*

### 3.1 Introdução

Os processos biotecnológicos utilizam o desempenho metabólico dos microorganismos para a produção de importantes produtos industriais. O setor com a mais antiga aplicação de microorganismos, com propósitos de produção, é o da indústria alimentícia. A produção de cerveja, vinho, vinagre, pão e queijo são recentes conquistas na história do homem e pertencem ao ramo da “microbiologia de alimentos”. Microorganismos são utilizados na produção de embutidos, chucrute e derivados do leite (lactobacilos). Na Ásia, diversos tipos de alimentos fermentados são produzidos utilizando como base o arroz e a soja. O aroma característico e a consistência de diversas comidas são originados pela atividade de microorganismos que ali são utilizados. Hoje esses organismos são geralmente utilizados para gerar a cultura inicial de produção. Os produtos da fermentação na produção de ácido láctico por lactobacilos e também álcool produzido por leveduras são muito utilizados como conservantes e acidificantes [53].

No campo da *microbiologia ambiental* são direcionados estudos visando a utilização de microorganismos para a remediações de solos, água e ar contaminados. Processos industriais de sucesso estão sendo desenvolvidos e utilizados em todo o mundo para tratamento de efluentes, para purificação de água potável, em indústrias de limpeza e em fermentação de resíduos, como também para purificação de gases [53].

Um típico processo de produção bioquímico consiste em reações produzidas por um grande número de células que resultarão no produto desejado. Em seguida é feita a etapa em que o produto final desejado é separado do restante do líquido produzido. As reações biológicas podem ser divididas em duas grandes categorias: reação e crescimento de microorganismos e reações de catálise de enzimas [4]. Um dos requisitos para o processo é a identificação de um tipo de célula que não tenha um custo elevado e que tenha capacidade de gerar o produto final desejado. Como exemplo tem-se a utilização da técnica de recombinação de microorganismos para a produção de enzimas [2].

Existe, também, um grande esforço para a criação de cepas especiais para a produção dos produtos específicos desejados [3]. Pelo fato que cada célula produz uma quantidade muito pequena de produto final é necessária uma grande quantidade de células, sendo assim, é preciso que estas tenham um custo viável para produção industrial.

A microbiologia industrial, ou biotecnologia branca, trabalha com produção de substâncias importantes para a indústria em escalas de milhares de toneladas. Para a produção eficiente de uma certa substância é necessária, em primeira instância, uma cepa que produza o valor desejado em um curto espaço de tempo. Por outro lado, é necessária viabilidade técnica para que os microorganismos de alta performance encontrem condições ótimas de sobrevivência e principalmente de reprodução, sendo necessário ainda a garantia de uma produção estéril para grandes volumes [53].

Os Bioreatores preenchem todos esses requisitos: eles podem ser operados com volumes acima de várias centenas de metros cúbicos. São equipados com medições automáticas e sistemas de controle em malha fechada para se adequarem às variações no sistema. Os processos em reatores ou bioreatores são bastante usados na indústria para a produção de vacinas, vitaminas, culturas iniciais, monoculturas de anticorpos, aroma, enzimas, antibióticos, entre muitos outros. Uma melhor caracterização de bioreatores será apresentada na Seção 3.2.

Os exemplos de produção através de organismos microbiológicos são vastos, desde microorganismos que são o próprio produto do processo biotecnológico, ou são a cultura inicial (caso típico do levedo puro utilizado no processo de produção de cerveja [54]) a um dos produtos que dominam o mercado é o etanol, com mais de  $24 \times 10^6$  toneladas produzidas em todo o mundo. O etanol é produzido com a levedura "*Saccharomyces Cerevisiae*" e é utilizado principalmente como combustível substituto ou misturado ao combustível fóssil. Outros produtos incluem agentes farmacológicos (e.g. antibióticos, esteróides e alcalóides) e produtos químicos especiais, aditivos de comida e alimentos, enzimas entre outros [55].

O valor total de todas substâncias produzidas em todo o mundo são estimadas em mais de  $100 \times 10^9$  euros todos os anos, incluindo a produção biofarmacêutica que utiliza culturas de células animais [53].

Para uma aplicação industrial, espera-se que os microorganismos apresentem as seguintes características gerais:

- apresentar elevada eficiência na conversão do substrato em produto;

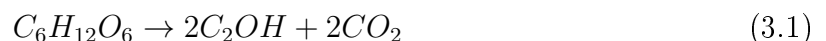
- permitir o acúmulo do produto no meio, de forma a se ter elevada concentração do produto no caldo fermentado;
- não produzir substâncias incompatíveis com o produto;
- apresentar constância quanto ao comportamento fisiológico;
- não ser patogênica;
- não exigir condições de processo muito complexas;
- não exigir meios de cultura dispendiosos;
- permitir a rápida liberação do produto para o meio.

As duas primeiras características serão discutidas conjuntamente, pois, apesar de serem distintas, concorrem para o mesmo objetivo geral de extrema importância. De fato, uma célula deve permitir elevada *conversão de substrato em produto*, pois, com muita frequência, as matérias-primas incidem pesadamente no custo do produto final. Estima-se que uma incidência de 38 a 73% do custo total de produção são devidos às matérias-primas, em particular à fonte orgânica de carbono.

Por outro lado, é sempre desejável que o microorganismo *permita um elevado acúmulo de produto no meio*, sem sofrer inibição mais acentuada em virtude deste acúmulo, pois isso concorre para uma redução nos custos de recuperação, os quais também podem ser muito acentuados.

Dentre os microorganismos de baixo valor e de fácil manipulação se destacam a “*Escherichia Coli*” e “*Saccharomyces Cerevisiae*”. Com a evolução das técnicas de recombinação de microorganismos a “*S. Cerevisiae*” é muito utilizada como organismo “hospedeiro” para a produção e recombinação de proteínas na produção de insulina para diabetes e produção de vacinas [6]. Já a “*E. Coli*” é uma das bactérias mais utilizadas nas indústrias biofarmacêuticas [8]. A cepa da “*S. Cerevisiae*” é umas das mais populares na indústria de microorganismos principalmente pela capacidade de obter seu crescimento com um processo relativamente simples e barato [6, 7].

Por exemplo, considere o caso da fermentação alcoólica, aqui representado simplificada pela equação química final, glicose em anaerobiose sendo convertida em etanol e gás carbônico:



Como se pode observar, o fator estequiométrico é igual a 0,511, ou seja, cada grama de glicose convertida gera 0,511g de etanol, sendo que a “*Saccharomyces Cerevisiae*”, normalmente empregada nesta fermentação, com frequência permite obter um rendimento da ordem de 90% deste valor estequiométrico tornando este microorganismo o mais importante para realizar esta conversão. É importante lembrar que vários outros microorganismos também podem acumular etanol, a partir da glicose, porém, não com este rendimento tão elevado [56]. A levedura “*S. Cerevisiae*” é geralmente escolhido para um processo, pois seu comportamento e sua genética são bem conhecidos. Além disso, esta cepa de levedura oferece a facilidade de produzir o produto desejado.

A “*Escherichia Coli*” é, sem dúvida, o procarionte hospedeiro mais utilizado em todo o mundo para a produção de proteínas com DNA modificado. A primeira razão para isso é que a “*E. Coli*” há anos tem sido o “cavalo de batalha” dos micróbios para os geneticistas. Em consequência disso, sua genética e fisiologia são extremamente conhecidas [57].

Pelas razões expostas acima, nesta dissertação, considera-se o problema de maximização de biomassa utilizando a bactéria “*E. Coli*” e a levedura “*S. Cerevisiae*” como modelos macroscópios a serem estudados.

## 3.2 Caracterização dos Bioreatores

Um bioreator pode ser descrito como um tanque onde acontecem diversas reações biológicas de forma simultânea em um meio aquoso [4]. Esse tanque geralmente possui um conjunto de sensores e atuadores como ilustrado na Figura 5. Os bioreatores devem promover uma condição ótima de crescimento para os microorganismos para que esses possam atingir a conversão ou produção de produtos biológicos. Devem também prevenir contaminação de outros microorganismos, sendo um ambiente estéril, requisito indispensável. A limpeza é extremamente importante para que impurezas não afetem as bioconversões ou contaminem o produto final. Condições homogêneas em relação a temperatura, pH, oxigênio dissolvido, substrato e concentração de produtos devem ser mantidas estáveis no bioreator. Regras de segurança devem ser também seguidas para a prevenção de acidentes e liberação de produtos tóxicos, pois os bioreatores podem variar de 1 litro até 500.000 litros.

Dependendo do sentido da vazão do meio no bioreator, ou do fornecimento de oxigênio, os modos de operação de um bioreator podem ser classificados nos modos de operação: descontínuo, descontínuo com alimentação e contínuo [9].

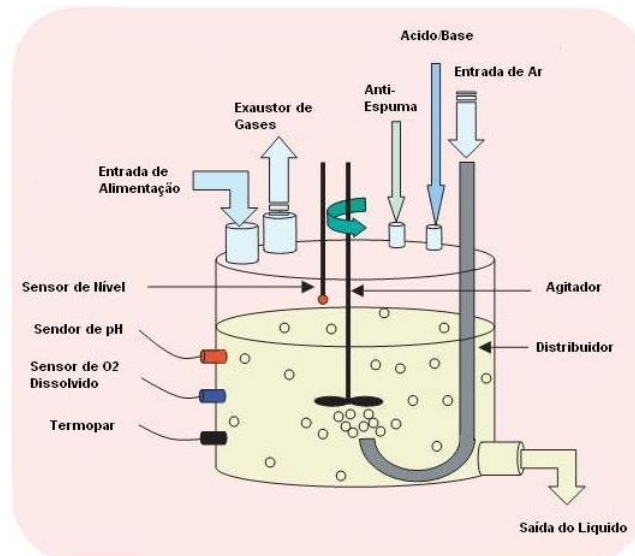


Figura 5: Esquema de um Bioreator [1].

- **Modo Descontínuo ou *Batch***: No cultivo descontínuo não existe troca de líquidos com o ambiente exterior. Todo o substrato utilizado pelo processo é fornecido no início do processo e com isso, sua concentração inicial é muito alta. O início do processo é dado pela inoculação do microorganismos no bioreator, assim as células começam a consumir o substrato “descontroladamente” e a se reproduzirem até que o substrato seja insuficiente, sendo assim o crescimento é inibido. A vantagem deste modo de processo é o baixo esforço sobre o controle do processo. O mesmo é utilizado principalmente quando se necessita uma pequena quantidade de produto final, representado na figura 6.a.
- **Modo Descontínuo com Alimentação ou *Fed-Batch***: No cultivo descontínuo com alimentação, nutrientes alimentam continuamente o meio de cultura no bioreator, mas sem que o meio de cultura seja extraído. Isso significa que o volume do bioreator cresce durante o processo. Este modo de operação é utilizado quando é necessário que se mantenha uma concentração de substrato baixa, para otimizar o crescimento ou o produto resultado da fermentação. A principal vantagem é a possibilidade de implementar controles que possam controlar as reações químicas através da vazão de alimentação do substrato. Veremos mais sobre este modo na seção 3.2.1. Modo representado na figura 6.b.
- **Modo Contínuo**: No cultivo contínuo existe entrada e saída permanente do meio de cultivo, incluindo até mesmo células do processo. Geralmente a vazão de entrada é igual a de saída, assim mantendo o volume constante do meio. A maior vantagem

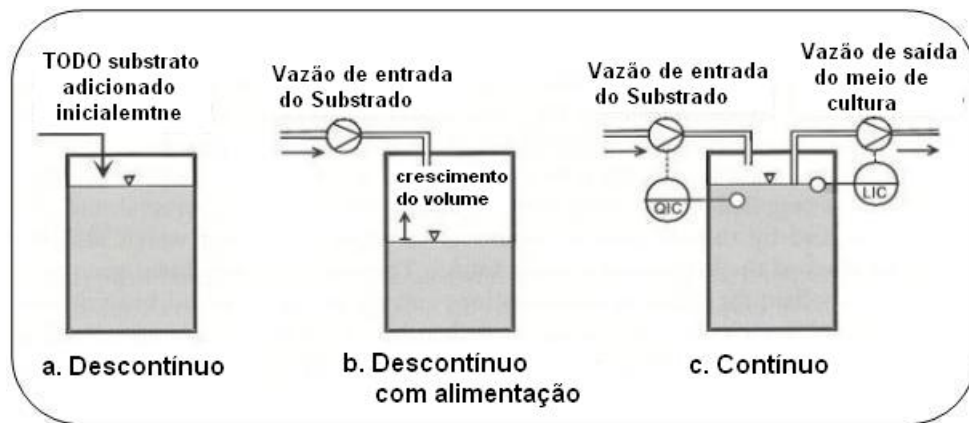


Figura 6: Modos de operações de um Bioreator [9].

do modo contínuo é que o processo pode atingir uma alta produtividade sem a necessidade de passar pelos processos de preparação, limpeza e propagação de células, representado na figura 6.c.

O modo de operação descontínuo com alimentação é um dos mais utilizados na indústria de biotecnologia pois é vantajoso na manipulação das variáveis e na abordagem do controle [2]. Por estas razões, este modo será considerado nesta dissertação e terá uma descrição mais cuidadosa a seguir.

### 3.2.1 Bioreator em modo descontínuo com alimentação

Para contornar o problema de crescimento limitado, além da concentração inicial baixa de substrato, pode ser adicionado ao meio mais substrato durante o cultivo. Este modo de operação é chamado de *fed-batch cultivation*, sendo traduzido para o português como cultivo descontínuo com alimentação. O substrato pode ser injetado no bioreator em modo contínuo ou em degraus como ilustrado na Figura 7. Dependendo do processo, pode-se utilizar diferentes técnicas para controlar bioreatores em modo descontínuo com alimentação [57]:

1. *Taxa de crescimento constante ou predefinida:* Para manter uma taxa de crescimento ou com crescimento exponencial, o substrato adicionado deve ser injetado de uma forma exponencial. Já o crescimento linear da biomassa é obtida com uma injeção constante de substrato.
2. *Bioprocesso com concentração de substrato constante:* Para manter uma concentração de substrato constante no meio, a sua concentração deve ser medida ou estimada e



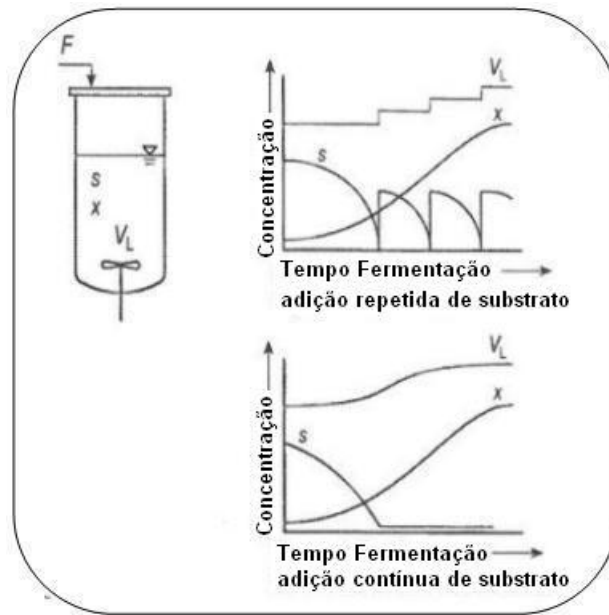


Figura 7: Adição de substrato em degrau e contínuo [57].

a taxa de alimentação é injetada em relação à medida obtida. A estratégia de alimentação pode ser automatizada se existir uma medição ou estimativa da concentração do substrato “on-line” e se instalado um controlador para a taxa de alimentação. Entretanto, as medidas da concentração de substrato são difíceis e complexas de se obterem, além disso o controlador deve ser capaz de processar e medir a cinética do crescimento em uma velocidade no mínimo dez vezes mais rápida do que a cinética do processo.

