



Uso del programa Berkeley Madonna para el desarrollo de modelos en la docencia en Ingeniería Química



María de la Menta Ballesteros Martín

Profesora del Departamento de Biología Molecular e Ingeniería Bioquímica de la Universidad Pablo de Olavide
mbbalmar@upo.es



Ana Moral Rama

Profesora del Departamento de Biología Molecular e Ingeniería Bioquímica de la Universidad Pablo de Olavide
amoram@upo.es



Antonio Tijero Cruz

Profesor del Departamento de Ingeniería Química de la Universidad Complutense de Madrid
atijero@quim.ucm.es



José Antonio Sánchez Pérez

Profesor del Departamento de Ingeniería de la Universidad de Almería
jsanchez@ual.es

| Fecha presentación: 09/07/2014 | Aceptación: 22/10/2014 | Publicación: 23/12/2014

Resumen

La modelización es un procedimiento metodológico fundamental para resolver problemas en ingeniería. Consiste en representar el problema de una manera adecuada, de tal forma que se consiga una sustitución del sistema real por uno más adecuado que permita el tratamiento formal. Es por ello que su aprendizaje es de suma importancia en el estudio de la Ingeniería Química y se enmarca en las competencias contenidas en el módulo de tecnología específica, Química Industrial (Orden CIN/351/2009). En el presente trabajo, se propone el uso del programa informático Berkeley Madonna para el estudio de la modelización del crecimiento bacteriano sobre uno o varios sustratos en la asignatura Procesos Biotecnológicos del Grado en Biotecnología.

Palabras clave: modelización, crecimiento bacteriano, Berkeley Madonna, Ingeniería Química

Resum

La modelització és un procediment metodològic fonamental per a resoldre problemes en enginyeria. Consisteix en representar el problema d'una forma adequada, de manera que s'aconsegueixi una substitució del sistema real per altre més adequat que permeti el tractament formal. És per això que el seu aprenentatge és molt important en l'estudi de l'Enginyeria Química i s'emmarca en les competències contingudes en el mòdul de tecnologia específica, Química Industrial (Ordre CIN/351/2009). En el present treball, es proposa l'ús del programa informàtic Berkeley Madonna per a l'estudi de la modelització del creixement bacterià sobre un o diversos substrats en l'assignatura Processos Biotecnològics del Grau en Biotecnologia.

Paraules clau: modelització, creixement bacterià, Berkeley Madonna, Enginyeria Química

Abstract

Modelling is a fundamental methodological procedure used to solve engineering problems. It consists of representing the problem so that the actual system can be replaced by a more suitable one that allows its formal treatment. This is the reason why to learn modelling is important in the study of Chemical Engineering and is part of the competences comprised in the module of specific technology, Industrial Chemistry (Order CIN/351/2009). In this paper, the use of the software Berkeley Madonna for Modelling study of bacterial growth on one or more substrates is proposed for its use in Biotechnological Process subject of the Degree in Biotechnology.

Key words: modeling, bacterial growth, Berkeley Madonna, chemical engineering



1. Introducción

La universidad se ha visto obligada a llevar a cabo numerosos cambios en aspectos relacionados con el modelo clásico de enseñanza-aprendizaje desde su incorporación al Espacio Europeo de Educación Superior (EEES). Alumnos y profesores han debido integrarse en el sistema promovido por la Ley Orgánica de Universidades (LOU) (Lucas *et al.*, 2008) surgida en este contexto, adaptando sus actuaciones a la nueva normativa. Así, el alumno debe ser protagonista de su aprendizaje y el profesor, en lugar de ser un mero transmisor de conocimientos que deben ser memorizados, se convierte en un supervisor que ayuda y evalúa la formación de sus alumnos (Cano, 2008; Merino *et al.*, 2008; Rabadán-Rubio y Hernández-Pérez, 2012). En concreto, la Federación Europea de Ingeniería Química (EFCE) recomienda para la educación de la Ingeniería Química un sistema Bolonia (EFCE, 2010) en el que se adquieran las habilidades relacionadas con las competencias de un ingeniero químico. Es por ello que las universidades deben poner énfasis en el desarrollo de habilidades transferibles de los estudiantes (Grant y Dickson, 2006). De este modo, los métodos de enseñanza-aprendizaje deben ser apropiados y elegidos de forma que los resultados del aprendizaje sean los deseados (Lucas Yagüe *et al.*, 2008; ANECA, 2013). En este sentido, el estudio de la modelización de procesos biológicos es de suma importancia en el estudio de la Ingeniería Química y se enmarca en las competencias contenidas en el módulo de tecnología específica, Química Industrial, que cita “Conocimientos sobre biotecnología. Capacidad para el análisis, diseño, simulación y optimización de procesos. Modelado de fenómenos y sistemas en el ámbito de la ingeniería química...” (Orden CIN/351/2009). Asimismo, la EFCE recomienda en el primer ciclo de los estudios de Ingeniería Química el aprendizaje de la modelización y simulación de reacciones químicas y procesos biomoleculares (EFCE, 2010).

La modelización es un procedimiento metodológico fundamental para resolver un problema en ingeniería que consiste en representarlo de una manera adecuada, de tal forma que se consiga una sustitución del sistema real por uno más apropiado para el tratamiento formal. Hay distintos tipos de modelos, uno de los más utilizados en Ingeniería Química es el modelo matemático, que constituye un conjunto de ecuaciones que relacionan las variables del sistema de modo que la solución de estas ecuaciones describe su comportamiento, teniendo en cuenta un conjunto de hipótesis y simplificaciones (Scenna, 1999). La información básica contenida en un modelo matemático puede clasificarse en tres grandes bloques: i) ecuaciones de conservación o balances que constituyen leyes básicas (conservación de materia y energía, cantidad de movimiento, estequiometría de la reacción bioquímica) que proporcionan información acerca de la magnitud de la transformación que se efectúa; ii) ecuaciones cinéticas, que proporcionan información sobre la velocidad con que se producirán los intercambios de materia, energía y cantidad de movimiento, así como de las reacciones (obtenidas experimentalmente relacionando la velocidad del proceso con variables intensivas del sistema); y, finalmente, iii) restricciones impuestas por leyes de equilibrio, legislación, seguridad, condicionamientos económicos, etc. (Casas Alvero *et al.*, 2005).

