

Optimización de un proceso de fermentación para la producción de Xilitol a través de control óptimo con algoritmo genético

Sánchez Ramírez, Omar Alejandro; Ramírez Esteban, María Jimena; Morales Hernández, José Ángel; Hernández Escoto, Héctor*

Resumen

En este trabajo se realizó un estudio conceptual sobre la optimización, aplicando técnicas de búsqueda global, de un proceso de fermentación para la producción de xilitol en un biorreactor de tipo tanque tanto en operación batch como en semi - batch. El estudio consistió en determinar la mejor carga de materias primas al reactor aplicando una Metodología de superficie de Respuesta, una Técnica de búsqueda Exhaustiva y un Algoritmo Genético, con base en un modelo matemático del proceso. La resolución del modelo matemático y la implementación de las técnicas se llevó a cabo en el ambiente de programación MATLAB. El objetivo era comparar los resultados obtenidos con cada uno de los métodos y así determinar qué tan viable es la aplicación del algoritmo genético en la optimización de procesos. Con cada método se obtuvo el punto óptimo en el cual se daba la máxima producción de xilitol sin necesidad de que hubiera un sobrante excesivo de materia prima. De este punto se pudo obtener información acerca de los flujos necesarios de xilosa, glucosa y biomasa que hay que alimentar al reactor para obtener la mayor producción de xilitol en el menor tiempo posible. La concentración de xilitol obtenida en un proceso semi - batch fue 39% mayor a la obtenida en un proceso tipo batch y con un remanente de sustrato despreciable ($>0.3\%$).

INTRODUCCIÓN

El xilitol es un alcohol pentahidratado de la xilosa, se obtiene del abedul o de una fibra vegetal llamada Xilano. Comercialmente es un edulcorante de alcohol de azúcar utilizado como un sustituto del azúcar natural. Es un gran producto para personas diabéticas ya que no contiene fructosa, posee un índice glucémico de 7, no eleva la resistencia a la insulina y no causa picos de insulina y glucosa. [1] El xilitol se caracteriza por ser un edulcorante que contiene dos tercios menos calorías que la mayoría de los azúcares. [2]

El xilitol puede ser producido a partir de hidrogenación catalítica o por la biosíntesis de la xilosa obtenida por la hidrólisis de los materiales lignocelulósicos. La vía microbiológica de producción de xilitol se presenta como una alternativa a la vía química, pues se puede realizar en condiciones moderadas de temperatura y presión y su empleo puede reducir los altos niveles de contaminación ambiental. [3]

Según Zacharis (2012), uno de los procesos más comunes se describe en el diagrama a continuación [2]:

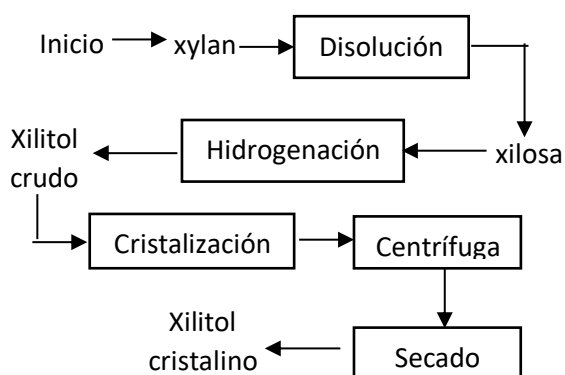


Figura 1. Diagrama de las etapas básicas para la producción de xilitol

La producción de xilitol puede llevarse a cabo en un reactor de tanque agitado en el cual la xilosa es fermentada por una bacteria. La reacción se lleva a cabo a una temperatura constante alrededor de 30°C. Aunque la materia principal es la xilosa, Tochampa y colaboradores [4] propusieron que la adición de glucosa podría aumentar el rendimiento de la producción de xilitol.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se consideró un proceso de producción de xilitol a partir de xilosa y glucosa fermentada con la levadura *Candida Mogii* en un biorreactor de tanque agitado.