3. *Modo descontínuo com alimentação com substrato limitado.* Diversos bioprocessos requerem baixa concentração de substrato para uma produção ótima. Para esse método o substrato deve ser injetado continuamente através de uma bomba. Uma baixa concentração de substrato é interessante quando se deseja uma alta produção, mas deve-se tomar o cuidado necessário para que essa taxa não seja menor que o mínimo necessário para a metabolização dos organismos. Para a verificação do limite de substrato, a alimentação é parada periodicamente. Se nesses segundos de paradas a concentração de oxigênio dissolvida tem uma elevação brusca, isso indica que o substrato chegou ao seu limite. Essa observação é utilizada para ajustar a taxa de alimentação.
4.  *$pO_2$  alimentação controlado:* É uma variação da estratégia de alimentação limitada descrita acima. Ele é utilizado quando pequenas concentrações de substrato são utilizadas para a produção. A estratégia de controle requer que a constante  $k_{LA}$  e a

constante hipotética de concentração de saturação de  $CO_2^*$  (velocidade do agitador, taxa do fluxo do aerador, Pressão parcial de  $O_2$  que é injetado e pressão dentro do reservatório) devam ser constantes. Com essas condições e se o bioreator possui limitação de substrato, o  $pO_2$  crescerá se a alimentação for reduzida e vice-versa. Esse comportamento é utilizado pelo controlador assim possibilitando a automação.

As técnicas da produção descontínua com alimentação são o estado da arte em relação à produção eficiente de bactérias e fungos. Processos biológicos modernos, com microorganismos geneticamente modificados, geralmente se utilizam as técnicas do modo descontínuo com alimentação para alcançar alta densidades de células antes de adicionar o agente que iniciará o processo para a obtenção do produto desejado [57].

Duas circunstâncias podem limitar o crescimento de um cultivo descontínuo com alimentação: o acúmulo de produtos inibidores na solução ou a falta de volume para a adição de substrato. A otimização do processo operando em modo descontínuo com alimentação consiste na concentração do substrato adicionado e também em iniciar o processo em batelada com baixo volume inicial. O mínimo valor para se trabalhar é um parâmetro crucial. Ele depende da localização dos sensores que devem estar totalmente submersos na solução [57].

### 3.3 Modelagem

Um bioreator trabalha com células vivas sendo que, cada uma dessas tem própria reação intra-celular, que dependem da quantidade ou da concentração de substrato e de nutrientes no meio. Com isso, a forma de representar o modelo de um bioreator deve incluir uma descrição detalhada do comportamento da célula, como também a reação macroscópica da reação. Levando em consideração o nível macroscópico, o sistema é descrito pelo balanço das massas da biomassa, do substrato, do volume do reator e do produto obtido pela reação, onde o componente biológico é a combinação da via metabólica e da informação cinética [18].

Do ponto de vista da engenharia bioquímica, o desenvolvimento da modelagem matemática dos processos fermentativos permitem atingir, entre outros, os seguintes objetivos: organizar informações desconexas a respeito dos fenômenos biológicos em um conjunto coerente; pensar (e calcular) com lógica a respeito de quais componentes e interações são importantes num sistema complexo; descobrir novas estratégias para explicar o comportamento das células submetidas a determinados ambientes; corrigir falhas even-

tuais existentes no entendimento convencional de determinados fenômenos e, finalmente, entender as características qualitativas essenciais de determinados processos [56].

O objetivo principal da modelagem matemática e simulação, como ferramenta do desenvolvimento tecnológico de processos fermentativos, é prever o comportamento dinâmico e estacionário do processo, inclusive em condições não testadas empiricamente. Isso possibilita a determinação das condições operacionais economicamente ótimas do sistema, auxiliando no projeto e ajuste de algoritmos de controle, no qual o modelo matemático formulado passa a ser parte integrante do mesmo [56].

### 3.3.1 Conceitos da Modelagem

Existem geralmente três grupos de modelos: físicos, modelos verbais e matemáticos. Modelos físicos podem ser obtidos através do modelo original em uma escala, geralmente menor, ou com estrutura modificada. O segundo tipo de modelo físico é obtido através do modelo de um outro sistema físico, e.g., através da síntese de um processo biotecnológico por circuitos elétricos. Modelos verbais fornecem uma representação lingüística ao conhecimento do processo, usualmente utilizando regras como:

*SE isto ou aquilo acontece, ENTÃO o sistema reage através de ...*

Eles são extremamente utilizados na área de inteligência artificial. Modelos matemáticos não são baseados em eventos que existam como os modelos físicos, mas descrevem o comportamento do sistema original através de uma ou mais equações matemáticas. Sendo assim, os modelos matemáticos obtêm um maior grau de abstração, e a investigação experimental é substituída pela manipulação e solução das equações do modelo.

Os modelos aqui utilizados são baseados em leis da física e química, juntamente com o conhecimento da estrutura e funcionamento do sistema. Uma das ferramentas universais para a modelagem são as equações diferenciais que são obtidas pelo balanço das quantidades conservadas, como massa dos reagentes, energia e impulso.

Os modelos incluem **variáveis de entradas** (e.g., taxa de vazão de uma substância) que não são determinadas pelo próprio modelo; **variáveis de saídas** (e.g., taxa de absorção de oxigênio) e **variáveis de estados** (e.g., concentrações). As variáveis de estado representam elementos fundamentais do sistema como massa ou energia. O modelo pode ser visto como uma regra de cálculo que relaciona um certo padrão de entrada com um padrão de saída. Outro tipo de variáveis do modelo, os **parâmetros** são valores fixos do sistema. Eles podem ter significados diretamente relacionados à física do sistema.

Alguns parâmetros são conhecidos ou podem ser medidos, enquanto outros têm que ser determinados através de dados experimentais.

A distinção entre parâmetros, espaço de estados ou variáveis de entrada não é uma propriedade intrínseca ao sistema, mas um aspecto atribuído pelo desenvolvedor do processo e que pode ser mudado em relação ao modo de operação do processo ou simplesmente simplificado no modelo. A temperatura, por exemplo, pode ser facilmente controlada em níveis praticamente constantes. Desta forma, a temperatura pode ser então considerada um parâmetro em um cultivo. Em outras situações, o operador pode selecionar diferentes valores relacionados aos tempos do processo ou ao perfil desejado. Esta temperatura pode ser controlada em relação a um determinado período, assim sendo, uma entrada do sistema. Se a temperatura varia livremente ela pode ser obtida pelo cálculo de balanços de energia e assim se tornar uma variável de estado.

O modelo do processo como um modelo matemático deve prover uma descrição coerente de todo o processo em relação à operação da planta, incluindo bioreatores. O grau de complexidade do modelo ou a possibilidade de simplificar um modelo é dado pela intenção da aplicação do modelo. O modelo deve ser utilizado em simuladores numéricos para responder diversas questões, tais como:

1. Qual será o produto de saída por unidade de tempo para uma dada entrada de matéria prima e energia?
2. Qual o custo da produção e do tratamento de efluentes?
3. Qual o melhor modelo de operação para um bioreator?
4. Qual deve ser a variável manipulada pelo controle para a obtenção de uma alta produtividade com um certo grau de qualidade?
5. Como posso maximizar o lucro?

Balanços bem simplificados podem ser suficientes para um modelo que calcule o total de conversão em um produto (biomassa ou produto secundário). Uma modelagem mais detalhada e fidedigna é necessária quando o objetivo do modelo é a otimização do processo. Neste caso, deve-se destacar que esta otimização pode ser significativamente influenciada pela precisão do modelo, especialmente quando a otimização é feita em relação a uma dinâmica do processo. Sendo assim, percebe-se que o desenvolvimento de um modelo preciso e completo não é uma tarefa fácil por várias razões [9].

### 3.3.2 Modelando a dinâmica de um Bioreator

Supondo que em um bioreator genérico todos seus elementos estejam totalmente misturados, ou seja, os elementos e os nutrientes do meio de cultura estão homogeneamente distribuídos, o comportamento dinâmico do crescimento de uma população de microorganismos, com substrato limitado, é geralmente expresso pelas equações apresentadas em (3.2), (3.3) e (3.4) [4]. A primeira equação representa o acúmulo de biomassa no bioreator

$$\frac{dX}{dt} = \mu X - F_{out}X , \quad (3.2)$$

a segunda representa a rede de acúmulo do substrato no bioreator

$$\frac{dS}{dt} = -k_1\mu X + F_{in}S_{in} - F_{out}S , \quad (3.3)$$

e a terceira a variação do volume

$$\frac{dV_B}{dt} = F_{in} - F_{out} \quad (3.4)$$

onde  $X$  é a concentração da população de microorganismos (ou biomassa) no bioreator e no fluxo de saída,  $S$  é a concentração do substrato no bioreator e no fluxo de saída,  $S_{in}$  é a concentração de substrato do fluxo de entrada,  $F_{in}$  é a vazão de entrada no bioreator,  $F_{out}$  é a vazão de saída,  $\mu$  é a taxa de crescimento específico do microorganismo,  $k_1$  é o coeficiente de consumo do substrato pela biomassa e  $V_B$  o volume do bioreator.

Nessas equações, a única suposição utilizada na modelagem é de que o termo de crescimento da biomassa ( $\mu X$ ) e o consumo de substrato ( $k_1\mu X$ ) são proporcionais à concentração de biomassa  $X$ . Essa suposição é válida em diversos casos e é largamente utilizada em aplicações práticas desde a sua primeira apresentação em 1942 por Monod [4].

Para caracterizar melhor a dinâmica do bioreator, dois termos podem ser adicionados às equações (3.2), (3.3) e (3.4):

- um termo de decaimento ( $-k_d X$ ) na taxa de crescimento da biomassa na equação (3.2), para considerar a morte natural de microorganismos; e
- um termo de manutenção ( $-k_m X$ ) no consumo de substrato na equação (3.3), para levar em conta que parte do substrato é utilizado na manutenção da biomassa.

Desta forma, obtêm-se as seguintes equações:

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= (\mu - k_d)X - F_{out}X \\ \frac{dS}{dt} &= -(k_1\mu + k_m)X + F_{in}S_{in} - F_{out}S\end{aligned}\quad (3.5)$$

Frequentemente, as equações acima são apresentadas em termos da taxa de diluição  $D$  de acordo com a seguinte definição:

$$D := \frac{F_{in}}{V_B} \quad (3.6)$$

Logo, obtêm-se o seguinte conjunto de equações (3.2), (3.3) e (3.4) representando de forma alternativa a dinâmica do bioreator:

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= (\mu - D)X \\ \frac{dS}{dt} &= -k_1\mu X + D(S_{in} - S) \\ \frac{dV_B}{dt} &= DV_B - F_{out}\end{aligned}\quad (3.7)$$

Como apresentado na Seção 3.2, existem três principais modos de operação de um bioreator. A seguir, apresentam-se algumas restrições no modelo geral do bioreator em relação a cada modo de operação:

1. **Bioreator descontínuo:** o bioreator não tem nem entradas nem saídas, portanto

$$F_{in} = F_{out} = 0 \quad (3.8)$$

Neste modo de operação o tanque é inicialmente alimentado com uma grande quantidade de substrato e uma pequena porção de biomassa. Nenhuma quantidade de substrato é adicionada ao decorrer da fermentação, e o processo é finalizado quando uma quantidade de substrato pré-definida é consumida. Logo após, retira-se a biomassa produzida e também o produto secundário. Obviamente, o volume da cultura é constante e com isso  $D = 0$ .

2. **Bioreator descontínuo com alimentação:** o bioreator descontínuo com alimentação não tem vazão de saída e portanto:

$$F_{out} = 0 \quad (3.9)$$

Neste caso, o tanque contém inicialmente uma quantidade pequena de substrato e

biomassa. Quando o processo é iniciado, injeta-se substrato na cultura existente no bioreator. As equações que descrevem sua dinâmica são (3.7) considerando  $F_{out} = 0$ .

3. **Bioreator contínuo:** na produção contínua de microorganismos, o reator é continuamente alimentado com substrato. A vazão de saída é igual à vazão de entrada, visando manter o volume constante. Logo, tem-se a seguinte restrição no modelo:

$$F_{in} = F_{out} = F \Rightarrow \frac{dV_B}{dt} = 0, \quad (3.10)$$

e o modelo neste modo de operação é caracterizado pela expressão em (3.7), considerando que:

$$D = \frac{F}{V_B} \quad (3.11)$$

### 3.3.3 Caracterizando a taxa de crescimento específico

Nota-se nas equações descritas na seção 3.3.2 que a taxa de crescimento específico  $\mu$  é uma peça chave na caracterização do crescimento da biomassa, consumo de substrato e formação do produto secundário. No entanto, após meio século de experimentos em culturas puras e culturas com substrato não estéril, demonstrou-se que  $\mu$  é função de vários fatores físico-químicos e biológicos. Entre os mais importantes, encontram-se a concentração do substrato, a concentração da biomassa, a concentração do produto, o valor do pH, a temperatura, a concentração do oxigênio dissolvido, intensidade luminosa e alguns inibidores do crescimento microbológico [4].

A taxa de crescimento específico é normalmente expressa pela multiplicação de funções dos fatores que influenciam o seu crescimento, como ilustrado abaixo:

$$\mu(t) = \mu(S) \cdot \mu(P) \cdot \mu(pH) \cdot \mu(T) \cdot \mu(C) \cdot \mu(L) \cdot \mu(I) \cdots$$

onde  $X, S, P, C$  referem-se a concentração de biomassa, concentração de substrato, concentração do produto secundário e concentração do dióxido de carbono e  $T, L$  e  $I$  se referem, respectivamente, a temperatura, intensidade luminosa e fatores inibidores.