Previamente a la aplicación del modelo deben desarrollarse una serie de actividades fundamentales (Sokolowski, 2009). En primer lugar, debe llevarse a cabo una descripción cualitativa del sistema mediante la cual se define el pro-

blema describiendo las leyes fundamentales que rigen el sistema y el objetivo del modelo. En esta etapa se realizarán hipótesis que pretenden explicar las observaciones que han tenido lugar. Estas hipótesis deben escogerse cuidadosamente, porque la validez del modelo está supeditada a la validez de dichas suposiciones. Generalmente, en este paso se han de especificar las variables de entrada y salida, parámetros, grado de exactitud, ámbito de aplicación y características temporales y espaciales. A continuación, deben identificarse los factores controlantes identificando los fenómenos más importantes que ocurren durante el proceso. Esta etapa es crítica en el desarrollo del modelo, puesto que muchos factores o fenómenos que ocurren durante el proceso no pueden despreciarse, ya que invalidan el modelo. Asimismo, en el otro extremo, si se consideran demasiados factores, la complejidad del proceso anula una resolución satisfactoria. Por ello, debe equilibrarse la necesidad de precisión del modelo con su generalidad y capacidad resolutoria.

La construcción del modelo, una vez que se ha descrito verbalmente y se han realizado las hipótesis necesarias, se realiza confeccionando el conjunto de ecuaciones y reglas que lo representan. Deben incluirse los balances de materia y energía necesarios, así como las ecuaciones termodinámicas y cinéticas oportunas. En esta etapa es necesario igualmente describir ciertas restricciones o especificaciones de algunas de las variables y las suposiciones realizadas. Una vez construido, se comprueba que está correctamente especificado, realizando un análisis de los grados de libertad, y se verifica su consistencia chequeando unidades y dimensiones. A continuación, se resuelve el modelo matemático por resolución (o simulación) de las ecuaciones y se valida con los datos experimentales. Sin embargo, no siempre es posible disponer de datos experimentales, porque no existe el sistema real, los experimentos son imposibles debido a impedimentos económicos, de seguridad, de calidad o éticos o debido a que el sistema evoluciona muy lentamente o rápidamente. En este caso debería recurrirse a otro tipo de validación (opiniones de expertos, comparación con otros simuladores de validez contrastada, etc.). Si los resultados de la validación no son de la exactitud especificada al formular la definición del modelo, este debe finalmente corregirse.

Existen diversos programas en el mercado para la resolución de sistemas de ecuaciones diferenciales y algebraicas (Finlayson 2006; Dimian *et al.*, 2008), entre los que destaca, por su simplicidad, el programa informático Berkeley Madonna (Ingham *et al.*, 2007). Este programa ha sido ampliamente utilizado para modelar y analizar sistemas estáticos y dinámicos y permite el ajuste cinético de datos experimentales de sistemas biológicos (Fontecave-Jallon y Baconnie, 2007). Por las características de la práctica desarrollada en este trabajo, este programa informático es idóneo para su uso en docencia universitaria, ya que puede ser utilizado por alumnos que no estén especializados en programación informática. Tiene una interfaz sencilla y es de fácil manejo, de forma que el esfuerzo del alumno se dirija principalmente a los conceptos relacionados con Ingeniería Química. Otra ventaja es su libre acceso y gratuidad como software de prueba.

En el plan formativo del grado en Biotecnología, un objetivo fundamental es formar al alumno para ser capaz de realizar un análisis integrado de los procesos biotecnológicos que se realizan a escala industrial. Asimismo, una de las competencias clave que debe adquirirse durante la asignatura de Procesos Biotecnológicos es plantear un problema, identificarlo y acotarlo; proponer alternativas de solución;

Tiempo (h)	0	2	4	6	8	10	14	18	22
Biomasa (mg/L)	11	11	12	20	25	26	40	111	140
Sustrato (mg/L)	1200	1199	1190	1189	1185	1184	1101	1050	1007
Tiempo (h)	25	29	32	36	40	44	48	54	60
Biomasa (mg/L)	203	352	440	880	1001	1100	1105	1102	1109
Sustrato (mg/L)	952	851	608	340	10	8	7	6	7

Tabla 1. Crecimiento bacteriano sobre un sustrato

seleccionar la alternativa más adecuada; y resolverlo, razonando científica y técnicamente la solución adoptada. Con este fin, durante las enseñanzas prácticas de la asignatura, se abordarán las herramientas necesarias para el diseño de procesos industriales, principalmente modelización, simulación, optimización y control e instrumentación, entre otros. Por ello, se propone como competencia fundamental de la asignatura de Procesos Biotecnológicos el aprender a manejar eficazmente diferentes programas informáticos (principalmente Berkeley Madonna y Aspen Plus) con el fin de realizar la modelización, simulación, diseño y optimización de diversos procesos industriales.

