

## Estudo cinético de células CHO-DG44 por modelagem matemática a partir de dados experimentais

S.A. Florencio

M. R. Tagliani

A. Tonso

Departamento de Engenharia Química / Escola Politécnica / Universidade de São Paulo (PQI-EP-USP)

e-mail: sofia.florencio@usp.br

### Objetivos

Estudou-se o crescimento de células CHO-DG44 a partir de um modelo computacional, tendo-se em vista analisar a proximidade do modelo in silico com dados experimentais. Com a modelagem matemática, o objetivo foi de prever o comportamento dinâmico da cinética, para obter uma previsão de dados desconhecidos e realizar a comparação com dados empíricos conhecidos.

### Métodos e Procedimentos

Os dados experimentais em que se baseiam o modelo foram obtidos em laboratório a partir da inoculação de placas Corning Costar de 24 poços, com uma concentração inicial de  $2,0 \times 10^4$  células/poço. Para a contagem celular, foi empregado o citômetro de fluxo Accuri C6 da BD Biosciences.

A modelagem matemática foi baseada na resolução numérica em *Python* das equações diferenciais ordinárias apresentadas a seguir:

$$\frac{dX}{dt} = \left( \frac{\mu_{max} \cdot S}{K_s + S} \right) \cdot X \quad (1)$$

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{1}{\gamma} \cdot \frac{dX}{dt} \quad (2)$$

Em que  $X$  e  $S$  significam, respectivamente, a concentração celular e a de substrato. A resolução é feita para verificar se essas equações podem descrever o processo de

crescimento celular de uma maneira satisfatória. A técnica de resolução utilizada foi a de linearização do modelo, a qual permite, a partir de dados experimentais, o ajuste dos três parâmetros  $\mu_{max}$ ,  $K_s$  e  $\gamma$ . Para a primeira regressão, foi feita a correlação entre o inverso da velocidade específica de crescimento com o inverso da concentração de substrato. Como o substrato não foi medido em laboratório, foi realizada uma estimativa com base nas características do meio usado, o α-MEM com 7% de SFB. Em segundo lugar, fez-se a correlação dos dados de  $X$  em relação ao consumo de  $S$ .

### Resultados

Os valores encontrados para os parâmetros foram de  $\mu_{max} = 0,99 \text{ dia}^{-1}$ ;  $K_s = 2,1 \text{ g/L}$  e  $\gamma = 0,81$ .

A plotagem encontra-se a seguir.

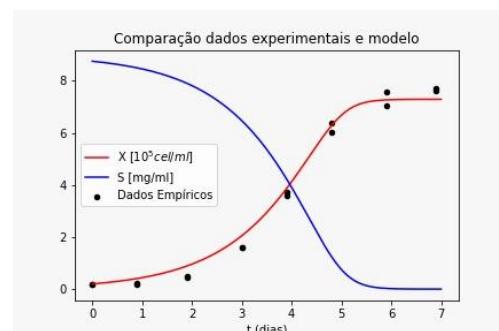


Figura 1 – Dados empíricos e simulação dos valores de  $X$  e  $S$  do cultivo de CHO-DG44 em função do tempo

Para avaliar o modelo, foi estudado o erro percentual entre a média das duplicatas empíricas e os valores obtidos pela simulação. No início da simulação, a somatória encontrada para os erros foi de 375,6%, para os valores de  $\mu_{\max} = 0,75 \text{ dia}^{-1}$ ;  $K_s = 0,68 \text{ g/L}$  e  $\gamma = 0,93$ . Com o ajuste dos parâmetros, o novo erro acumulado foi de 202,2%, o que indica a melhoria no comportamento do modelo.

## Conclusões

Como observado na plotagem comparativa, obteve-se um modelo adequado, que possui comportamento próximo ao dos valores empíricos. Portanto, o modelo prevê satisfatoriamente o comportamento cinético.

## Referências Bibliográficas

- [1] SCHMIDELL, Willibaldo et al. Biotecnologia industrial – vol 2. Editora Blucher, 2001.
- [2] AL-RUBEAI, M. Animal Cell Culture. Springer, Cham Heidelberg New York Dordrecht London. 2015
- [3] MORAES, A. M.; MENDONÇA, R. Z.; SUAZO, C. A. T. Meios de cultura para células animais. Em: Moraes AM, Augusto EFP & Castilho LR, Tecnologia do Cultivo de Células Animais: de Biofármacos a Terapia Gênica. Roca, São Paulo, cap.5. 2008.