

**UNIVERSITATEA „POLITEHNICA” DIN BUCUREȘTI**  
**Școala Doctorală de „Chimie Aplicată și Știința Materialelor”**



**Domeniul fundamental de doctorat *Științe Inginerești***  
**Domeniul de doctorat *Inginerie Chimică***

**TEZĂ DE DOCTORAT**

**Studii privind optimizarea unor reactoare enzimatiche industriale cu sisteme enzimatiche complexe (sisteme multi-enzimatiche)**

(Studies on industrial reactor optimization involving complex multi-enzymatic systems)

**Autor: Ing. Mara CRIȘAN**

**Conducător de doctorat: McAR Prof. Dr. Ing. Gheorghe MARIA**

**COMISIA DE DOCTORAT**

<b>Președinte</b>	Prof. dr. ing. <b>Mircea TEODORESCU</b>		Universitatea Politehnica din București
<b>Conducător de doctorat</b>	Prof. dr. ing. <b>Gheorghe MARIA</b>	de la	Universitatea Politehnica din București
<b>Referent</b>	Prof. dr. ing. <b>Peter FRANCISC</b>	de la	Universitatea Politehnica din Timișoara
<b>Referent</b>	Prof. dr. ing. <b>Dan CAȘCAVAL</b>	de la	Universitatea Tehnică „Gheorghe Asachi” din Iași
<b>Referent</b>	Prof. dr. ing. <b>Anicuța STOICA GUZUN</b>	de la	Universitatea Politehnica din București

**BUCUREȘTI 2019**

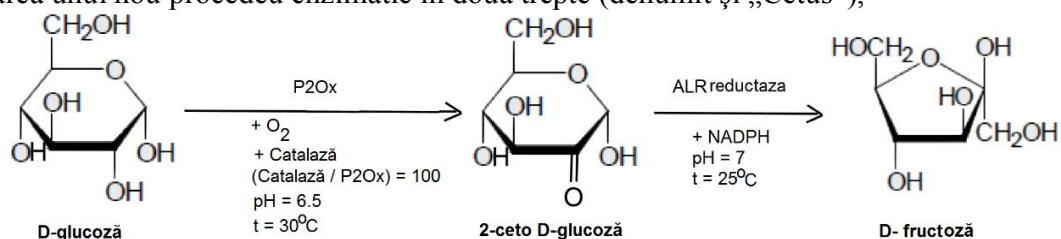
---

## CUPRINS

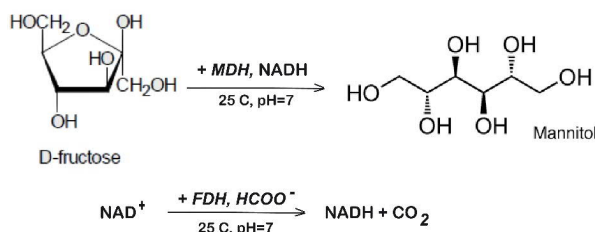
1. Oportunitatea temei și principalele obiective ale tezei de doctorat
  - 1.1. Oportunitatea temei și importanța operării optimale a reactoarelor enzimaticice
  - 1.2. Principalele obiective ale tezei
2. Enzimele și folosirea lor drept catalizatori în biosinteze industriale
  - 2.1. Enzimele și activitatea lor catalitică în biosinteze industriale
  - 2.2. Avantajele și dezavantajele utilizării biocatalizatorilor de tip enzime
  - 2.3. Imobilizarea biocatalizatorului
  - 2.4. Cinetica proceselor enzimaticice. Modele cinetice enzimaticice.
  - 2.5. Principalele tipuri de reactoare enzimaticice
3. Folosirea sistemelor multienzimaticice
  - 3.1. Platforma de simulare-selecție-optimizare a reactoarelor multienzimaticice și metodologia de calcul aferentă
  - 3.2. Obiective și tehnici de optimizare a reactoarelor multienzimaticice industriale
4. Studiu de caz: optimizarea reactorului multienzimatic folosit la obținerea fructozei prin procedeul Cetus
  - 4.1. Producția industrială de fructoză
  - 4.2. Mecanismul și modelul cinetic al procesului de oxidare a D-glucozei la Ceto-D-glucoză în prezență de piranozoxidază și catalază
  - 4.3. Modelele matematice ale reactoarelor enzimaticice testate și condițiile nominale de operare pentru oxidarea D-glucozei la 2-ceto-D-glucoză
  - 4.4. Formularea problemei de optimizare pentru fiecare tip de reactor enzimatic în parte
  - 4.5. Rezultatele optimizării reactoarelor enzimaticice testate pentru oxidarea D-glucozei la 2-ceto-D-glucoză și interpretarea lor
5. Optimizarea reactorului MACR de oxidare a D-glucozei la 2-ceto-D-glucoză folosind tehnica frontului Pareto
6. Studiu de caz: optimizarea reactorului multienzimatic folosit la obținerea manitolului prin reducerea fructozei în prezență de manitol-dehidrogenază (MDH) cu regenerarea continuă in-situ a cofactorului NAD prin degradarea enzimatică a acidului formic în prezență de format-dehidrogenază (FDH)
7. Concluzii generale
8. Contribuții originale ale tezei
9. Bibliografie