En el presente estudio se muestra una práctica de formulación de varios modelos cinéticos de crecimiento de microorganismos, en el que los alumnos trabajarán su desarrollo, construcción, resolución y validación mediante el programa informático Berkeley Madonna. Asimismo, los alumnos pueden enriquecerse del trabajo de modelado de los diversos sistemas realizando experiencias con ellos. En primer lugar, llevarán a cabo un análisis de sensibilidad de los modelos respecto a los parámetros seleccionados detectando cuáles deben determinarse con mayor precisión. Además, realizarán la optimización de una función objetivo concreta, el estudio del error de predicción del modelo respecto a los datos experimentales y el cambio numérico en los parámetros del modelo que dicha optimización exige.

2. Desarrollo

2.1 Modelización del crecimiento bacteriano sobre un sustrato

Para que los alumnos aprendan a manejar el programa Berkeley Madonna, se propone la realización de varios casos prácticos de una duración aproximada de 20 minutos cada uno, en un aula de informática con grupos de 15-20 alumnos. El profesor ejecutará parte del ejercicio en su ordenador y, mediante su visualización en PowerPoint, guiará a los alumnos en su realización, que será paralela e individual. Asimismo, en el transcurso de los ejercicios, el profesor debe ir resolviendo las dudas expuestas por los alumnos. Durante todo el desarrollo de la práctica, la metodología docente empleada será el aprendizaje basado en problemas, con la que los estudiantes, de forma autónoma y guiados por el profesor, deben dar respuesta a diversos problemas propuestos. Enmarcada en las múltiples metodologías educativas que se están implantando en la actualidad, el aprendizaje basado en problemas (ABP) se encuentra ampliamente extendido a numerosos campos de conocimiento. En el campo de la Ingeniería Química, el ABP trata de introducir al alumnado en el contexto de un problema vinculado a la realidad profesional de modo que deba planificar, mediante la supervisión del profesorado, un proceso de resolución (Polikela *et al.*, 2007). Asimismo, el papel de los conocimientos previos se considera esencial, ya que estos determinan el volumen y la naturaleza de lo que el alumno va integrando en su proceso de aprendizaje, siendo continuamente activados y reestruc-

turados a medida que se avanza en la comprensión y resolución del problema. Por este motivo, es especialmente relevante impartir las enseñanzas básicas necesarias antes de la realización de la práctica. De este modo, el aprendizaje puede enfocarse como la construcción de un entramado conceptual progresivamente más rico y complejo, que exige la incorporación de nuevas herramientas como las que caracterizan a una actividad científica: formulación de hipótesis, elaboración de diseños experimentales, etc. En consecuencia, ABP puede constituir un marco privilegiado para desarrollar un aprendizaje concebido como investigación dirigida (Gil, 1993).

Actividad 1

En el primer ejercicio se propone la modelización del crecimiento bacteriano sobre un sustrato como única fuente de carbono en un fermentador. Los datos experimentales de biomasa y sustrato, recopilados durante 60 horas de ensayo, se ofrecen a los alumnos en la Tabla 1. Los datos deberán ser presentados en función del tiempo en una hoja de cálculo. Con su representación, los alumnos deben describir un modelo verbal y realizar diversas suposiciones, decidiendo qué ecuaciones podrían representar el proceso de crecimiento bacteriano y consumo de sustrato por parte del microorganismo.

El crecimiento de un microorganismo puede expresarse según la Ecuación 1, en la que X representa la concentración de biomasa y μ es la velocidad específica de crecimiento. Además, el consumo de sustrato limitante por parte de un microorganismo también puede expresarse mediante la Ecuación 2, donde S_i es la concentración de sustrato limitante e Y_{X/S_i} es la relación que existe entre la formación de biomasa y el sustrato i utilizado (rendimiento biomasa-sustrato). En este primer apartado los alumnos suponen que la generación de biomasa y el consumo de sustrato se rigen por las Ecuaciones 1 y 2, sin que el consumo de sustrato se emplee en el mantenimiento celular sino únicamente en la producción de biomasa.

$$\frac{dX}{dt} = \mu X \quad \text{Ec. 1}$$

$$\frac{dS_i}{dt} = -\frac{\mu_i X}{Y_{X/S_i}} \quad \text{Ec. 2}$$

Para aplicar estas ecuaciones a un proceso de crecimiento en particular debe existir una relación entre la velocidad específica de crecimiento y la concentración de sustrato limitante. Si este crecimiento es no inhibitorio, suele describirse esta relación con el modelo de Monod (Ec. 3), en el que μ aumenta hasta un máximo (μ_{\max}) mientras se incrementa el valor de la concentración de sustrato. En dicha ecuación, K_S es la constante de Monod o constante de saturación, y es una medida de la afinidad de las células por el sustrato limitante. En este apartado los alumnos supon-

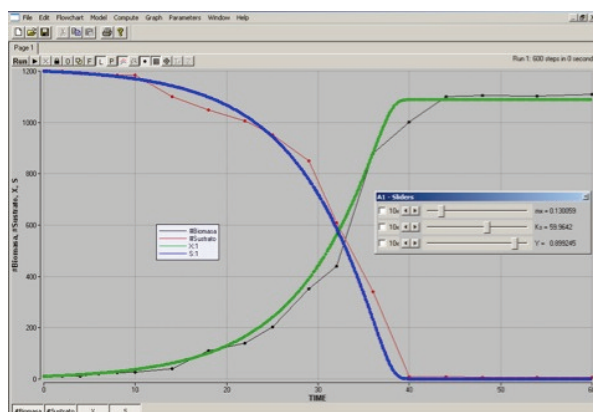


Figura 1. Ajuste cinético del crecimiento bacteriano y consumo de sustrato suponiendo un crecimiento tipo Monod. Los parámetros de ajuste obtenidos para el modelo son $\mu_{max} = 0.13 \text{ h}^{-1}$, $K_S = 60 \text{ mg L}^{-1}$ y $Y_{X/S_i} = 0.90 \text{ g g}^{-1}$.