Este tipo de reactores cuentan con un agitador eficiente para lograr que la composición y la temperatura de la masa reaccionante tiendan a ser iguales en todas las zonas del reactor; es decir, lograr una uniformidad de las propiedades. [5]

Metodología

La descripción del comportamiento del proceso de fermentación a partir de xilosa se obtiene a partir de un modelo matemático propuesto por Tochampa y col. [4], el cual consta de un conjunto de seis ecuaciones diferenciales ordinarias que corresponden a la razón de cambio de biomasa, xilosa, glucosa, xilitol interno, xilitol externo y flujo de entrada. Dichas ecuaciones se complementan con otras ecuaciones obtenidas de la cinética de la reacción de la biomasa.

Tabla 1. Ecuaciones pertenecientes al modelo matemático propuesto por Tochampa y colaboradores.

$\frac{dC_x}{dt} = \mu \cdot C_x$	(1)
$\mu = \mu_{\text{glc}}^{\text{max}} \frac{C_{\text{glc}}}{K_{\text{s,glc}} + C_{\text{glc}}} + \mu_{\text{xyl}}^{\text{max}} \frac{C_{\text{xyl}}^{\text{in}}}{K_{\text{s,xyl}} + C_{\text{xyl}}^{\text{in}}} \cdot \frac{K_r}{K_r + C_{\text{glc}}}$	(2)
$q_{\text{glc}} = q_{\text{glc}}^{\text{max}} \frac{C_{\text{glc}}}{C_{\text{glc}} + K_{\text{s,glc}} \left(1 + \frac{C_{\text{xyl}}}{K_{\text{i,xyl}}}\right)}$	(3)
$q_{\text{xyl}} = q_{\text{xyl}}^{\text{max}} \frac{C_{\text{xyl}}}{C_{\text{xyl}} + K_{\text{s,xyl}} \left(1 + \frac{C_{\text{glc}}}{K_{\text{i,glc}}}\right)}$	(4)
$\frac{dC_{\text{glc}}}{dt} = -q_{\text{glc}} \cdot C_x$	(5)
$\frac{dC_{\text{xyl}}}{dt} = -q_{\text{xyl}} \cdot C_x$	(6)
$r_{f,\text{xyl}} = \frac{M_{\text{xyl}}}{M_{\text{xyl}}} \cdot q_{\text{xyl}}$	(7)
$r_{u,\text{xyl}} = \frac{\mu_{\text{xyl}}}{Y_{x/\text{xyl}}}$	(8)
$r_{t,\text{xyl}} = 3.6 \times 10^6 \frac{D_{\text{mem}} K_{\text{par}}}{d_{\text{mem}}} a_{\text{cell}} (C_{\text{xyl}}^{\text{in}} - C_{\text{xyl}}^{\text{ex}}) = 3.6 \times 10^6 P_{\text{xyl}} a_{\text{cell}} (C_{\text{xyl}}^{\text{in}} - C_{\text{xyl}}^{\text{ex}})$	(9)
$\frac{dC_{\text{xyl}}^{\text{in}}}{dt} = \rho_x (r_{f,\text{xyl}} - r_{u,\text{xyl}} - r_{t,\text{xyl}}) - \mu \cdot C_{\text{xyl}}^{\text{in}}$	(10)
$\frac{dC_{\text{xyl}}^{\text{ex}}}{dt} = r_{t,\text{xyl}} \cdot C_x$	(11)

En base a dicho modelo, se aplicaron tres técnicas de búsqueda global para obtener los valores iniciales óptimos para cada uno de los parámetros con los cuales se obtiene una mayor producción de xilitol en un tiempo apropiado. Y de igual manera, se compararon los resultados obtenidos con cada técnica para verificar la efectividad de utilizar un algoritmo genético para la optimización de procesos.