#### Influência da concentração do Substrato $S$

O modelo da taxa de crescimento específico mais difundido é certamente o de “Michaelis-Menten”, que também é conhecido por leis de “Monod”, que expressa a dependência de  $\mu$

em relação à concentração do substrato  $S$ :

$$\mu(S) = \frac{\mu^* S}{K_M + S}$$

onde  $\mu^*$  é a máxima taxa de crescimento e  $K_M$  é a constante de “Michaelis-Menten”.

Na realidade, a expressão acima foi inicialmente proposta por Michaelis e Menten em 1913 e comprovada fisicamente por Biggs e Haldane em 1925 para a representação da taxa de reação da catálise de enzimas somente com substrato. Esta lei foi estendida por Monod em 1942 para caracterizar o crescimento de microorganismos, mas sem nenhuma justificativa física formal. Ela foi adotada por Monod, pois se encaixou em seus resultados experimentais. O próprio Monod reconheceu que poderia ser utilizado qualquer curva sigmodal para se encaixar nos resultados experimentais obtidos [4]. Por este motivo, várias formulações foram propostas para caracterizar a taxa de crescimento específico as quais podem ser encontradas no Apêndice I de [4]. No entanto, a maioria destas formulações não levam em consideração a inibição do substrato pela saturação do meio, ou seja, em caso de alta concentração de substrato.

### **Influência da concentração da Biomassa $X$**

Geralmente, o crescimento da biomassa é mais lento quando existe uma grande concentração de biomassa na cultura de microorganismos. Para modelar este efeito, pode-se considerar que a taxa de crescimento específico diminui linearmente em relação a concentração de biomassa:

$$\mu(X) = \mu^*(1 - aX)$$

onde  $\mu^*$  é a máxima taxa de crescimento e  $a$  é a constante de inibição. Este modelo foi proposto por Verhulst em 1838. Em 1959, Contois propôs um modelo mais elaborado levando em consideração a relação entre  $S$  e  $X$ :

$$\mu(S, X) = \frac{\mu^* S}{K_C X + S}$$

onde  $K_C$  é uma constante.

### **Influência da Concentração do Produto $P$**

Uma característica importante do processo de fermentação é que o produto secundário pode inibir o crescimento da biomassa. Um exemplo típico são as fermentações alcoólicas ou etanólicas utilizando como substrato a glicose. Os seguintes modelos foram sugeridos



para considerar essa inibição no crescimento da biomassa:

$$\mu(P) = \frac{K_p}{K_p + P} \quad \text{ou} \quad \mu(P) = e^{-K_p P}$$

onde  $K_p$  é uma constante.

### 3.3.4 Constantes Pseudo-Estequiométricas ( $k_i$ )

O modelo matemático, apresentado na seção 3.3.2, que descreve a relação dinâmica entre as variáveis  $X, S$  e  $P$  da cultura de microorganismos é bastante empírico já que as reações físico-químicas em nível intracelular não são bem conhecidas. Portanto, coeficientes pseudo-estequiométricos  $k_i$  são associadas às funções de crescimento específico de maneira a ajustar a resposta experimental ao modelo. Nesta seção, aborda-se o problema de estimação desses coeficientes. Primeiramente, considera-se uma representação por variáveis de estado que descreve a dinâmica de um bioreator como apresentado na expressão

$$\dot{\xi} = K \cdot \varphi(\xi) - D \cdot \xi - Q_{gas} \cdot (\xi) + F \quad (3.12)$$

onde  $\xi$  é o vetor de estados, a matriz  $K$  agrupa os coeficientes pseudo-estequiométricos  $k_i$ ,  $\varphi(\xi) = [ \varphi_1(\xi) \quad \varphi_2(\xi) \quad \cdots \quad \varphi_m(\xi) ]$  é o vetor das taxas de reação que depende do estados,  $F$  é a taxa de alimentação,  $Q_{gas}$  é a taxa de exaustão de gases e  $V_B$  é o volume do bioreator. As não-linearidades presentes no modelo acima se concentram no vetor de taxas de reação  $\varphi(\xi)$ . Esse vetor é uma função vetorial não-linear dos estados do sistema. Estas funções são representadas pelo termo  $K \cdot \varphi(\xi)$ , que é o conjunto de combinações lineares das funções  $\varphi_i(\xi)$ ,  $i = 1, \dots, m$ , sendo  $m$  o número de reações.

Para a obtenção dos coeficientes da matriz  $K$  e também das taxas de reação, supõe-se que são medidos todos os estados do sistema representado por  $\xi$ , a taxa de alimentação  $F$ , a taxa de exaustão de gases  $Q_{gas}$  e o volume  $V_B$ . Também, assume-se que é possível separar a parte não-linear da parte linear do modelo, através de uma transformação linear dos estados a qual é expressa da seguinte maneira:

$$\begin{pmatrix} K_a \\ K_b \end{pmatrix} = EK \quad (3.13)$$

onde  $K_a \in \mathbb{R}^{p \times m}$  é uma matriz de posto completo por linhas das partes lineares,  $K_b \in \mathbb{R}^{(n-p) \times m}$  representa a parte não-linear e  $E$  uma matriz de permutação que deve ser escolhida tal que  $K_a$  tenha posto completo por linhas. Então, obtém-se a seguinte repre-

sentação:

$$\dot{\xi}_a = K_a \cdot \varphi(\xi) - D \cdot \xi_a - Q_{gas_a}(\xi) + F_a \quad (3.14)$$

$$\dot{\xi}_b = K_b \cdot \varphi(\xi) - D \cdot \xi_b - Q_{gas_b}(\xi) + F_b \quad (3.15)$$

Adicionalmente, considera-se a seguinte redefinição dos estados do sistema:

$$\begin{cases} \xi_a &= \xi_a \\ z &= C\xi_a + \xi_b \end{cases} \quad (3.16)$$

A definição acima leva à seguinte representação:

$$\begin{cases} \dot{\xi}_a &= K_a \varphi(\xi_a, z - C\xi_a) - D \cdot \xi - Q_{gas_a}(\xi) + F_a \\ \dot{z} &= -D\xi - Q_{gas_a}(\xi) + CF_a + F_b \end{cases}, \quad (3.17)$$

onde a matriz  $C \in \mathbb{R}^{(n-p) \times p}$  é solução única da equação:

$$CK_a + K_b = 0, \Rightarrow C = -K_b K_a^+ \quad (3.18)$$

sendo  $K_a^+$  a pseudo-inversa de  $K_a$ .

O subsistema (3.17) não envolve diretamente a taxa de reação  $\varphi$ , mas contém somente a dinâmica de transporte do sistema. Este subsistema pode ser utilizado junto com a equação (3.16) produzindo o seguinte resultado:

$$\begin{cases} \dot{z} &= -D\xi - Q_{gas_a}(\xi) + CF_a + F_b \\ \xi_b &= z - C\xi_a \end{cases} \quad (3.19)$$

O modelo acima pode ser variante no tempo, caso  $D$  variar no tempo, com estados  $z$ , entradas  $(\xi_a, Q_{gas_a}, F_a, F_b)$  e saída  $\xi_b$ . Desta forma, obtém-se uma parametrização linear para os valores diferentes de zero da matrix  $C$ .

Quando os valores dos sinais  $\xi_a, Q_{gas_a}, F_a, F_b$  e  $\xi_b$  estão disponíveis, os modelos em (3.19) podem ser utilizados para identificar as constantes pseudo-estequiométricas independentes da taxa de reação  $\varphi(\xi)$ . Com isso, utilizam-se técnicas de estimação de parâmetro não lineares para o modelo acima [58, 4].

### 3.3.5 Reações existentes na cultura de microorganismos

Uma reação simples e irreversível envolvendo dois reagentes e um produto da reação é comumente representada pelo seguinte esquema:



onde  $\xi_1$  e  $\xi_2$  são dois reagentes que são combinados para que produzir  $\xi_3$  (produto final),  $\varphi$  é a taxa de crescimento (i.e., a taxa de consumo dos reagentes) que é igual a taxa de criação do produto final.

A partir da reação simplificada acima, apresentam-se a seguir as reações dos dois microorganismos considerados nesta dissertação: a bactéria “*E. Coli*” e a levedura “*S. Cerevisiae*”.

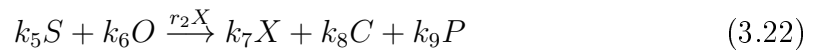
#### Metabolismo da “*E. Coli*”

O metabolismo da “*E. Coli*” é descrito por três reações macroscópicas [16]:

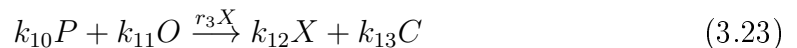
- Oxidação da glicose



- Fermentação da glicose



- Oxidação do Ácido Acético



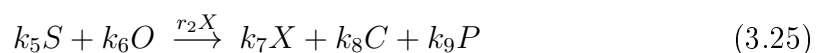
#### Metabolismo da “*S. Cerevisiae*”

O metabolismo da “*S. Cerevisiae*” também é descrito por três reações macroscópicas como apresentado em [19] e [4]:

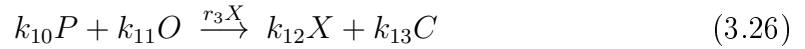
- Oxidação da glicose



- Fermentação da glicose



- Oxidação do Etanol



onde  $S, O, X, C$  e  $P$  representam respectivamente concentração da glicose, concentração do oxigênio, concentração da biomassa, concentração do dióxido de carbono e concentração do produto secundário, e  $k_i$  são os coeficientes pseudo-estequiométricos. O produto final da “*E.Coli*” é o ácido acético e o da “*S.Cerevisiae*” é o etanol.

Visando obter uma representação por variáveis de estado como apresentado em (3.12), considera-se o seguinte conjunto de regras:

1. a representação das reações do processo envolvem  $\mathbf{N}$  componente  $\xi_i (i = 1, \dots, N)$  e  $\mathbf{M}$  reações ( $j = 1, \dots, M$ ). As taxas de reação são dadas por  $\mu (j = 1, \dots, M)$ ;
2. as dinâmicas de cada concentração do componente  $\xi_i$  são descritas da seguinte forma:

$$\frac{d\xi_i}{dt} = \sum_{j \sim i} (\pm) k_{ij} \varphi_j - D\xi_i - Q_{gas_i} + F_i; \quad (3.27)$$

3. a notação  $j \sim i$  significa que o somatório é uma relação entre as reações com o índice  $j$  e envolvem os componente com índice  $i$ ;
4.  $k_{ij}$  são coeficientes constante e estritamente positivos, sem dimensão, pois sua unidade é definida como  $\frac{massa}{massa}$ . Quando  $\xi_i$  tem sinal negativo é considerado um reagente, ou seja quando aparecem no lado esquerdo da equação de reação, e quando com sinal positivo  $\xi_i$  é o produto da reação, isto é, quando aparece no lado direito da equação de reação;
5.  $Q_{gas_i}$  é a vazão de saída da massa do componente  $\xi_i$  da reação em forma gasosa;
6.  $F_i$  é a taxa de alimento que é inserido no bioreator;

Em resumo aplicando as regras acima, obtém-se um modelo como apresentado abaixo

$$\dot{\xi} = K\varphi(\xi, t) - D\xi - Q_{gas}(\xi) + F \quad (3.28)$$

onde  $N \times M$  matrizes com  $K_{ij} = (\pm)k_{ij}$  se  $j = i$ , caso contrário  $K_{ij} = 0$ , e

$$\xi' = [\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_N]$$

$$\mu' = [\varphi_1, \varphi_2, \dots, \varphi_M]$$

$$Q'_{gas} = [Q_{gas_1}, \dots, Q_{gas_N}]$$

$$F' = [F_1, \dots, F_N]$$

$$K = [K_{ij}]$$

No modelo (3.28),  $\xi$  é um vetor com as concentrações de várias espécies dentro do meio aquoso. O primeiro termo  $K_\varphi(\xi, t)$  descreve a cinética das reações microbiológicas e bioquímicas envolvidas no processo. Os termos restantes,  $-D\xi - Q_{gas}(\xi) + F$ , descrevem a dinâmica dos transportes dos componentes para o bioreator. A matriz  $K$  é formada pelas constantes pseudo-estequiométricas  $k_i$ . A função vetorial  $\varphi(\xi, t)$  representa as taxas das reações,  $D$  é a taxa de diluição, e  $F$  é a taxa de alimentação do bioreator [16].

### 3.3.6 Dificuldades na obtenção do modelo dinâmico

O modelo apresentado em (3.28) não pode ser considerado um modelo preciso, que descreva todos os comportamentos das reações presentes em um bioreator. Uma das tarefas mais difíceis na obtenção dos modelos são as taxas de reação  $\varphi_i$ , que são proporcionais às concentrações dos reagentes  $\xi_j$  e que por sua vez são os argumentos das funções que descrevem as taxas de reação específicas. Isso mostra a complexidade da reação e a grande dificuldade existente para a obtenção dos parâmetros do modelo. Geralmente, o modelo da dinâmica dos microorganismos em um bioreator é obtida adotando uma análise da estrutura de cada taxa de reação específica, e, posteriormente, calibra-se os coeficientes internos baseados em dados de experimentos. Geralmente, esse procedimento leva a modelos bastante imprecisos. No entanto, torna-se muito difícil a busca por melhores modelos, principalmente, devido aos seguintes argumentos:

1. para cada fermentação em particular os fatores biológicos, químicos e físicos que possivelmente influenciarão as cinéticas devem ser incorporados no modelo;
2. deve ser feita uma descrição analítica apropriada para cada taxa de crescimento

específico, que por sua vez possui uma longa lista de possibilidades de aproximações. Esta é uma escolha crítica no modelo. Geralmente é analiticamente expressa por funções racionais dos estados e coeficiente cinéticos;

3. após a seleção da estrutura específica selecionada é necessário calibrar os coeficientes cinéticos através de dados de experimentos. A dificuldade aumenta, pois os processos tem um baixo grau de repetitividade e existem poucos dados estatísticos significantes.

### 3.4 O princípio do *bottle-neck*

O princípio do *bottle-neck* estabelece uma forma de análise do comportamento de microorganismos em regime permanente, o que permite estabelecer condições ótimas de operação. Nesta seção, apresenta-se uma breve discussão sobre este princípio.