drán que el crecimiento bacteriano debido al consumo del sustrato sigue una cinética tipo Monod.

$$\mu = \frac{\mu_{max} S}{K_S + S} \quad \text{Ec. 3}$$

Actividad 2

Para poder importar los datos experimentales desde el programa Berkeley Madonna y llevar a cabo el ajuste cinético, los alumnos crearán un archivo de datos con formato “.txt.” a partir de la hoja de cálculo anterior. A continuación, incluirán en el programa informático las Ecuaciones 1-3 y supuestos valores para los parámetros de ajuste (m_{max} , K_S y Y_{X/S_i}) y los valores iniciales de biomasa y sustrato. Antes de resolver el sistema deberán comprobar que el número de grados de libertad es cero. El método de resolución de ecuaciones diferenciales seleccionado es el método Runge-Kutta 4. Una vez obtenidos los parámetros del modelo (Figura 1) mediante un ajuste múltiple (para biomasa y sustrato) anotarán el error del modelo. También realizarán la optimización de una función objetivo propuesta (minimizar $(S-X)^2$) determinando si dicha optimización exige un cambio numérico en los parámetros del modelo. En todo momento deberá chequearse que las unidades de los parámetros de ajuste son las adecuadas.

Actividad 3

Se utilizará la herramienta “sliders” que ofrece la interfaz del programa para que los alumnos comprueben el efecto que tiene en el modelo la modificación de cualquiera de los parámetros obtenidos (m_{max} , K_S y Y_{X/S_i}). De esta forma, al aumentar o disminuir manualmente cualquiera de ellos podrán determinar cuál es la influencia del cambio de valor del parámetro en el ajuste del modelo y realizar así un análisis de sensibilidad preliminar. Por ejemplo, si se varía m_{max} desde su valor predicho por el modelo ($0,13 \text{ h}^{-1}$) hasta un valor mayor ($0,18 \text{ h}^{-1}$) se observa que el crecimiento bacteriano es más rápido y la concentración de biomasa sería estable en menos de 30 h e, igualmente, se consume antes el sustrato (Figura 2a). Sin embargo, valores menores de m_{max} ($0,10 \text{ h}^{-1}$) ralentizan el proceso, de modo que hasta las 50 h no se alcanza la fase estacionaria (Figura 2b). También los alumnos evalúan el sentido del parámetro K_S , con el que pueden comprobar que a menores valores de dicho parámetro, mayor afinidad tiene el microorganismo por el consumo de sustrato. Finalmente,

comprueban que un menor Y_{X/S_i} influye en una menor producción de biomasa para un mismo consumo de sustrato. Esta es una de las grandes ventajas que proporciona el programa Berkeley Madonna, puesto que el efecto del cambio en los valores de las variables del modelo puede ser visto de inmediato mediante la definición de los parámetros como “sliders”. El efecto de esta visualización en los resultados del aprendizaje es muy satisfactorio y los alumnos integran perfectamente el sentido físico de los parámetros de ajuste.

Actividad 4

Asimismo, los alumnos realizarán nuevamente un análisis de sensibilidad respecto a los parámetros del modelo e indicarán cuáles deben determinarse con mayor precisión con la herramienta “Batch Runs”. Para ello introducirán una variación de ± 2.5 , ± 5 , ± 7.5 y $\pm 10\%$ del valor de los parámetros determinados mediante el programa informático y observarán la influencia en el ajuste cinético. En la Figura 3a, 3b y 3c se muestra el análisis de sensibilidad para los parámetros m_{max} , K_S e Y_{X/S_i} , respectivamente. Como puede observarse, para un mismo porcentaje de variación en el valor de los parámetros m_{max} e Y_{X/S_i} (Figura 3a y 3c), la predicción del modelo se aleja considerablemente de los valores experimentales. Sin embargo, la misma variación en el parámetro K_S afecta en menor medida en el ajuste de la biomasa y del sustrato (Figura 3b). Además, con el análisis de sensibilidad puede detectarse claramente a qué ajuste (biomasa o sustrato) afecta la modificación de los parámetros. Un cambio de m_{max} afecta proporcionalmente al ajuste de la biomasa y sustrato (Figura 3a) mientras que la variación

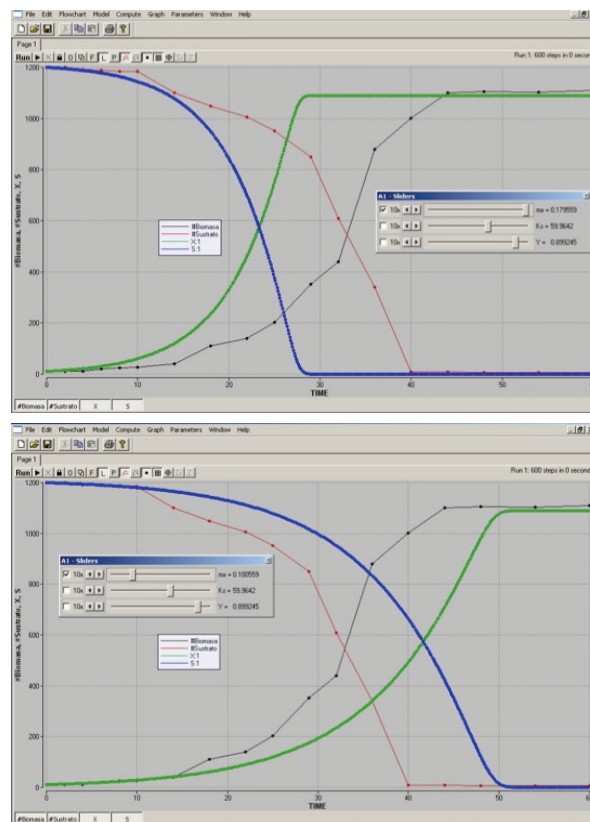


Figura 2. a) Ajuste cinético del crecimiento bacteriano y consumo de sustrato para un valor mayor de μ_{max} determinado por el modelo (0.18 h^{-1}) y b) para un valor menor de μ_{max} (0.10 h^{-1}).