CASO BATCH

Se consideró un reactor tipo batch en el que se alimenta la materia prima en un sistema cerrado, por lo que la masa total del mismo es constante. En un reactor batch las concentraciones cambian con el tiempo; sin embargo, y debido a la agitación puede asumirse que, en un tiempo determinado, dentro del reactor la concentración y la temperatura son homogéneas. Para determinar la carga de materia prima para alcanzar la concentración máxima de xilitol que se podía obtener en este tipo de reactor se aplicaron las siguientes técnicas:

MSR Consistió en un programa sencillo con el cual se realizaron varias simulaciones cambiando el valor inicial de glucosa y xilosa para tres valores de biomasa distintos, esto con el fin de obtener el valor óptimo de producción de xilitol bajo esas condiciones. Con los datos obtenidos de 40 simulaciones realizadas se construyeron tres superficies de respuesta la primera para una biomasa de 0.1 g/L, la segunda para biomasa de 5g/L y la tercera para una biomasa de 10g/L y así poder delimitar el espacio que se iba a estudiar; es decir, definir los rangos de trabajo para cada uno de los parámetros.

Escaneo exhaustivo Esta técnica de búsqueda consistió en hacer un escaneo en todo el espacio de búsqueda, el cual se delimitó con el método anterior, dejando como parámetro fijo el valor inicial de xilosa en 250 g/L. Esta técnica es la que requiere más tiempo de cómputo, ya que hace una búsqueda punto por punto, por lo mismo se considera que es el método más exacto para encontrar valores óptimos.

GA La tercera técnica de búsqueda global consistió en la creación aleatoria de un conjunto de posibles soluciones llamado población. El algoritmo evalúa a los miembros de dicha población con el modelo matemático proporcionado dándoles una calificación. Esa calificación determina cuáles soluciones son aptas para sobrevivir y cuáles deben descartarse, haciendo analogía a la selección natural. Incluso, dentro de la población algunas soluciones sufren cambios (mutaciones) con tal de sobrevivir a la selección natural. Este proceso se repite hasta llegar a la solución óptima. De igual forma, se utilizó el algoritmo genético en una función multiobjetivo que buscó optimizar la concentración de xilitol alcanzada y el tiempo de fermentación, variando la importancia (o peso) que pudiera tener una variable por encima de la otra a la hora de ejecutar el algoritmo.

CASO SEMI-BATCH

Se consideró un reactor semi- batch, estos funcionan de manera similar a los reactores batch, pero se modifican para permitir la dosificación de reactivos y/o la eliminación de producto a tiempo. Se sugirieron las siguientes técnicas de búsqueda para determinar la carga necesaria de materia prima, los flujos de alimentación de glucosa y xilosa, y el volumen inicial necesario para alcanzar una fracción másica (libre de biomasa) de xilitol igual o superior a 0.99.

Escaneo exhaustivo y GA Estas técnicas se aplicaron de forma similar que en el caso batch. A diferencia del caso anterior, se realizó una búsqueda de los valores óptimos para el volumen inicial del reactor, la masa necesaria de materias primas y los flujos necesarios de alimentación de xilosa y glucosa para alcanzar una fracción másica de xilitol (libre de biomasa) igual o superior a 0.99.

Materiales

La programación y la simulación del modelo matemático con los distintos métodos se llevó a cabo con el software MATLAB R2017a.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Caso batch

Técnica de búsqueda de superficie de respuesta

Tabla 2. Valores óptimos obtenidos para cada variable con método de superficie de respuesta para tres valores de biomasa distintos.