Basicamente, para uma alta taxa de crescimento da biomassa, os modelos cinéticos são baseados nas suposições estabelecidas por Sonnleitner em [59], denominado frequentemente de princípio do *bottle-neck*, que foi desenvolvido para a cepa da levedura “*S.Cerevisiae*”. Ela é baseada no fato de que a glicose tem dois caminhos de degradação ao produzir etanol na presença de oxigênio como ilustrado na Figura 8. Como durante o processo no interior do bioreator as células modificam seu metabolismo em relação ao limite de capacidade respiratória, parte é consumido/metabolizado pela oxidação e outra parte é reduzida, sendo o etanol produto secundário ( $P$ ) da energia do metabolismo reduzido. Quando o substrato é excedente (concentração de  $S > S_{crit}$  e taxa de consumo de glicose é  $r_s > r_{Scrit}$ ), as células produzem um produto do metabolismo  $P$  através da fermentação, e a cultura é dita que está em regime respiro-fermentativo (**RF**). Quando o substrato é o limitante (concentração de  $S < S_{crit}$  e taxa de consumo de glicose é  $r_s < r_{Scrit}$ ) o substrato disponível, geralmente a glicose e o produto metabolizado  $P$ , se presente no meio, é oxidado. Com isso, é considerado que a cultura está em regime respiratório (**R**).

Para se obter a máxima produtividade é necessário que se trabalhe entre o limite dos regimes respiro-fermentativo e respiratório. É possível fazer o controle destes estados utilizando o valor da concentração do produto  $P$ , que deve ser constante ou próximo a zero para que o processo fique entre faixas **RF** e **R** de operação.

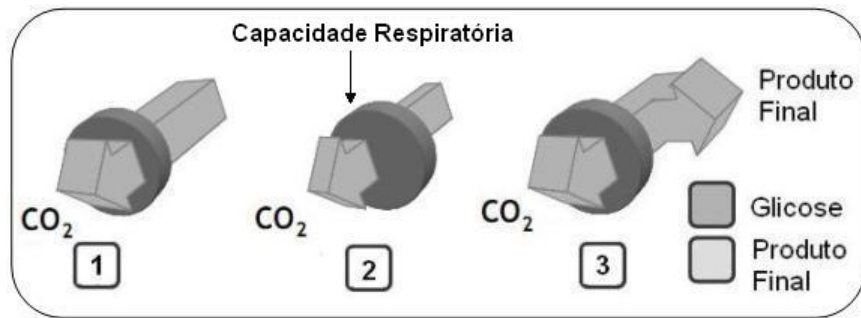


Figura 8: *Bottle-Neck*:(1). Volume de P é constante, (2). Regime respiratório e (3). Repero-fermentativo.

### 3.5 Síntese do Capítulo

Este capítulo apresentou conceitos básicos sobre bioreatores. Dentre os quais, apresentaram-se os princípios utilizados na obtenção de um modelo dinâmico do crescimento da cultura de microorganismos no bioteator operando em modo descontínuo com alimentação, além do princípio do *bottle-neck* que é utilizado para determinar as condições ótimas para o crescimento de microorganismos.

## 4 Projeto do Controle e Resultados

### 4.1 Introdução

Como apresentado no Capítulo 3, é possível através do modelo matemático proposto para a dinâmica da cultura de microorganismos em bioreatores descontínuo com alimentação, projetar e implementar uma ação de controle que atinja valores desejados pré-definidos através do controle do fluxo de alimentação  $F_{in}$  (ou, equivalentemente, da taxa de diluição  $D$ ). Este capítulo abordará o problema de controle deste processo visando a maximização da produtividade de Biomassa. Primeiramente, apresentam-se os modelos dos microorganismos “*E. Coli*” e “*S. Cerevisiae*” considerados nesta dissertação e, em seguida, apresenta-se a técnica de controle proposta baseada na técnica de controle linearizante parcial. Também desenvolve-se uma técnica de estimação de parâmetros, visando melhorar o desempenho do controlador proposto. Ao longo da apresentação da metodologia proposta, são apresentados testes de simulação utilizando dados de bioreatores obtidos da literatura especializada com o objetivo de verificar o desempenho do controlador frente a outras propostas de controle.

Esta dissertação foca na maximização da produção de microorganismos (biomassa). Entre os diversos microorganismos existentes, destacam-se o cultivo da bactéria “*E. Coli*” e da levedura “*S. Cerevisiae*” que são os microorganismos mais utilizados industrialmente pela facilidade e pelo baixo custo no processo, como visto na seção 3.1. Pelo princípio do *bottle-neck*, na Seção 3.2.1, que estabelece as condições ideais para a reprodução de microorganismos para que o processo tenha uma produção máxima de biomassa, é necessário que o bioreator trabalhe no limiar entre os regimes respiro-fermentativo e respiratório. Uma alternativa é controlar a concentração de substrato em seu nível crítico (que caracteriza a fronteira dos regimes de operação) como proposto nas referências [7] e [20]. Entretanto, o nível crítico da concentração de substrato é variante no tempo e também apresenta alguns parâmetros altamente incertos o que dificulta a determinação do seu valor exato. Em contra-partida, verifica-se que o nível crítico de Substrato implica



que a concentração do produto secundário tenda a zero. Desta forma, nesta dissertação se utiliza este fato para o projeto da lei de controle. Mais especificamente, controla-se a concentração do produto secundário para que ela mantenha-se próxima a zero evitando desta forma a determinação do nível crítico de substrato.

No restante deste capítulo, consideram-se as seguintes suposições simplificadoras no modelo do bioreator como feito na maioria das referências dedicadas à maximização da biomassa em bioreatores:

- existe um controlador específico para manter o pH e a temperatura nos níveis ideais de operação;
- existe um sistema supervisor que controla a exaustão de gases, a aeração, o misturador e que indica a aproximação do nível máximo visando impedir que exista vazamento do bioreator.

## 4.2 Representações por Variáveis de Estado

As expressões das reações para a “*E.Coli*” e a “*S.Cerevisiae*” apresentadas no capítulo anterior podem ser expressas em um só modelo geral, pois as diferenças dos modelos se restringem aos coeficiente dos produtos ( $k_i : i \in [1, \dots, 18]$ ), constantes do modelo ( $\mu_{O,S,P}$ ) e as taxas de reação ( $r_j : j \in [1, 2, 3]$ ). Desta forma, a técnica de controle proposta pode ser aplicada indistintamente às duas culturas.

Com base no princípio do *bottle-neck* de Sonnleitner, as taxas das três reações existentes no modelo da dinâmica das culturas são descritas da seguinte forma [20, 7, 60]:

- Taxa da reação de respiração da glicose

$$r_1 = \min(r_S, r_{Scrit}) \quad (4.1)$$

- Taxa da reação fermentação da glicose

$$r_2 = \max(0, r_S - r_{Scrit}) \quad (4.2)$$

- Taxa da reação de respiração do produto final

$$r_3 = \frac{\max(0, \min(r_P, \frac{k_{os}(r_{Scrit} - r_S)}{k_{oa}}))}{k_{11}} \quad (4.3)$$

os termos associados às cinéticas do consumo de substrato  $r_S$ , ao consumo crítico de substrato  $r_{Scrit}$  (geralmente dependem da capacidade respiratória  $r_O$ ) e taxa de oxidação do produto  $r_P$  são dadas por:

$$r_S = \frac{\mu_S}{k_1} \cdot \frac{S}{S + K_s} \quad (4.4)$$

$$r_{Scrit} = \frac{r_O}{k_{os}} = \frac{\mu_O}{k_1} \cdot \frac{1}{k_2} \cdot \frac{O}{K_o + O} \cdot \frac{K_{i,P}}{K_{i,P} + P} \quad (4.5)$$

$$r_O = \mu_O \cdot \frac{O}{K_O + O} \frac{K_{i,P}}{K_{i,P} + P} \quad (4.6)$$

$$r_P = \mu_P \cdot \frac{P}{K_P + P} \quad (4.7)$$

As expressões acima seguem a forma proposta por Monod, apresentada na Seção 3.3.3, onde  $\mu_S$ ,  $\mu_O$  e  $\mu_P$  são os valores máximos da taxa de crescimento específico,  $K_S$ ,  $K_O$  e  $K_P$  são as constantes de saturação dos elementos correspondentes e  $K_{i,P}$  é a constante de inibição de crescimento. Os termos  $k_{os}$  e  $k_{oa}$  representam o coeficiente que caracteriza o produto entre o consumo de oxigênio e substrato, e o produto entre produto secundário e o consumo de oxigênio.

O entendimento dos mecanismo das equações acima são peças chave para o projeto da lei de controle proposta. A condição para maximizar a produção da biomassa está nos limites dos regimes respiro-fermentativo(**RF**) e o respiratório (**R**) como visto anteriormente. Nessa condição, a fermentação e a taxa de oxidação do produto secundário são iguais a zero. A expressão (4.5) mostra que a capacidade respiratória tem influência do nível de concentração crítica do substrato. Objetivo aqui é manter

$$r_1 = r_{Scrit} = r_s, \quad r_2 = 0,$$

mas a obtenção destes valores devem acompanhar as variações da capacidade respiratória, pois durante o processo é produzido o produto secundário que inibe o crescimento da biomassa e afeta o nível ótimo de glicose. Isso é demonstrado em (4.6), quando é produzido  $P$  o valor de  $r_O$  diminuirá assim que  $r_{Scrit} \neq r_S$  e  $r_2 \neq 0$ . Desta forma, nota-se que é necessário um controle que se adapte as dinâmicas do sistema para que o regime fique entre (**RF**) e (**R**).

A seguir, apresentam-se as equações diferenciais que descrevem o comportamento das dinâmicas tanto para “*E.Coli*” quanto para “*S.Cerevisiae*” em um bioreator descontínuo com alimentação [60]:

- Dinâmica da Biomassa

$$\frac{dX}{dt} = [(k_1r_1) + (k_2r_2) + (k_3r_3)] X - \frac{F_{in}}{V_B} X \quad (4.8)$$

- Dinâmica da Substrato

$$\frac{dS}{dt} = [(k_4r_1) + (k_5r_2) + (k_6r_3)] X - \frac{F_{in}}{V_B} S + S_{in} \frac{F_{in}}{V_B} \quad (4.9)$$

- Dinâmica do Produto resultante

$$\frac{dP}{dt} = [(k_7r_1) + (k_8r_2) + (k_9r_3)] X - \frac{F_{in}}{V_B} P \quad (4.10)$$

- Dinâmica do  $O_2$

$$\frac{dO}{dt} = [(k_{10}r_1) + (k_{11}r_2) + (k_{12}r_3)] X - K_{La}O - \frac{F_{in}}{V_B} O + K_{La}O_{sat} \quad (4.11)$$

- Dinâmica do  $CO_2$

$$\frac{dC}{dt} = [(k_{13}r_1) + (k_{14}r_2) + (k_{15}r_3)] X - K_{La}C - \frac{F_{in}}{V_B} C + K_{La}C_{sat} \quad (4.12)$$

onde  $S_{in}$  é a concentração do substrato de entrada,  $F_{in}$  é a vazão de entrada no bioreator,  $V_B$  é o volume da cultura no bioreator. Os modelos da taxa de mudança de fase gasosa para a líquida do oxigênio é dada por  $k_{La}(O_{sat} - O)$  e da taxa de mudança de fase gasosa para a líquida do dióxido de carbono é dada por  $k_{La}(C_{sat} - C)$  onde  $O_{sat}$  e  $C_{sat}$  são as concentrações em saturação de oxigênio e do dióxido de carbono, respectivamente.

### 4.3 Parâmetros de Simulação

Os parâmetros e condições iniciais das dinâmicas do crescimento dos microorganismos considerados nesta dissertação foram obtidos a partir das referências [59, 18, 60]. Para facilitar a comparação dos resultados obtidos, os estados a partir deste ponto serão representados por  $x_1$ ,  $x_2$ ,  $x_3$ ,  $x_4$  e  $x_5$  que correspondem a concentração da biomassa (X), concentração do substrato (S), concentração do produto secundário (P), concentração do oxigênio (O) e concentração do dióxido de carbono (C), respectivamente.

Mais especificamente, as condições e valores dos estado iniciais para a “*E.Coli*” e “*S.Cerevisiae*” se encontram na Tabela 1 e têm como referência [60]. Os parâmetros (constantes e coeficientes cinéticos) considerados nas simulações são apresentados nas

Tabela 1: Valores dos estados e condições iniciais da “*E.Coli*” e “*S.Cerevisiae*” [60].

Valor inicial do estado	E.Coli	S.Cerevisiae	Unidade
$x_1$	0,4	0,4	g/l
$x_2$	0,5	0,05	g/l
$x_3$	0,8	0,8	g/l
$x_4$	0,035	0,035	g/l
$x_5$	1,286	1,286	g/l
$O_{sat}$	0,035	0,035	g/l
$C_{sat}$	1,286	1,286	g/l
$V_{B_0}$	6,8	3,5	l
$S_i n$	350	250	g/l

Tabela 2: Coeficientes dos produtos para “*E.Coli*” [18].

Coefficiente de Produto	Valores	Unidades
$k_1$	1	-
$k_2$	1	-
$k_3$	1	-
$k_4$	0,316	g de S/g de X
$k_5$	0,04	g de S/g de X
$k_6$	0	-
$k_7$	0	-
$k_8$	0,157	g de A/g de X
$k_9$	0,432	g de A/g de X
$k_{10}$	0,339	g de $O_2$ /g de X
$k_{11}$	0,471	g de $O_2$ /g de X
$k_{12}$	0,955	g de $O_2$ /g de X
$k_{13}$	0,405	g de $CO_2$ /g de X
$k_{14}$	0,754	g de $CO_2$ /g de X
$k_{15}$	1,03	g de $CO_2$ /g de X
$k_{16}$	0	-
$k_{17}$	0	-
$k_{18}$	0	-
Coefficiente Cinéticos	Valores	Unidades
$\mu_O$	0,7218	g de $O_2$ /g de X/h
$\mu_S$	1,832	g de S/g de X/h
$K_O$	0,0001	g de $O_2$ /l
$K_S$	0,1428	g de S/l
$K_P$	0,5236	g de A/l
$K_{iP}$	6,952	g de A/l
$k_{os}$	2,02	g de $O_2$ /g de X
$k_{op}$	1,996	g de $O_2$ /g de X

Tabelas 2 e 3. Os dados referentes a cultura de bactérias têm como base a referência [18] e os referentes a levedura foram obtidos na referência [59].

## 4.4 Diagramas de Simulação

Para realizar simulações das dinâmicas de crescimento dos microorganismos, utilizou-se a plataforma Matlab/Simulink<sup>®</sup> onde a determinação numérica da derivada dos estados foi implementada, por conveniência, em uma *S-function* do Matlab, como ilustrado a seguir:

$$[sys, x0, str, ts] = f(t, x, u, flag, p1, p2, \dots) \quad (4.13)$$

Tabela 3: Coeficientes de produtos para “*S.Cerevisiae*” [59].