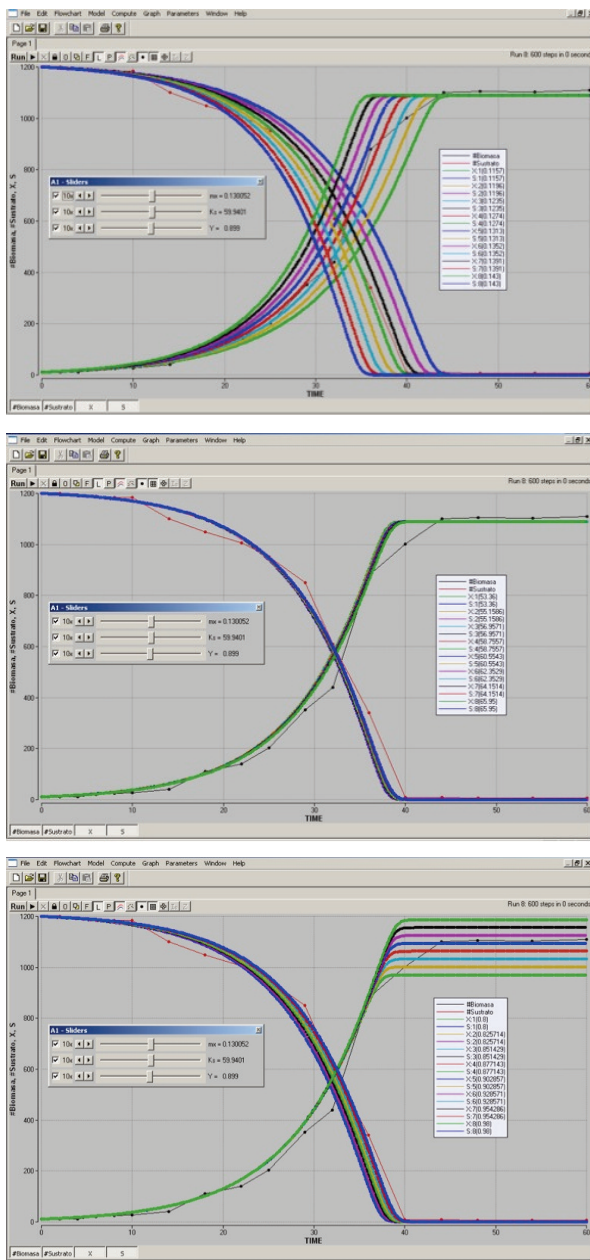


Figura 3. Análisis de sensibilidad para a) μ_{max} b) K_S c) YX/S_i . Crecimiento bacteriano sobre un sustrato suponiendo una cinética tipo Monod.

en YX/S_i repercute en mayor medida en el correcto ajuste de la biomasa que del sustrato (Figura 3c).

Actividad 5

A continuación, los alumnos determinarán si el sustrato causa inhibición en el crecimiento del microorganismo. Para ello, utilizarán el modelo de Andrews (Andrews, 1968) que es el más sencillo cuando el sustrato limitante produce inhibición (Ec. 4) aunque existen otros modelos de inhibición como el de Webb, Yano *et al.*, Aiba *et al.*, o el de Edwards (Onysko *et al.*, 2000). En este modelo se introduce la constante de inhibición K_i , que indica el grado de inhibición que produce un sustrato al crecimiento del microorganismo. Una vez realizado el ajuste, determinarán qué modelo ajusta mejor los datos experimentales. Basándose en los datos de error del ajuste, el modelo de Andrews parece más adecuado. Sin embargo, el valor del parámetro K_i obtenido es muy elevado. Los alumnos discutirán la importancia del valor numérico de los parámetros obtenidos, puesto que el ajuste correcto se obtiene cuando el modelo ofrece un bajo error, pero a su vez el valor del parámetro que se incluye en el modelo debe ser adecuado.

$$\mu = \frac{\mu_{max} S}{K_S + S} \quad \text{Ec. 4}$$

Modelización del crecimiento bacteriano sobre varios sustratos

Es muy habitual que en el medio de cultivo puedan existir varios sustratos. En la forma más simple, siempre que la presencia de uno de los sustratos no afecte la velocidad de biodegradación del otro, podría utilizarse una ecuación de Monod (o la de Andrews, si existe inhibición) para cada sustrato, de modo que la velocidad específica de crecimiento sería la suma de la velocidad específica de crecimiento individual para cada sustrato. Para dos sustratos la velocidad específica de crecimiento vendría expresada por la Ecuación 5 o por la Ecuación 6, si existe además inhibición:

$$\mu = \frac{\mu_{max} S}{K_S + S + \frac{S^2}{K_i}} \quad \text{Ec. 5}$$

$$\mu = \frac{\mu_{max,1} S_1}{K_{S,1} + S_1 + \frac{S_1^2}{K_{i,1}}} + \frac{\mu_{max,2} S_2}{K_{S,2} + S_2 + \frac{S_2^2}{K_{i,2}}} \quad \text{Ec. 6}$$

Si la ruta metabólica usada en el catabolismo de los sustratos es la misma, es posible que los dos sustratos compitan