## Abstract

Enzimele sunt catalizatori biochimici specifici vieții ce asigură desfășurarea proceselor metabolice (catabolism și anabolism) la nivel celular și care își mențin potențialul catalitic după extracția din organismul viu – această caracteristică fiind exploatată în scopuri economice diverse (industrie, medicină, mediu, agricultură). Procesele enzimatiche industriale concurează în termeni de eficiență cu sinteza chimică complexă, decurgând cu o selectivitate și o specificitate ridicată, producând mai puține produse secundare, diminuând consumul de energie și generând mai puțină poluare a mediului. Cu toate acestea, enzimele au o aplicare încă limitată datorită costurilor mari de izolare, de stabilizare, sensibilității mari în raport cu condițiile de operare, reproductibilității reduse a procesului enzimatic, controlabilității dificile, și specificității mari de substrat. Multe din aceste inconveniente pot fi îndepărtate printr-o imobilizare eficientă a enzimelor pe suporti potriviți, sau/și printr-o optimizare a condițiilor de lucru și a modului de operare al reactorului enzimatic selectat. În plus, utilizarea de sisteme multi-enzimatiche oferă noi orizonturi de optimizare a proceselor de biosinteză, oferind posibilitatea regenerării in-situ a cofactorului, precum și posibilitatea sporirii productivității prin diminuarea dezactivării enzimei din reacția principală prin inactivarea enzimatică a intermediarilor inhibitori. În acest fel, reacțiile multi-enzimatiche devin alternative valoroase pentru obținerea unei game largi de produse din industria alimentară și farmaceutică, fiind folosite în egală măsură în diverse aplicații cum ar fi testele medicale, sau senzori biologici. În acest context, teza își aduce o contribuție remarcabilă prin elaborarea unei metodologii de analiză, bazată pe folosirea de modele matematice (cinetice) ale procesului/reactoarelor enzimatiche în vederea determinării a priori a modalității de optimizare a operării reactoarelor în care se conduc procesele multi-enzimatiche complexe. Exemplificarea este făcută prin abordarea a două studii de caz din industria zaharidelor, respectiv: 1) un proces nou de obținere a fructozei de înaltă puritate prin aplicarea unui nou procedeu enzimatic în două trepte (denumit și „Cetus”),



precum și 2) obținerea manitolului prin reducerea enzimatică a fructozei cu regenerarea enzimatică in-situ a cofactorului NAD, (vezi mai jos).



Tehnicile numerice de optimizare utilizate sunt de complexitate înaltă, folosind fie optimizarea neliniară uniobiectiv în prezența restricțiilor multiple, fie tehnica fronturilor Pareto în cazul formulării mai multor funcții obiectiv dintre care unele contrare. În acest fel, teza se remarcă printr-un grad înalt de originalitate și noutate, cu aplicabilitate largă în industria de biosinteză.