<b>Coefficiente de Produto</b>	<b>Valores</b>	<b>Unidades</b>
$k_1$	0,49	$g\ de\ X/g\ de\ S$
$k_2$	0,05	$g\ de\ X/g\ de\ S$
$k_3$	0,72	$g\ de\ X/g\ de\ P$
$k_4$	-1	-
$k_5$	-1	-
$k_6$	0	-
$k_7$	0	-
$k_8$	0,48	$g\ de\ X/g\ de\ S$
$k_9$	-1	-
$k_{10}$	-0,3968	$g\ de\ X/g\ de\ S$
$k_{11}$	0	$g\ de\ X/g\ de\ S$
$k_{12}$	-1,104	$g\ de\ X/g\ de\ P$
$k_{13}$	0,5897	$g\ de\ X/g\ de\ S$
$k_{14}$	0,4621	$g\ de\ X/g\ de\ S$
$k_{15}$	0,6249	$g\ de\ X/g\ de\ P$
$k_{16}$	0	-
$k_{17}$	0	-
$k_{18}$	0	-
<b>Coefficiente Cinéticos</b>	<b>Valores</b>	<b>Unidades</b>
$\mu_O$	0,256	$g\ de\ O_2/g\ de\ X/h$
$\mu_S$	3,5	$g\ de\ S/g\ de\ X/h$
$K_O$	0,0001	$g\ de\ O_2/l$
$K_S$	0,1	$g\ de\ S/l$
$K_P$	0,1	$g\ de\ E/l$
$K_{iP}$	10	$g\ de\ E/l$

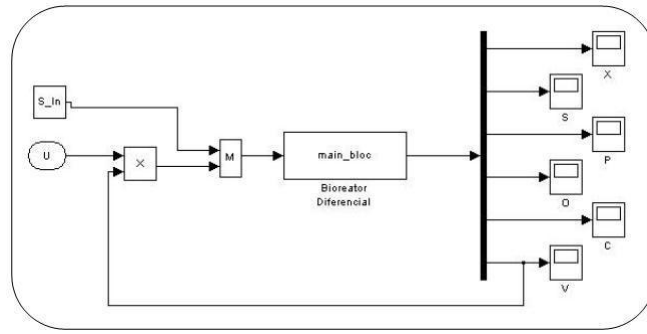
onde  $f$  é o nome da *S-function*. Durante a simulação do modelo, o Simulink chama repetidas vezes a função  $f$ , utilizando *flags* da função para indicar a tarefa que deve ser realizada em cada chamada determinada. Cada vez que a *S-function* é executada, a *flag* da tarefa e seus resultados são enviados para um vetor de saída, para que possam ser acessados pelos blocos do Simulink. O modelo para implementação da *S-function* pode ser encontrado nos próprios arquivos do Matlab em `.../toolbox/simulink/blocks/sfuntmpl.m`.

Utilizando a *S-function* é possível calcular a equação diferencial e atualizar seus valores para cada estado a cada ciclo de simulação do Simulink. Inserindo na *S-function* as equações dos comportamentos dinâmicos dos estados da dinâmica do bioreator em modo descontínuo com alimentação (4.8), (4.9), (4.10), (4.11) e (4.12), tem-se o modelo em malha aberta como ilustrado na Figura 9(a). O código fonte está disponível no Apêndice C.

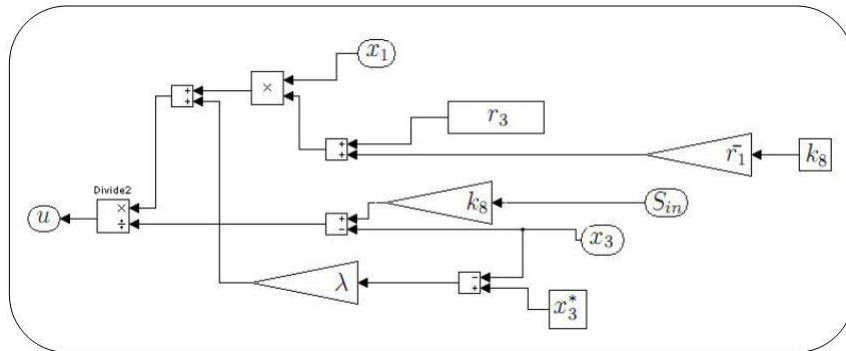
Após a construção das dinâmicas no Simulink, é possível também implementar a lei de controle a ser proposta, como apresentado na Figura 9(b), utilizando os blocos disponíveis no Simulink. Posteriormente, a lei de controle será apresentada em (4.25).

## 4.5 Lei de Controle Linearizante Parcial

Antes da apresentação da lei de controle proposta, utiliza-se a representação por variáveis de estado para sistemas não linear, como vista na seção 2.2, para representar as dinâmicas dos estados no bioreator:



(a) Modelo do sistema em malha aberta



(b) Modelo da lei de controle em (4.25)

Figura 9: Modelos de Simulação na Plataforma Matlab/Simulink.

$$\dot{x} = (K \cdot r(x) \cdot N + A) \cdot x - (x + B_u) \cdot u \quad (4.14)$$

onde  $x = [x_1 \ x_2 \ x_3 \ x_4 \ x_5]'$  é o vetor de estados,  $r(x) = [r_1 \ r_2 \ r_3]'$  são as taxas de crescimento específicas não-lineares e  $u = D = F_{in}/V_B$  é a entrada de controle (no caso, a taxa de diluição),  $N$  é um vetor tal que  $Nx = x_1$  e

$$K \cdot r(x) \cdot N + A = \begin{bmatrix} k_1 \cdot r_1 + k_2 \cdot r_2 + k_3 \cdot r_3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_4 \cdot r_1 + k_5 \cdot r_2 + k_6 \cdot r_3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_7 \cdot r_1 + k_8 \cdot r_2 + k_9 \cdot r_3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_{10} \cdot r_1 + k_{11} \cdot r_2 + k_{12} \cdot r_3 & 0 & 0 & -k_{La} & 0 & 0 \\ k_{13} \cdot r_1 + k_{14} \cdot r_2 + k_{15} \cdot r_3 & 0 & 0 & 0 & -k_{La} & 0 \end{bmatrix} \quad (4.15)$$

$$x + B_u = \begin{bmatrix} -x_1 \\ -x_2 + S_{in} \\ -x_3 \\ -x_4 + K_{La} \cdot O_{sat} \\ -x_5 - K_{La} \cdot C_{sat} \end{bmatrix} \quad (4.16)$$

Na referência [20], foi proposta uma lei de controle linearizante onde a dinâmica linear era imposta para assegurar robustez e performance contra perturbações. No entanto, a lei de controle proposta necessitava da medição de várias variáveis biológicas para ser implementada além de utilizar um bloco para estimar o nível crítico do substrato. Em [15] foi feito um estudo comparativo entre uma lei de controle adaptativa e um controlador linearizante robusto (similar ao da referência [20]), mas utilizando um nível de concentração baixo do produto secundário para maximizar a produção de biomassa. Entretanto, para a implementação da lei de controle, utilizava-se o valor da taxa de crescimento específica  $r_1$  que era reconstruída a partir da medição dos estados  $x_2$  e  $x_4$  (substrato e oxigênio) sendo que a lei de controle também necessitava dos valores *online* da biomassa,  $x_1$ , e do produto secundário,  $x_3$ . Esta dissertação segue a linha dos trabalhos citados acima, mas é proposto uma lei de controle com uma menor dependência nas medições e no valor dos parâmetros do modelo visando aumentar a robustez da lei de controle. Em particular, utiliza-se a ideia de uma lei linearizante parcial, como detalhado a seguir.

O controle por realimentação linearizante, introduzido na Seção 2.5 e descrito na Figura 4 é implementado através dos seguintes passos. Primeiramente, para a obtenção da realimentação linearizante, é necessário um bom conhecimento do processo não-linear descrito pela equação de estados (4.15). Isso é necessário para que seja possível projetar o controle não-linear de maneira que processo não perca suas principais características quando linearizado. Como o valor teórico de  $S_{crit}$  é muito pequeno, abaixo de  $0,1 \text{ g/l}$ , e assumindo que não exista acúmulo de glicose no momento da operação do bioreator, a pequena quantidade de substrato é instantaneamente consumida pelas células. Desta forma, pode-se supor que  $\frac{dx_2}{dt} \approx 0$  e  $x_2 \approx 0$ . Utilizando a equação (4.9) aqui representada novamente como (4.17), têm-se as seguintes relações:

$$\dot{x}_2 = -k_1 x_1 - r_2 \cdot x_1 - (x_2 - S_{in}) \cdot u \quad (4.17)$$

e utilizando as suposições  $\frac{dx_2}{dt} \approx 0$  e  $x_2 \approx 0$  na expressão acima, obtém-se:

$$-k_1 x_1 - r_2 \cdot x_1 - (S_{in}) \cdot u \approx 0 \quad \text{e} \quad r_2 \cdot x_1 \approx -r_1 \cdot x_1 + S_{in} \cdot u \quad (4.18)$$

Na equação acima é obtido a expressão de  $r_2 \cdot x_1$  para que atue entre o regime respiratório e fermentativo (situação ótima). Agora, considerando a equação (4.10), aqui novamente representada pela equação (4.19):

$$\dot{x}_3 = ((k_8 \cdot r_2) + (k_9 \cdot r_3)) \cdot x_1 - u \cdot x_3 \quad (4.19)$$

e substituindo pela equação (4.18), chega-se a seguinte expressão:

$$\dot{x}_3 = k_8(-r_1 \cdot x_1 + S_{in} \cdot u) - r_3 \cdot x_1 - x_3 \cdot u$$

que pode ser simplificada e desta forma é possível reescrever a derivada de  $x_3$  como:

$$\dot{x}_3 = -(k_8 \cdot r_1 + r_3) \cdot x_1 + (k_8 \cdot S_{in} - x_3) \cdot u \quad (4.20)$$

Em [15], utiliza-se uma realimentação linearizante completa para obter uma dinâmica linear. Esta lei de controle necessita da estimativa das taxas de reação específicas  $r_1$  e  $r_3$ . Nesta dissertação, implementa-se uma realimentação parcial na qual se despreza o termo  $r_3$ , pois na condição ótima de operação  $r_3 \approx 0$  e a taxa  $r_1$  é modelada por:

$$r_1(x_2, x_3, x_4) : r_1(t) = \bar{r}_1 + \sigma(t)\hat{r}_1, \quad \sigma(t) \in [-1, 1] \quad (4.21)$$

onde  $\bar{r}_1$  é o valor médio de  $r_1$  e o termo  $\sigma(t)\hat{r}_1$  é o desvio do valor nominal em relação ao valor real  $r_1(t)$ . Estes valores pode ser obtidos através das expressões abaixo

$$\bar{r}_1 = \frac{r_{1max} + r_{1min}}{2} \quad (4.22)$$

$$\hat{r}_1 = \frac{r_{1max} - r_{1min}}{2} \quad (4.23)$$

$$(4.24)$$

onde supõe-se que  $r_{1max}$  e  $r_{1min}$  são conhecidos.

A partir das simplificações acima, projeta-se uma realimentação linearizante considerando apenas a parcela nominal de  $r_1$  levando a seguinte lei de controle:

$$u_{linearizante} = \frac{1}{k_8 \cdot S_{in} - x_3} \left( (k_8 \cdot \bar{r}_1) \cdot x_1 + \lambda \cdot (x_3^* - x_3) \right) \quad (4.25)$$

onde  $\lambda \cdot (x_3^* - x_3)$  é a dinâmica linear arbitrária a ser imposta pela lei linearizante (com  $\lambda$  a ser determinado), e  $x_3^*$  é o valor desejado para a concentração do produto secundário. Relembrando, a condição ótima de operação pode ser atingida se o produto final for pequeno ou aproximadamente igual a zero (i.e.,  $x_3 \approx 0$ ). Ressalta-se que a lei acima utiliza apenas a informação dos estados  $x_1$  e  $x_3$ , em outras palavras, ela utiliza um menor número de sensores quando comparada com outras abordagens disponíveis na literatura.

Para o projeto do parâmetro de controle  $\lambda$ , determina-se o sistema resultante da aplicação da lei de controle em (4.25) no sistema (4.20). Desta forma, chega-se a seguinte



expressão para  $\dot{x}_3$ :

$$\dot{x}_3 = -\lambda x_3 + \lambda x_3^* - r_3 \cdot x_1 + k_8 \cdot (\bar{r}_1 - r_1)x_1 \quad (4.26)$$

Como, assume-se que  $r_3 \approx 0$ , chega-se à seguinte expressão:

$$\dot{x}_3 = \lambda(x_3^* - x_3) + k_8(\bar{r}_1 - r_1) \cdot x_1 \quad (4.27)$$

que pode ser representado na seguinte maneira:

$$\mathcal{M} : \begin{cases} \dot{x}_3 = -\lambda x_3 + \begin{bmatrix} \lambda & k_8(\bar{r}_1 - r_1) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_3^* \\ x_1 \end{bmatrix} \\ z = x_3 \end{cases} \quad (4.28)$$

onde  $z = x_3$  representa a variável de desempenho no sistema. Nota-se que o sistema possui uma não linearidade não cancelada representada pelo termo  $(\bar{r}_1 - r_1) \cdot x_1$ , pois  $r_1$  é na realidade uma função não-linear dos estados do sistema.

### 4.5.1 Controlador Robusto

Para assegurar uma certa robustez a lei de controle linearizante proposta em (4.25), utiliza-se a abordagem robusta no modelo (4.28) onde se modela o termo não-linear como uma incerteza variante no tempo (abordagem quasi-LPV) como descrito na Seção 2.3.2. Considerando a definição de  $r_1$  em (4.21), pode-se considerar que o termo  $\sigma = \sigma(t)$  representa uma incerteza variante no tempo que modela o termo não-linear  $\bar{r}_1 - r_1$ .

Também, definindo  $\xi = x_3^* - x_3$ , chega-se à seguinte representação do sistema linearizado parcialmente:

$$\mathcal{M} : \begin{cases} \dot{\xi} = -\lambda \cdot \xi - \sigma \cdot w \\ z = \xi \end{cases} \quad (4.29)$$

onde  $w := k_8 x_1$  é visto como uma perturbação externa ao modelo  $\mathcal{M}$  e  $\sigma \in \Delta := [-1, 1]$ .

O parâmetro  $\lambda$  é projetado para garantir uma certa robustez à lei de controle de maneira a atenuar o efeito do termo não-linear que não foi cancelado que é representado por  $\sigma \cdot w$ . Com este objetivo, utiliza-se um controle do tipo  $\mathcal{H}_\infty$  (visto na seção 2.4), para a obtenção do valor de  $\lambda$ .