Tiempo (h)	0	2	4	6	8	10	14	18	22
Biomasa (mg/L)	10	12	21	49	72	152	409	1006	1601
Sustrato 1 (mg/L)	1200	1199	1150	1131	1120	1110	902	440	9
Sustrato 2 (mg/L)	1000	997	996	970	969	955	901	698	176
Tiempo (h)	25	29	32	36	40	44	48	54	60
Biomasa (mg/L)	1803	1890	1921	1930	1926	1900	1904	1900	1901
Sustrato 1 (mg/L)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sustrato 1 (mg/L)	10	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 2. Crecimiento bacteriano sobre dos sustratos

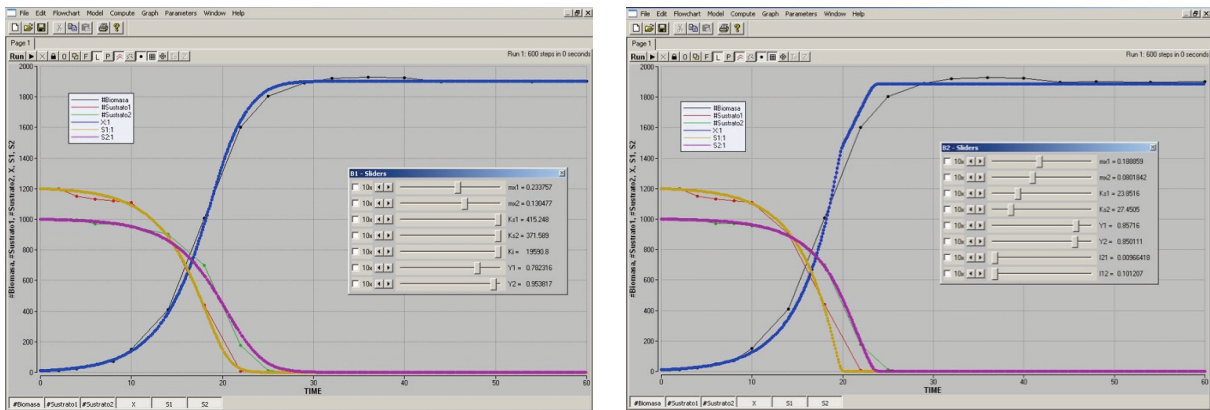


Figura 4. a) Ajuste cinético del crecimiento bacteriano y consumo de dos sustratos suponiendo una cinética tipo Monod para el primero y tipo Andrews para el segundo sin interacción entre sustratos. Los parámetros de ajuste obtenidos para el modelo son: $\mu_{max1} = 0,23 \text{ h}^{-1}$, $\mu_{max2} = 0,13 \text{ h}^{-1}$, $KS1 = 415,2 \text{ mg L}^{-1}$, $KS2 = 371,6 \text{ mg L}^{-1}$, $KI2=19590,8 \text{ mg L}^{-1}$, $YX/S1 = 0,78 \text{ g g}^{-1}$, $YX/S2 = 0,95 \text{ g g}^{-1}$ b) Cinética tipo Monod para ambos sustratos e interacción entre ellos (SKIP). Los parámetros de ajuste obtenidos para el modelo son: $max1 = 0,19 \text{ h}^{-1}$, $\mu_{max2} = 0,08 \text{ h}^{-1}$, $KS1 = 23.9 \text{ mg L}^{-1}$, $KS2 = 27.5 \text{ mg L}^{-1}$, $YX/S1 = 0,86 \text{ g g}^{-1}$, $YX/S2 = 0,85 \text{ g g}^{-1}$, $I12= 0.1012 \text{ L mg}^{-1}$, $I21=0.0097 \text{ L mg}^{-1}$.

por el sitio activo de la enzima. De este modo, el modelo anterior de suma de cinéticas incorporaría una cinética de sustrato puramente competitiva. Si suponemos que además existe inhibición por sustrato la cinética vendría expresada según la Ecuación 7:

$$Ec. 7 \quad \mu = \frac{\mu_{max,1} S_1}{K_{S,1} + S_1 + \frac{S_1^2}{K_{i,1}} + I_{2,1} S_2} + \frac{\mu_{max,2} S_2}{K_{S,2} + S_2 + \frac{S_2^2}{K_{i,2}} + I_{1,2} S_1}$$

Un modelo alternativo es el modelo SKIP (siglas en inglés de sum kinetics with interaction parameters). Este modelo fue propuesto por Yoon *et al.*, 1977 y ha sido utilizado por otros autores (Reardon *et al.*, 2000, Abuhamed *et al.*, 2004 Ballesteros Martín *et al.*, 2008) para la degradación de mezclas de sustratos como única fuente de carbono por parte de la bacteria *Pseudomonas putida* con muy buenos resultados. Dicho modelo refleja el grado en que el consumo de un sustrato por parte del microorganismo afecta a la degradación de otro sustrato presente en el medio de cultivo. Para tener en cuenta las interacciones por sustrato se incluye una nueva constante (I_{ij}) que indica el grado en que el sustrato “j” afecta a la biodegradación del sustrato “i” (valores grandes indican una fuerte inhibición). De este modo, para dos sustratos que producen inhibición y que además producen interacción en el consumo del otro, el modelo SKIP se escribiría según la Ecuación 8:

$$Ec. 8 \quad \mu = \frac{\mu_{max,1} S_1}{K_{S,1} + S_1 + \frac{S_1^2}{K_{i,1}} + \left(\frac{K_{S,1}}{K_{S,2}}\right) S_2} + \frac{\mu_{max,2} S_2}{K_{S,2} + S_2 + \frac{S_2^2}{K_{i,2}} + \left(\frac{K_{S,2}}{K_{S,1}}\right) S_1}$$

Actividad 6

Al igual que en el apartado anterior, se ofrecerán los datos experimentales (Tabla 2) de biomasa y dos sustratos sobre los que crece el microorganismo durante 60 h en un fermentador. En este ejercicio, los alumnos nuevamente confeccionarán un modelo verbal, llevarán a cabo diversas suposiciones y determinarán qué ecuaciones ajustan mejor los datos experimentales. Para ello, disponen de aproximadamente 40 minutos. Para desarrollar el modelo verbal se ayudarán de la representación gráfica de los datos de con-

centración de sustratos y biomasa. Mediante observación decidirán si el consumo de un sustrato afecta al consumo del otro. Finalmente, una vez resuelto el modelo y basándose en los datos obtenidos del ajuste, deberán ser capaces de discernir por qué sustrato tiene más afinidad la bacteria, si hay inhibición por consumo de sustrato, e indicarán si el consumo de uno de los sustratos puede interactuar en el consumo del otro según el valor de los parámetros obtenidos del ajuste del modelo.