Considerando um intervalo de tempo com horizonte finito (de 0 a  $T$ ), onde  $T$  é tipicamente o tempo de produção da biomassa, pode-se definir o ganho- $\mathcal{L}_2$  do sistema na

seguinte maneira:

$$\|\mathcal{M}_{wz}\|_{\infty,[0,T]} := \sup_{\sigma \in \Delta, 0 \neq w} \frac{\|z\|_{2,[0,T]}}{\|w\|_{2,[0,T]}} \quad (4.30)$$

onde se assume que  $w \in \mathcal{L}_{2,[0,T]}$ , aqui utiliza-se a descrição de incertezas através de um polítopo  $\Delta$  apresentado na seção 2.3.1.

Um limitante superior  $\alpha$  de  $\|\mathcal{M}_{wz}\|_{\infty,[0,T]}$  pode ser minimizado através do seguinte problema de otimização

$$\min_{\lambda, \alpha} \alpha : \|\mathcal{M}_{wz}\|_{\infty,[0,T]} \leq \alpha, \sigma \in \Delta \quad (4.31)$$

onde  $\lambda$  e  $\alpha$  são as variáveis de decisão, visando diminuir o ganho- $\mathcal{L}_{2,[0,T]}$  e ao mesmo tempo garantindo a estabilidade robusta do sistema (4.29).

O problema de otimização acima pode ser escrito em termos de LMIs, como apresentado na Seção 2.4.1. Busca-se a estabilidade do sistema através da teoria de estabilidade de Lyapunov, seção 2.2.2, utilizando-se a função de Lyapunov quadrática para garantir a estabilidade do sistema ao encontrar a resposta afirmativa para o colorário 2.2.1.

$$V(\xi) = \xi' Q \xi = Q \xi^2 \quad (4.32)$$

onde  $Q$  é um escalar positivo a ser determinado.

Pela teoria de controle  $\mathcal{H}_{\infty}$ , obtém-se a seguinte expressão:

$$\min \alpha : V(\xi) > 0, \dot{V}(\xi) + \frac{1}{\alpha} z' z - \alpha w' w < 0 \quad (4.33)$$

Para determinar  $\dot{V}(\xi)$  é necessário considerar a dinâmica de  $\xi$ , descrita pela equação (4.29), levando a seguinte expressão:

$$\dot{V}(\xi) = 2\xi Q \dot{\xi} = 2\xi Q (-\lambda \xi + \sigma w) = \begin{bmatrix} \xi \\ w \end{bmatrix}' \begin{bmatrix} -2Q\lambda & Q\sigma \\ \sigma Q & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \xi \\ w \end{bmatrix} \quad (4.34)$$

Utilizando a equação (4.34) em (4.33), chega-se à seguinte restrição para o problema de otimização:

$$\begin{bmatrix} \xi \\ w \end{bmatrix}' \begin{bmatrix} -2m & Q\sigma \\ \sigma Q & -\alpha \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \xi \\ w \end{bmatrix} - \frac{1}{\alpha} z' z < 0 \quad (4.35)$$

onde  $m = \lambda Q$  é a parametrização do controlador.

Utilizando o complemento de Schur, apresentado na seção 2.4.1, na expressão acima

leva a seguinte condição suficiente para a restrição acima:

$$\min_{Q,m,\alpha} \alpha : \left\{ \alpha > 0, Q > 0, m > 0, \begin{bmatrix} -2m & \sigma_i Q & 1 \\ \sigma_i Q & -\alpha & 0 \\ 1 & 0 & -\alpha \end{bmatrix} < 0, i = 1, 2 \right. \quad (4.36)$$

onde  $\sigma_1 = -1$  e  $\sigma_2 = 1$ . obtém-se  $\lambda$  a partir de

Supondo que exista uma solução (resultado factível) para o problema de otimização acima, então o sistema  $\mathcal{M}$  é localmente estável e o parâmetro do controlador  $\lambda$  é obtido pela relação  $\lambda = mQ^{-1}$ .

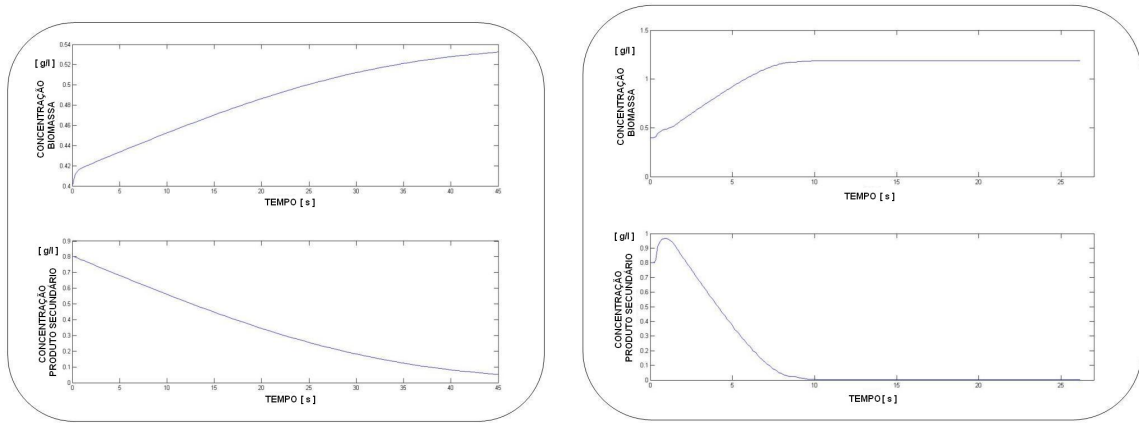
Note que para a implementação da lei de controle proposta em (4.25) é necessário determinar os valores de  $\bar{r}_1$  e  $\hat{r}_1$ . Nesta dissertação foram realizados vários testes de simulação para a determinação dessas constantes. Em outras palavras, considerando os valores numéricos apresentados nas Tabelas 1-3, determinou-se esses valores para a “*E. Coli*” e “*S. Cerevisiae*”.

O problema de otimização em (4.25) foi determinado numericamente utilizando o “*parser*” YALMIP e o “*solver*” SDPT3 para resolução dos problemas, onde obteve-se  $\lambda = 0,0026$  e  $\alpha = 1$  para a “*E. Coli*”;  $\lambda = 0,1511$  e  $\alpha = 1$  para a “*S. Cerevisiae*”. O código fonte deste problema de otimização é apresentado no Apêndice B.

## 4.5.2 Análise das Simulações do Controle Robusto

Primeiramente serão feitas simulações em malha aberta, sem realimentação linearizante. Os resultados são vistos na figura 10(a) para “*E. Coli*” e 10(b) para “*S. Cerevisiae*”. Nelas pode-se observar que o crescimento da biomassa é muito pequeno. Isso é explicado pela pequena quantidade inicial de substrato, característica de um bioreator descontínuo com alimentação, e pela não injeção de substrato no bioreator. Nota-se também, que a produção de produto final é elevada ajudando na inibição do crescimento da biomassa.

A próxima simulação é feita com realimentação linearizante e  $\bar{r}_1$ ,  $r_1$  médio, tendo o valor de 0,3195 para “*E. Coli*” e 0,507 para “*S. Cerevisiae*”. Nas figuras 11(a) e 11(b) são apresentadas as simulações do modelo da bactéria e da levedura, respectivamente. Já é possível observar um valor de produção de biomassa muito mais elevado. É visto, que o objetivo do controle está sendo atingido, ele está atuando e estabilizando o valor do volume de  $x_3$  na referência desejada (no caso  $x_3 = x_3^* = 0$ ). Aqui também é notado que o tempo de produção dos dois processo são diferentes onde o processo da “*E. Coli*” é aproximadamente



(a) *E.Coli* - Crescimento da Biomassa e do Produto final em malha aberta (b) *S.Cerevisiae* - Crescimento da Biomassa e do Produto final em malha aberta

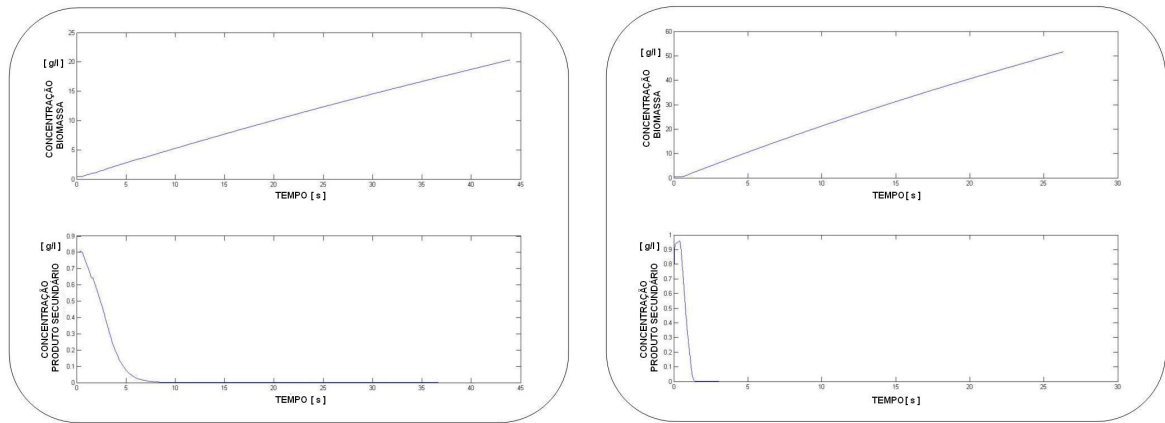
Figura 10: Crescimento da Biomassa e do Produto final em malha aberta

46,1 horas e da “*S.Cerevisiae*” aproximadamente de 33,1 horas. Isso pode ser explicado devido à velocidade de cada processo, aos volumes iniciais dos bioreatores e à capacidade de cada bioreator. Os processos são suspensos quando se chega ao limite do volume do bioreator, 5 litro para o da bactéria e 20 litros para a levedura. Os valores da concentração da Biomassa atingidos no final do processo são de 24,02 g/l para “*E.Coli*” e 113,5 g/l para o “*S.Cerevisiae*”.

## 4.6 Estimação do Parâmetro Variante no Tempo $\sigma(t)$

Apesar dos resultados obtidos atingirem o objetivo de controle, o desempenho do sistema de controle tem um desempenho menor quando comparado a outras referências que consideram uma lei de controle mais complexa. Como visto na equação (4.25), a realimentação linearizante parcial foi projetada apenas considerando o valor médio (ou valor nominal) da taxa  $r_1$ , que é representado por  $\bar{r}_1$ . Nesta seção, propõe-se um mecanismo simples de estimação do parâmetro  $\sigma(t) = \bar{r}_1 - r_1$  para obter uma possível melhora no desempenho do sistema de controle. Este mecanismo de estimação *online* é bastante simple e é implementado através de uma equação de primeira ordem.

O mecanismo de estimação de  $r_1$  é construído com base na informação do valor de  $\xi$  que deve ser próximo a zero quando a estimativa  $\tilde{\sigma}(t)$  se aproxima do valor real de  $\sigma(t)$ .



(a) Crescimento da Biomassa e do Produto final com controle linearizante robusto com  $\bar{r}_1$  (b) S.Cerevisiae - Crescimento da Biomassa e do Produto final com controle linearizante robusto com  $\bar{r}_1$

Figura 11: S.Cerevisiae - Crescimento da Biomassa e do Produto final com controle linearizante robusto com  $\bar{r}_1$

Esta lógica de estimação é formulada como:

$$\begin{aligned}
 \check{r}_1 &= \bar{r}_1 + \tilde{\sigma} \cdot \hat{r}_1 \\
 \dot{\hat{\sigma}} &= -\phi_1 \cdot \hat{\sigma} + \phi_2 \cdot \xi \\
 \tilde{\sigma} &= \text{sat}(\hat{\sigma})
 \end{aligned} \tag{4.37}$$

onde  $\tilde{\sigma}$  é a estimativa de  $\sigma$ ,  $\phi_1$  e  $\phi_2$  são constantes que definem a dinâmica do mecanismo de estimação paramétrica,  $\check{r}_1$  é o valor aproximado do  $r_1$  real, e  $\text{sat}(\cdot)$  é a função saturação unitária. Note que se utiliza como estimativa de  $\sigma$  a função saturação de  $\hat{\sigma}$  o que garante que a estimativa de  $\sigma$  nunca assumirá um valor fora dos valores admissíveis, isto é,  $\tilde{\sigma} \in [-1, 1]$ . Desta forma, ao se utilizar o mecanismo acima em conjunto com a lei de controle em (4.25) a estabilidade local da lei de controle é garantida.

Uma das grandes vantagens da utilização da lei de controle (4.25) em conjunto com a estimação de  $r_1$  é que para se reconstruir o valor de  $r_1$  não são necessárias as medias dos estados  $x_2$  e  $x_4$ , mas somente do estado  $x_3$ . Assim, diminui-se consideravelmente o número de estados a serem observados pelo sistema, revertendo no momento da implementação prática numa diminuição do custo, pelo fato de serem necessários um menor número de sensores. Além disso, a inclusão da função de saturação garante a estabilidade do sistema de controle implementado com  $\check{r}_1$  ao invés de  $\bar{r}_1$ . Ressalta-se que a lei de controle somente utiliza os sinais de  $x_1$  e  $x_3$  (substrato e produto secundário) sendo que nas referências [10, 20, 6, 4] supõem-se um número igual ou maior de sensores para o mesmo processo.

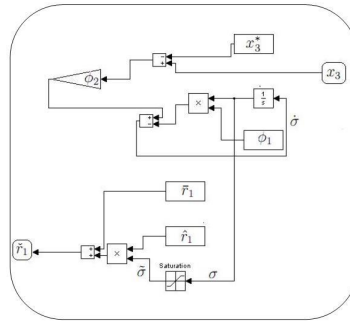


Figura 12: Modelo do Simulink para equação  $\tilde{r}_1$ (4.37)

#### 4.6.1 Análise das Simulações com $\tilde{r}_1$

A próxima simulação utiliza a realimentação linearizante com  $\tilde{r}_1$ , ou seja, o valor de  $r_1$  aproximado por uma equação de primeiro grau. Além disso, é proposta a utilização de uma aproximação com uma equação de primeiro grau do valor real de  $r_1$ , onde através da equação (4.37) é obtido a dinâmica  $\tilde{r}_1$  sem a necessidade da reconstrução de todos os estados nessa taxa utilizados. Ao invés de utilizarmos os estados  $x_2$ ,  $x_3$  e  $x_4$  é utilizando somente os estado  $x_3$ . Com isso, é acrescentado ao modelo das dinâmicas do bioreator e da realimentação linearizante mais uma módulo, esse como o modelo da equação (4.37). Ele é construído através dos blocos do Simulink e pode ser visto na figura 12.

Os valores das constantes,  $\phi_1$  e  $\phi_2$ , foram obtidos empiricamente para que o modelo se aproxime ao máximo da dinâmica real de  $r_1$ . Assim, têm-se os seguintes valores para o modelo da figura 12: para a bactéria  $\phi_1 = -0,00001$ ,  $\phi_2 = 0,001$ ,  $\bar{r}_1 = 0,3195$  e  $\hat{r}_1 = 0,001$  e para o levedo os valores são os seguintes  $\phi_1 = -0,1$ ,  $\phi_2 = 0,09$ ,  $\bar{r}_1 = 0,510$  e  $\hat{r}_1 = 0,0476$ . Nas figuras 13(a) e 13(b) são apresentados as dinâmicas de  $r_1$  sobreposta a  $\tilde{r}_1$  para “*E.Coli*” e “*S.Cerevisiae*”, respectivamente. Pode-se notar que as duas dinâmicas estão bem próximas.

Após a sintonia do modelo da aproximação linear, é analisado novamente a resposta com controle com realimentação linearizante agora com  $\tilde{r}_1$ . As simulações são apresentadas nas figuras 14(a) para bactéria e 14(b) para o levedo. Nessas notam-se que existem um melhora nos resultados finais da produtividade dos processos. Para “*E.Coli*” obteve-se o valor máximo da biomassa  $24,05 \text{ g/l}$  em  $43,78$  horas. Já para o levedo o valor encontrado para o máximo de produção de biomassa é  $113,5 \text{ g/l}$  em  $26,19$  horas ou seja existe uma melhora considerável com o  $\tilde{r}_1$ .

Para que o valor máximo da biomassa obtido com  $\bar{r}_1$  atingisse o mesmo valor obtido com  $\tilde{r}_1$  seria necessário mais  $3 \text{ horas}$  de processo para “*E.Coli*” e  $8 \text{ horas}$  para o processo

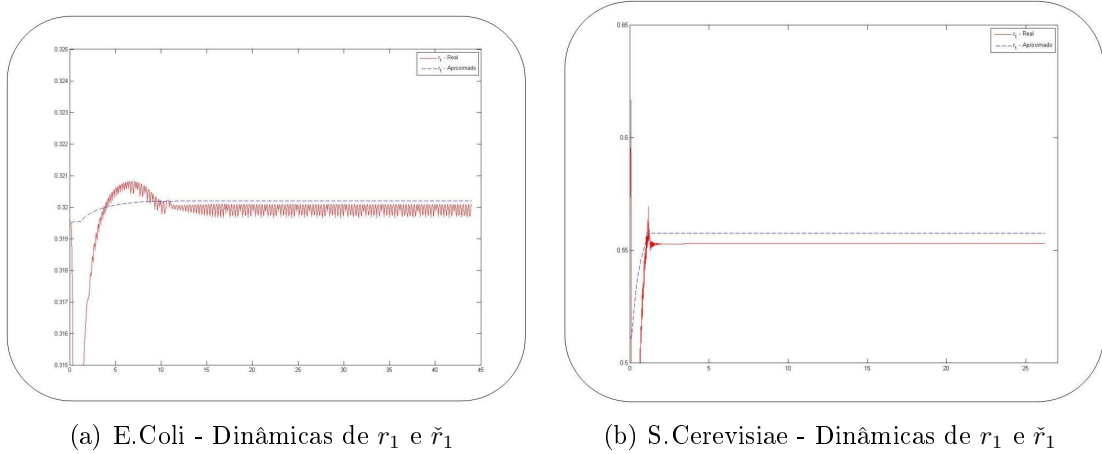


Figura 13: Dinâmicas de  $r_1$  e  $\check{r}_1$

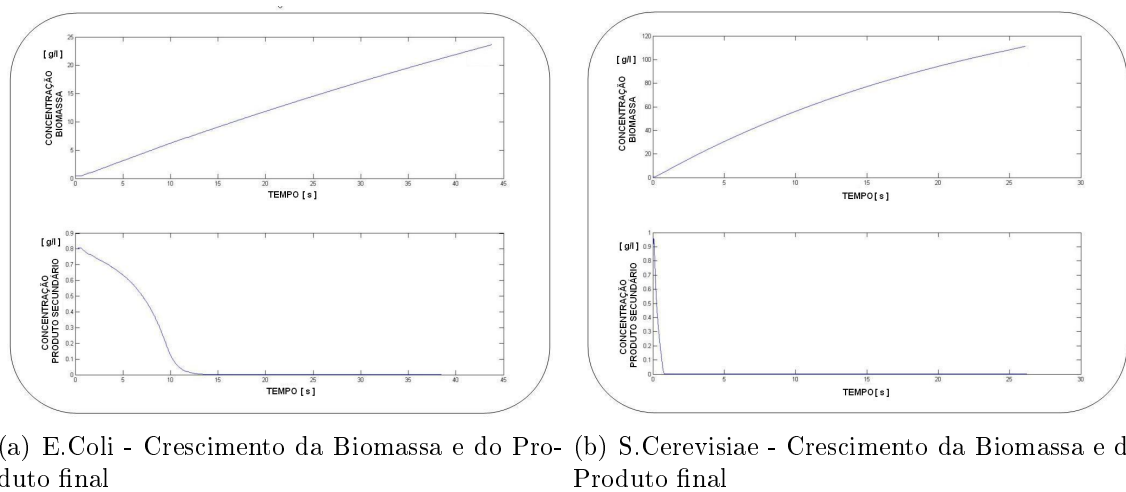


Figura 14: Crescimento da Biomassa e do Produto final com controle linearizante robusto com  $\check{r}_1$

da “*S.Cerevisiae*”, ou seja os valores encontrados no controle com  $\bar{r}_1$  atingiram os mesmos valores que  $\check{r}_1$  mas necessitando um processo mais longo. Com isso pode-se observar que o controle de realimentação linearizante com que  $\check{r}_1$  faz com o processo tenha uma melhor produtividade que impactam diretamente no custo de produção.

## 4.7 Síntese do Capítulo

Neste capítulo foram apresentados os objetivos do controle, os modelos a serem controlados, e o projeto da lei de controle linearizante parcial considerando que a taxa de crescimento da principal reação era constante. A determinação numérica do controlador foi obtida utilizando a formulação LMI. Também, apresentou-se um mecanismo de estimação do valor real da taxa de crescimento específico da biomassa e representada por  $\check{r}_1$ . Esta estimativa em conjunto com a lei de controle anteriormente proposta obtém resultados comparáveis aos resultados obtidos na literatura que utilizam leis de controle bem mais complexas e custosas.



## 5 *Considerações finais*

Nesta dissertação apresentou-se uma abordagem para controle de bioreator em modo de operação descontínuo com alimentação. Aplicou-se técnicas de controle para sistemas não lineares, aqui representado pela realimentação linearizante parcial, juntamente com técnicas de controle robusto.

Com a modelagem do comportamento do crescimento dos microorganismos “*E.Coli*” e “*S.Cerevisiae*” e a utilização de técnicas de realimentação linearizante junto com a abordagem quasi-LPV, que modela um não linearidade como uma incerteza variante no tempo, é possível através do projeto de um controle linear encontrar, através das LMIs, um ganho robusto e um desempenho com base na norma  $H_\infty$ . O principal objetivo é controlar os níveis de concentração do produto secundário para que seja zero. Como consequência desse controle, através do princípio de bottle neck, é obtido o valor de produção máxima da biomassa.

Após o projeto do controle realizou-se simulações, através do *Matlab/Simulink*<sup>®</sup>, com as dinâmicas dos microorganismos controlada pela lei de controle por linearização parcial, para os dois microorganismos, que indicaram uma produção de biomassa mais elevada que a obtida em malha aberta. No entanto, a resposta dinâmica do crescimento da biomassa é inferior a alguns trabalhos propostos na literatura como em [10], [20] e [6] (esses utilizam sensores ou observadores de estado para a medição de todas as variáveis macroscópicas do sistema). Para que o custo da implementação prática seja mais baixo, foi proposto um mecanismo simples para estimar o valor real da taxa  $r_1$  a partir da informação da concentração do produto secundário, com isso somente é necessária uma medida, a do produto secundário.

Com essa implementação de um estimador para  $r_1$  obteve-se uma melhora na produtividade, próximas as encontradas nas referencias acima destacadas, mas utilizando-se somente uma medida, do produto secundário. Com essa implementação os objetivos de um controle que maximize a produção de biomassa, que necessite do menor número de

estados medidos e que possua uma produtividade maior foram atingidos.

Notou-se que comparando o controle utilizando a estimativa da dinâmica  $r_1$  com o controle utilizando o valor  $r_1$  nominal obteve-se a mesma quantidade de concentração de biomassa para a E.Coli 24,02g/l, só que houve uma melhora no tempo de produção com 3 horas a menos. A melhora na produtividade também foi reparada no processo da S.Cerevisie, que tem o valor de produção de biomassa como 113,5g/l com uma redução do tempo de processo com o controle utilizando o estimador de  $r_1$  em relação ao controle utilizando o  $r_1$  médio de 8 horas. Com esses resultados é visto que é possível melhorar os valores de produtividade com técnicas de estimação do valor de  $r_1$ , mesmo com métodos simples como os utilizados aqui, que foi a estimação através de uma equação de primeiro grau.

Apresentou-se também, na introdução uma revisão bibliográfica de maneira a demonstrar a relevância do tema abordado. No capítulo 2, foi feita uma revisão de conceitos de controle e de ferramentas matemáticas que foram utilizadas no decorrer dessa dissertação. É importante ressaltar que as ferramentas aqui utilizadas podem ser aplicadas nas mais diversas áreas tecnológicas como aeronáutica, robótica, biomédica, química, biotecnologia e ecologia. Essas ferramentas podem e devem ser utilizadas para aplicações reais, assim possibilitando uma produtividade ótima com redução de custos.

Posteriormente, no capítulo 3, destaca-se que a área de controle de bioreator está cada vez mais em foco na comunidade científica, indo ao encontro das filosofias hoje cada vez mais difundidas, como menor gasto de energia, recursos e tempo para uma máxima produção com qualidade. Ainda é demonstrada a importância da modelagem dos processos biotecnológicos que são peças-chaves para o possível controle e sua reprodução em laboratórios assim como na prática. Por sua vez a obtenção de um modelo exige um grande esforço de diversas áreas do conhecimento, sendo assim um trabalho multidisciplinar, com diversos pesquisadores de áreas bem distintas, mas focados em um objetivo comum.

Os resultados da implementação do controle robusto com linearização parcial para bioreatores em modo descontínuo com alimentação foram descritos no capítulo 4, onde resultados obtidos foram comparados com outros disponíveis na bibliografia. Ainda nesse capítulo, foi implementada uma estimativa da dinâmica  $r_1$  onde foi possível concluir que mesmo utilizando menor número de sensores e com uma equação simples de primeira ordem, é possível a otimização da produção obtendo maior produtividade em menor tempo. As respostas das simulações utilizando tais ferramentas demonstram valores satisfatórios para o processo de máxima produção de biomassa, que mesmo com modelos com incerte-

zas, tanto paramétricas quanto estruturais, é possível através da abordagem de controle robusto o desempenho desejado.

Contudo comprova-se a necessidade do contínuo estudo de ferramentas para sistemas não-lineares, tendo em vista sua ampla aplicação tanto teórica quanto prática.

## 5.1 Perspectiva de trabalhos futuros

Como sugestão de trabalhos futuros, apresentam-se atividades que inicialmente constavam no planejamento inicial ou foram constatadas durante o desenvolvimento. Estas atividades poderão tanto facilitar quanto viabilizar a obtenção de melhores resultados, a saber:

- **Análise da dinâmica  $O_2$ :** Nos modelos apresentados nas bibliografias utilizadas viu-se um comportamento não convencional na dinâmica de  $O_2$ , sendo assim é importante uma melhor análise no modelo aqui implementado para se obter uma aproximação maior da realidade do processo;
- **Estimação da taxa  $r_1$ :** Apresentamos nesse trabalho uma aproximação de taxa  $r_1$  através de uma equação de primeira ordem com constantes obtidas empiricamente, que obteve uma expressiva melhora nos resultados finais. Seria interessante um estudo melhor das ferramentas de predição ou estimação de sinais para uma diminuição do erro entre o sinal real e o estimado, bem como uma metodologia para cálculo das constantes do modelo.
- **Observador de estados:** Seria interessante um projeto de observadores robustos para a utilização dos sinais de realimentação dos estados. Assim no momento da aplicação prática, seria necessário uma menor quantidade de sensores e distúrbios nas medidas que poderiam ser atenuados.
- **Implementação na prática do trabalho:** Seria importante uma validação prática para os resultados simulados aqui desenvolvidos, bem como suas melhorias descritas acima.

## *Referências*

- 1 HENSON, M. A. Exploiting cellular biology to high-value products. *IEEE Control System Magazine*, August, p. 54–62, 2006.
- 2 ROEVA, O.; TZONKOV, S. Optimal feed rate control of escherichia coli fed-batch fermentation. *Bioautomation*, v. 2, p. 30–36, 2005.
- 3 STEPHANOPOULOS, G.; ARISTIDOU, A. A.; NIELSEN, J. *Metabolic Engineering: Principles and Methodologies*. [S.l.]: Academic Press, 1998.
- 4 BASTIN, G.; DOCHAIN, D. *On-line estimation and adaptive control of bioreactors*. [S.l.]: Elsevier, 1990.
- 5 J., T. G.; B.R., F.; CASE, C. L. *Microbiologia*. [S.l.]: Artmed, 2008.
- 6 RENARD, F.; WOUWER, A. V. Robust adaptive control of yeast fed-batch cultures. *Computers and Chemical Engineering*, v. 32, p. 1238 – 1248, 2008.
- 7 DEWASME, L.; WOUWER, A. V. Adaptive extremum-seeking control applied to productivity optimization in yeast fed-batch cultures. In: *IFAC - Proceedings of the 17th World Congress*. [S.l.: s.n.], 2008.
- 8 HAFIDI, G. et al. Robustness analysis of nonlinear predictive control of fed-batch e.coli cultures. In: *16th Mediterranean Conference on Control and Automation*. [S.l.: s.n.], 2008.
- 9 SCHÜGERL, K.; K., B. *Bioreaction Engineering - Modeling and Control*. [S.l.]: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2000.
- 10 CHEN, L.; BASTIN, G.; BREUSEGEM, V. A case study of adaptive nonlinear regulation of fed-batch biological reactors. *Automatica*, v. 31, p. 55–65, 1995.
- 11 IMPE, J. F. V.; BASTIN, G. Optimal adaptive control of fed-batch fermentation processes. *Control Eng. Practice*, v. 3, p. 939 – 954, 1995.
- 12 SMETS, I. Y. et al. Optimal adaptive control of (bio)chemical reactor: past, present and future. *Journal of Process Control*, v. 14, p. 795 – 805, 2004.
- 13 BASTIN, G.; IMPE, J. F. V. Nonlinear and adaptive control in biotechnology: a tutorial. *European Journal of Control*, v. 1, p. 37 – 53, 1995.
- 14 MOUBARAKI, J. E.; BASTIN, G.; LEVINE, J. Nonlinear control of biotechnological processes with growth-production decoupling. *MATHEMATICAL BIOSCIENCES*, v. 116, p. 21–44, 1993.