En este apartado se deja que los alumnos vayan ajustando el modelo con las ecuaciones elegidas y se van resolviendo las dudas individualmente. Un ejemplo de resolución puede ser la suposición de que no hay interacción entre sustratos y que el ajuste de uno de ellos sigue una cinética tipo Monod y otro tipo Andrews. En este caso el alumno comprobará que es muy bajo el error de predicción del modelo pero el valor obtenido de K_i es muy elevado, lo que indica que la inhibición es despreciable (Figura 4a). En el caso de que los alumnos supongan que la cinética es tipo Monod para ambos pero que existe interacción en su consumo, el error de predicción se ve incrementado y los valores de I_{12} e I_{21} sugieren que dicha interacción no tiene lugar en el fermentador (Figura 4b).

Para evaluar la adquisición de las competencias “Aprender a manejar eficazmente el uso de Berkeley Madonna con el fin de realizar la modelización del crecimiento de un microorganismo en un proceso industrial” y “Plantear un problema, identificarlo y acotarlo; proponer alternativas de solución; seleccionar la alternativa más adecuada; y resolverlo, razonando científica y técnicamente la solución adoptada” se incluyó una cuestión referente a modelización en el examen final de la asignatura. En esta cuestión se muestra a los alumnos los datos experimentales del crecimiento de un microorganismo sobre dos sustratos (glucosa y glicerol) y se pide que: i) describan el modelo verbal; ii) indiquen cómo podrían saber qué parámetro del modelo supuesto tiene más influencia en el ajuste de la biomasa y sustratos; y iii) justifiquen cómo podrían afirmar que el consumo de glucosa o glicerol producen inhibición o existe interacción entre sustratos. De un total de 93 alumnos, más de un 88% respondieron muy satisfactoriamente (más de 9

Nomenclatura	
X	Concentración de biomasa (mg/L)
μ	Velocidad específica de crecimiento (h^{-1})
μ_{max}	Velocidad específica de crecimiento (h^{-1})
S_i	Concentración de sustrato (mg/L)
Y_{X/S_i}	Rendimiento biomasa-sustrato (mg mg^{-1})
K_S	Constante de saturación (mg/L)
K_i	Constante de inhibición (mg/L)
I_{ij}	Constante de interacción (L mg^{-1})

puntos sobre 10) a dicha cuestión y únicamente un 12% respondió de forma satisfactoria (más de 7,5 puntos sobre 10), lo que pone de manifiesto que los alumnos integran suficientemente los conceptos relacionados con modelización mediante la realización de esta práctica

3. Conclusiones

El programa informático Berkeley Madonna ha demostrado ser una herramienta útil para el desarrollo de modelos en los estudios universitarios de Ingeniería Química. Con la práctica propuesta y mediante el aprendizaje basado en problemas como metodología docente, los alumnos son capaces de proponer las ecuaciones diferenciales y algebraicas necesarias para resolver modelos cinéticos de crecimiento microbiano. Asimismo, mediante el uso del programa informático, además de practicar las distintas etapas del desarrollo y resolución de modelos, los alumnos logran profundizar en la definición de los parámetros de ajuste. Aplicando la herramienta “sliders” o mediante un análisis de sensibilidad pueden estudiar cómo el valor numérico de dichos parámetros afecta a la predicción del modelo.

4. Bibliografía

- Abuhamed, Tank; Bayraktar, Emine; Mehmetoglu, Tanju; Mehmetoglu Ülkü (2004). Kinetics model for growth of *Pseudomonas putida* F1 during benzene, toluene and phenol biodegradation. *Process Biochemistry*, 39: 983-988. http://ac.els-cdn.com/S0032959203002103/1-s2.0-S0032959203002103-main.pdf?_tid=9fe84490-8069-11e4-b1a1-00000aacb362&acdnat=1418215367_c43c77b1bf58db5365cc65ebd5532f39
doi:10.1016/S0032-9592(03)00210-3
- Andrews J. F. (1968). A mathematical model for the continuous culture of microorganisms utilizing inhibitory substrates. *Biotechnology and Bioengineering*, 10: 707-723.
- ANECA (2013). *Guía de apoyo para la redacción, puesta en práctica y evaluación de los resultados del aprendizaje*. Consultado en junio de 2014 en <http://www.google.es/url?url=http://www.aneca.es/content/download/12765/158329/file/learningout->

[comes_v02.pdf&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ei=b3m6U8KLN-OowXPiYGwBw&ved=0CBQQFjAA&usq=AFQjC-NGB7FySX8QzCE4pohdsCpLMjk3inQ](http://ac.els-cdn.com/S0304389407009120/1-s2.0-S0304389407009120-main.pdf?_tid=dcc8cba6-806d-11e4-96d1-00000aacb0f6c&acdnat=1418217187_ead186867c1643658b17b053aa6fae2d)