- 15 COUTINHO, D.; WOUWER, A. A robust  $\mathcal{H}_\infty$  quasi-lpv approach for designing nonlinear observers. In: *American Control Conference*. [S.l.: s.n.], 2010. Unpublished.
- 16 HAFIDI, G. et al. Towards nonlinear model predictive control of fed-batch cultures of e. coli. In: *Proc. IEEE International Conference on Control Applications CCA 2007*. [S.l.: s.n.], 2007. p. 194–199.
- 17 JENZCH, M.; SIMUTIS, R.; LUEBBERT, A. Generic model control of the specific growth rate in recombinant escherichia coli cultivation. *Journal of Biotechnology*, v. 122, p. 483–493, 2006.
- 18 ROCHA, I. C. d. A. P. da. *Model-Based Strategies form computer-aided operation of a recombinant E.Coli fermentation*. Tese (Doutorado) — Universidade do Minho, 2003.
- 19 DEWASME, L. et al. Adaptive extremum-seeking control of fed-batch cultures of micro-organisms exhibiting overflow metabolism. In: . [S.l.: s.n.], 2009.
- 20 COUTINHO, D.; DEWASME, L.; WOUWER, A. V. Robust control of yeast fed-batch cultures for productivity enhancement. *International Symposium on Advanced Control of Chemical Processes*, v. 1, p. 24, 2009.
- 21 VUKIC, Z. et al. *Nonlinear Control Systems*. [S.l.]: Marcel Dekker, 2003.
- 22 SLOTINE, J.-J.; LI, W. *Applied Nonlinear Control*. [S.l.]: Prentice Hall, 1991.
- 23 KHALIL, H. K. *Nonlinear System*. Third edition. [S.l.]: Prentice Hall, 2002.
- 24 SHAKER, H.; HOW, P. Stability analysis for class of switched nonlinear systems. In: *American Control Conference*. [S.l.: s.n.], 2010.
- 25 OLIVEIRA, T.; PEIXOTO A. LEITE, A.; HSU, L. Sliding mode control of uncertain multivariable nonlinear systems applied to uncalibrated robotics visual servoing. In: *American Control Conference*. [S.l.: s.n.], 2009.
- 26 *Safe nonlinear controller switching with biomedical engineering applications*. 964-969 p.
- 27 CASTILLO, I.; EDGAR, T.; FERNÁNDEZ, B. Robust nonlinear fault detection applied to chemical processes. In: *American Control Conference*. [S.l.: s.n.], 2010.
- 28 COUTINHO, D. et al. L2-gain analysis and control of uncertain nonlinear systems with bounded disturbance inputs. *International Journal of Robust and Nonlinear Control*, v. 18, p. 88–110, 2008.
- 29 YOU, Y.; WU, A.; WEI, H. A non-linear ecological phosphorus cycling model and the effects of sediments. In: *Conference on Industrial Electronics and Applications*. [S.l.: s.n.], 2009.
- 30 O'CONNOR, J. J.; ROBERTSON, E. F. *Jules Henri Poincaré*. October 2003. Disponível em: <http://www-history.mcs.st-andrews.ac.uk/Biographies/Poincare-.html>.
- 31 I., L. A. *Some Nonlinear Problems in the Theory of Automatic Control*. [S.l.]: H. M. Stationery Off., 1951.

- 32 REDHEFFER, R.; REDLINGER, R.; WALTER, W. A theorem of la salle-lyapunov type for parabolic systems. *SIAM J. Math. Anal.*, Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia, PA, USA, v. 19, n. 1, p. 121–132, 1988. ISSN 0036-1410.
- 33 FREEMAN, R. A.; KOKOTOVIC, P. V. *Robust Nonlinear Control Design - State-Space and Lyapunov Techniques*. [S.l.]: Birkhäuser, 1996.
- 34 TROFINO, A. *Controle Robusto*. [S.l.], Agosto 2000.
- 35 DULLERUD, G.; F., P. *A Course in Robust Control Theory: a convex approach*. [S.l.]: Springer-Verlang New York, Inc., 2000.
- 36 BOYD, S. et al. *Linear Matrix Inequalities in System and Control Theory*. [S.l.]: SIAM - Society for Industrial and Applied Mathematics, 1994.
- 37 LEITH D.J. ANS LEITHEAD, W. Survey of gain-scheduling analysis design. *International Journal of Control*, v. 73, p. 1001–1025, 1999.
- 38 SHAMMA, J. S.; CLOUTIER, J. R. Gain-scheduled missile autopilot design using linear parameter varying transformation. *Journal of Guidance, Control, and Dynamics*, v. 16, p. 256–263, 1993.
- 39 RUGH, W. J.; SHAMMA, J. S. Research on gain scheduling. *Automatica*, v. 36, n. 10, p. 1401–1425, October 2000.
- 40 BALAS, G. J. Linear, parameter-varying control and its application to aerospace systems. In: *ICAS 2002 Congress*. [S.l.: s.n.], 2002.
- 41 CASTRO, M. L. B. *Projeto de Observadores de Fluxo para o Controle por Orientação Direta do Campo em Máquinas de Indução Pentafásica*. Dissertação (Mestrado) — Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2010.
- 42 GHAOUI, L. E.; SCORLETTI, G. Control of rational system using linear-fractional representation and linear matrix inequalities. *Automatica*, v. 32, p. 1273–1284, 1996.
- 43 APKARIAN, P.; BIANNIC, J.-M.; GAHINET, P. *Gain-Scheduled  $H_\infty$  Control of a Missile via Linear Matrix Inequalities*. 1993.
- 44 COUTINHO, D. F. *Análise de estabilidade e desempenho, e síntese de controle para sistemas não lineares incertos*. Tese (Doutorado) — UFSC - Universidade Federal de Santa Catarina, 2003.
- 45 LÖFBERG, J. Yalmip : A toolbox for modeling and optimization in MATLAB. In: *Proceedings of the CACSD Conference*. Taipei, Taiwan: [s.n.], 2004. Disponível em: <http://control.ee.ethz.ch/~joloef/yalmip.p>.
- 46 GHAOUI, L. E.; NIKOUKHAH, R.; DELEBECQUE, F. Lmitool: a package for lmi optimization. In: *In Proceedings of the IEEE Conference on Decision and Control*. [S.l.: s.n.], 1995. p. 3096–3101.
- 47 TOH, K. C. et al. Sdpt3 - a matlab software package for semidefinite programming. *Optimization Methods and Software*, v. 11, p. 545–581, 1998.

- 48 STURM, J. F. *SeDuMi Benchmark*. 1998.
- 49 OLIVEIRA, M. Novos testes de estabilidade para sistemas lineares. *Revista Controle & Automação*, v. 15, n. 1, p. 17 – 23, 2004.
- 50 LAGES, W. F. *Controle de Robôs Móveis*. [S.l.], outubro 2009.
- 51 HENSON, M.; SEBORG, D. Feedback Linearizing Control. In: HENSON, M.; SEBORG, D. (Ed.). *Nonlinear Process Control*. Upper Saddle River, NJ: Prentice-Hall, 1997. p. 149 – 232.
- 52 FREEMAN, R.; KOKOTOVIĆ, P. *Robust Nonlinear Control Design*. [S.l.]: Birkhäuser, 1997.
- 53 BECKER, T. et al. *Ullmann's Biotechnology and Biochemical Engineering*. [S.l.]: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2007.
- 54 AQUARONE, E.; BORZANI, W.; SCHIMIDELL. *Biotechnologia industrial - Biotechnologia na produção de alimentos*. [S.l.]: E.Blücher, 2001.
- 55 BORZANI, W. et al. *Biotechnologia Industrial - Fundamentos*. [S.l.]: Editora Edgard Blücher LTDA, 2001.
- 56 SCHMIDELL, W. et al. *Biotechnologia Industrial - Engenharia Bioquímica*. [S.l.]: Editora Edgard Blücher LTDA, 2001.
- 57 NAGABHUSHAN, T.; NARULA, S. *Ullmann's Biotechnology and Biochemical Engineering*. [S.l.]: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2007.
- 58 CHEN, L.; BASTIN, G. Structural identifiability of the yield coefficients in bioprocess models when the reaction rates are unknown. *Mathematical Biosciences*, v. 132, p. 35–67, 1996.
- 59 SONNLEITNER, B.; KÄPPELI, O. Growth of *saccharomyces cerevisiae* is controlled by its limited respiratori capacity:formulation and verification of a hypothesis. *Biotechnology and Bioengineering*, XXVIII, p. 927–937, 1986.
- 60 DEWASME, L.; WOUWER, A.; COUTINHO, D. Lineazing control of yeast and bacteria fed-batch cultures. In: *7th International Conference on Infomatics in control, automation and Robotics - ICINCO 2010*. [S.l.: s.n.], 2010.

## *APÊNDICE A - Cronologia da Biotecnologia*



Tabela 4: Cronologia da Biotecnologia.

Ano	Processo
3000 a.C.	Fermentação do açúcar contido em sucos para vários tipos de bebidas alcoólicas
2800 a.C.	Câmaras de produção de cerveja na Mesopotâmia e fermento no Egito
1500 a.C.	Uso de microorganismos para a produção de cobre e produção de molho de soja
300 a.C.	Uso do vinagre
1300	Micro algas ( <i>Spirulina</i> ) como aditivos na alimento (Azteca)
1400	Produção de salitre (nitrato de potássio) com <i>Notrosomas sp.</i> e <i>Nitrobacter sp.</i> na Alemanha
1676	Anthony Van Leuwenhoek observa bactérias no microscópio
1837	Charles Cagnaird-Latour identifica o levedo como o responsável pela fermentação (um ano depois confirmado por Theodor Schwann e Friedrich K <sup>o</sup> tzing)
1849	Produção industrial de fermento para pão
1856	Louis Pasteur separa o levedo de cerveja da bactéria lactia
1876	Kühne cria o termo "enzymes"
1881	Produção industrial do ácido láctico através de microbios (Boehringer)
1890	Desenvolvimento da primeira vacina por Pasteur e Koch
1893	Produção industrial do ácido cítrico utilizando <i>Aspergillus niger</i>
1897	Ponto inicial da tecnologia de enzimas (Eduard Buchner)
1915	Patente para enzimas no sabão em pó
1916	Processo de fermentação industrial de acetona e n-butanol (Chaim Weizmann)
1928	Alexander Fleming descobre a penicilina
1937	Produção da vitamina C através de micróbios
1941/42	Produção industrial de antibióticos
1957	Uso da <i>Corynebacterium glutamicum</i> para a produção de aminoácidos
1972/73	Stanley Cohen e Francis Boyer desenvolveram o processo de recombinação <i>in vitro</i> de DNA, usando "plasmid vectors"
1977	Primeira proteína recombinantes obtidas através de bactérias
1982	Primeiro animal e planta transgênico
1985	Desenvolvimento de reações em cadeias da polimerase (PCR) por Kary Mullis
1990	Início do projeto genoma humano (HUGO)
1996	Sequência do genoma das leveduras completo e finalizado
2000	Sequência do genoma humano completo e finalizado (Craig Venter)

## *APÊNDICE B - Código Fonte Matlab: Cálculo através de LMIs de $\lambda$*

```

%Síntese de Controle
%Realimentação de Estados

%faces do conjunto D
if type==1
h1 = -1.639e-005;%E.Coli
h2 = 1.639e-005;
else
h1 = 0.04256; %S.Cerevisiae
h2 = -0.04256;
end

% Variáveis de decisão
Q = sdpvar(1,1);
m=sdpvar(1,1);
alpha = sdpvar(1,1);

% Solver Definition
%options = sdpsettings('solver','lmilab');
%options = sdpsettings('solver','sedumi');
options = sdpsettings('solver','sdpt3');

LMIs = set(alpha>0)+set(Q>0)+...

    set([-2*m (h1)*Q 1;...
        (h1)*Q -alpha 0;...
        -1 0 -alpha]<0)+...

    set([-2*m (h2)*Q 1;...
        (h2)*Q -alpha 0;...
        -1 0 -alpha]<0)+...

diag = solvesdp(LMIs,alpha,options);
m=double(m);
Q=double(Q);
lambda = m*inv(Q)

checkset(LMIs);

```





```

%Growth Rate

rS = uS*(S/(S+Ks));
rScrit = (uO/Kos)*(O/(O+Ko))*(Kip/(Kip+P));
rP = uP*(P/(P+Kp));

r1 = min(rS, rScrit);
r2 = max(0, rS-rScrit);
r3 = max(0, min(rP, Kos*(rScrit-rS)/Koa));

%-----
else
    beep
    disp('ERRRRRO')

end

%lambda = 0.6 E. Coli

%Dynamics
dX = ((k1*r1)+(k2*r2)+(k3*r3))*X-(F_In/V)*X; % g/(kg.h) Biomass Dynamic
dS = ((k4*r1)+(k5*r2)+(k6*r3))*X-(F_In/V)*S+S_In*(F_In/V); % g/(kg.h) Substrate Dynamic
dP = ((k7*r1)+(k8*r2)+(k9*r3))*X-(F_In/V)*P; %Normal % g/(kg.h) %By-product Dynamic
dO = ((k10*r1)+(k11*r2)+(k12*r3))*X-(kLa*O)-(F_In/V)*O+kLa*Osat; % mg/(kg.h) Oxygen Dynamic
dC = ((k13*r1)+(k14*r2)+(k15*r3))*X-(kLa*C)-(F_In/V)*C+kLa*Csat; % mg/(kg.l.h) CO2 Dynamic
dV = F_In; %Volume Dynamic
drl = r1;

%Update Values
system = [dX; dS; dP; dO; dC; dV; drl ];

case 3, %return outputs in system

X = state(1);
S = state(2);
P = state(3);
O = state(4);
C = state(5);
V = state(6);
r1 = state(7);

system = [X; S; P; O; C; V; r1];

if V >= BioMaxVol % Stop simulation when Bioreactor is full
    set_param('SystemModel', 'SimulationCommand', 'stop')
    %msgbox('Bioreactor is FULL', 'Status', 'warn') ;
    disp('Bioreactor is FULL');

end

otherwise

system = [];

end
end

```