- Ballesteros Martín M. M., Sánchez Pérez J. A., Acién Fernández F. G., García Sánchez J. L., Casas López J. L., Malato Rodríguez S. (2008). A kinetics study on the biodegradation of synthetic wastewater simulating effluent from an Advanced Oxidation Process using *Pseudomonas putida* CECT 324. *Journal of Hazardous Materials*, 151: 788-780
http://ac.els-cdn.com/S0304389407009120/1-s2.0-S0304389407009120-main.pdf?_tid=dcc8cba6-806d-11e4-96d1-00000aacb0f6c&acdnat=1418217187_ead186867c1643658b17b053aa6fae2d
doi: 10.1016/j.jhazmat.2007.06.053
- Cano, M^a. Elena (2008). La evaluación por competencias en la educación superior. *Revista de currículum y formación del profesorado* 12 (3) 1-16.
<http://www.ugr.es/~recfpro/rev123COL1.pdf>
- Casas Alvero, C., González Anadón, G., Lafuente Sancho, F.J, Lema Rodicio, J.M. (2005). *Ingeniería Bioquímica*. Madrid: Síntesis.
- Dimian, A.; Bildea C., Sorin C. (2008). *Chemical Process Design. Computer-Aided Case Studies*. Willey-VCH
- EFCE (2010). EFCE recommendations for chemical engineering education in a Bologna three cycle degree system, 2nd, revised edition, 2010 (status: final, as approved by the EFCE Executive Board, Prague 28 August 2010) http://www.efce.info/Bologna_Recommendation.html
- Finlayson B. A. (2006). *Introduction to Chemical Engineering Computing*. John Wiley and Sons.
- Fontecave-Jallon, J.; Baconnier P. (2007). Berkeley-Madonna Implementation of Ikeda's Model. Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS Cité Internationale, Lyon, France August 23-26.
- Grant D.C., Dickson B.R. (2006). Personal skills in Chemical Engineering graduates. The development of skills within degree programmes to meet the needs of employers. *Education for Chemical Engineers*, 1(1): 23-29.
http://ac.els-cdn.com/S1749772806700045/1-s2.0-S1749772806700045-main.pdf?_tid=360c7a44-8070-11e4-90dd-00000aacb0f6b&acdnat=1418218196_5dee4bb91c427deef33d2584acf811
doi: 10.1205/ece05004
- Gil D. (1993). Contribución de la historia y filosofía de las ciencias al desarrollo de un modelo de enseñanza-aprendizaje como investigación. *Enseñanza de las ciencias* 11(2) 197-212.
- Ingham J., Dunn I.J., Heinzle E., Prenosil J.E., Snape J. B. (2007) *Chemical Engineering Dynamics: An Introduction to Modelling and Computer Simulation*, Wiley Third Edition.
- Lucas, Susana et al. (2008). Teaching and learning strategies and evaluation changes for the adaptation of the Chemical Engineering degree to EHES; *Education for Chemical Engineers* 3: 33-39. http://ac.els-cdn.com/S1749772808000043/1-s2.0-S1749772808000043-main.pdf?_tid=c1b6e304-8070-11e4-b47f-00000aacb362&acdnat=1418218430_d859f2765d69b63d2cc3c614664c98ef
doi:10.1016/j.ece.2008.01.002

- Merino, Juan; López, Eloy; Ballesteros, Cristóbal (2008). El profesor universitario en la Sociedad de la Información y la Comunicación. *Espacio y Tiempo: Revista de Ciencias Humanas* 22, 213-231. <http://dialnet.unirioja.es/servlet/ejemplar?codigo=213715>
- Onysko K.A., Budman H.M., Robinson C.W. (2000). Effect of temperature on the inhibition kinetics of phenol biodegradation by *Pseudomonas putida* Q5. *Biotechnology and Bioengineering*, 70(3):291-9.
- Orden CIN/351/2009, de 9 de febrero, por la que se establecen los requisitos para la verificación de los títulos universitarios oficiales que habiliten para el ejercicio de la profesión de Ingeniero Técnico Industrial. BOE num 44. 20 de febrero de 2009 Sec. I. Pág. 18145
- Polikela S., Vuoskoski P., Karma M. (2007). International Problem-Based Learning Symposium, Singapore.
- Rabadán-Rubio J.A., Hernández-Pérez E. (2012). Renovación pedagógica en la Sociedad del Conocimiento. Nuevos retos para el profesorado universitario. *RED-DUSC, Revista de Educación a Distancia*, 6. <http://www.um.es/ead/reddusc/6/rabadan.pdf>. Consultado en junio de 2014
- Reardon K.F., Mosteller D.C., Rogers J.D.B. (2000). Biodegradation kinetics of benzene, toluene and phenol as single and mixed substrate for *Pseudomonas putida* F1. *Biotechnology and Bioengineering*, 69: 386-400.
- Scenna N. J. (2009). *Modelado, Simulación y Optimización de Procesos*. Edición de la UTN www.modeladoingenieria.edu.ar/libros/modeinge/modeinge_f.htm.
- Sokolowski J. A.; Bank, Catherine M. (eds.) (2009). *Principles of Modeling and Simulation. A Multidisciplinary Approach*. Analysis and Simulation Center Old Dominion University Norfolk, VA
- Yoon H., Klinzing G., Blanch H. W. (1977). Competition for mixed substrates by microbial populations. *Biotechnology and Bioengineering*, 19: 1193-1210.

| Cita recomendada de este artículo

Ballesteros Martín, María de la Menta; Moral Rama, Ana; Tijero Cruz, Antonio y Sánchez Pérez, José Antonio (2014). Uso del programa Berkeley Madonna para el desarrollo de modelos en la docencia en Ingeniería Química. @tic. revista d'innovació educativa. (nº 13). URL. Fecha de consulta, dd/mm/aaaa.