	MSR 1	MSR 2	MSR 3
Biomasa (g/L)	0.1000	5.000	10.000
Glucosa (g/L)	12.500	12.500	10.000
Xilosa (g/L)	250.000	250.00	250.00
Xilitol (g/L)	39.2618	38.5189	38.2392
Tiempo (h)	27.1638	19.7491	15.4098

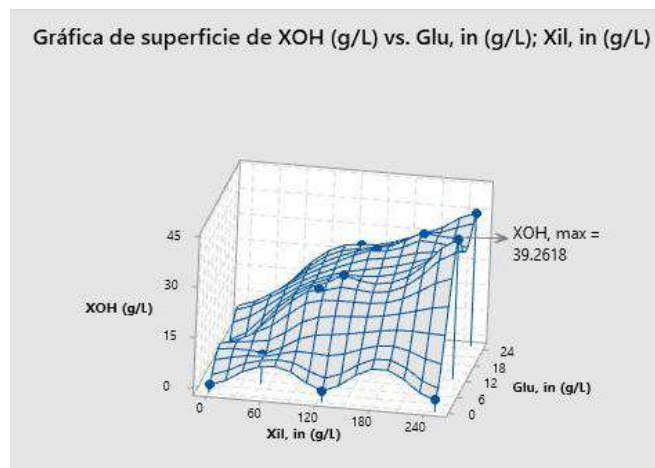


Figura 1. Superficie de respuesta con una biomasa inicial de 0.1 g/L

Gráfica de superficie de XOH (g/L) vs. Glu, in (g/L); Xil, in (g/L)

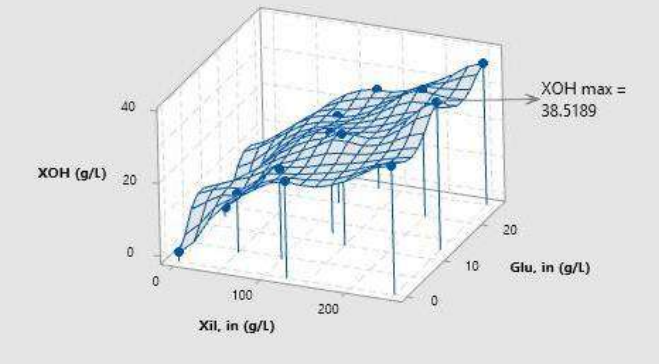


Figura 2. Superficie de respuesta con una biomasa inicial de 5.0 g/L

Gráfica de superficie de XOH (g/L) vs. Glu, in (g/L); Xil, in (g/L)

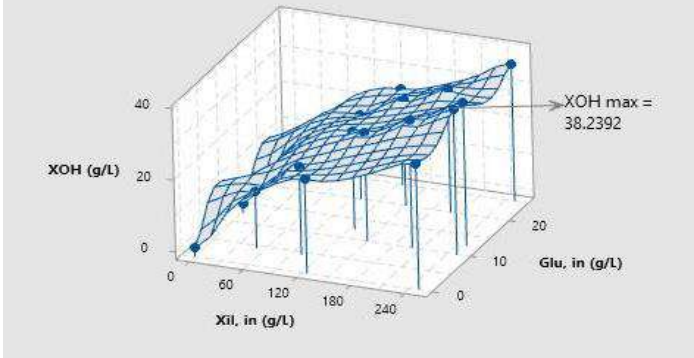


Figura 3. Superficie de respuesta con una biomasa inicial de 10.0 g/L

Para los tres valores de biomasa el comportamiento de los resultados es el mismo. La única variable que presentó un valor máximo dentro del rango de tiempo estudiado fue la cantidad de glucosa, donde el valor inicial óptimo de glucosa se mantuvo entre 10 y 12.5 g/L para un mismo valor óptimo de xilosa de 250 g/L para los tres valores de biomasa estudiados.

Técnica de búsqueda de Escaneo Exhaustivo

Con el escaneo exhaustivo se generó un espacio de búsqueda dentro de los rangos establecidos con la técnica anterior. El escaneo exhaustivo fue la técnica que requirió un mayor tiempo de cómputo; sin embargo, es la técnica más exacta ya que hace un recorrido punto por punto hasta encontrar el valor óptimo de la función objetivo, en este caso el objetivo fue lograr la máxima concentración de xilitol ateniendo como variable constante la concentración inicial de xilosa en 250 g/L.

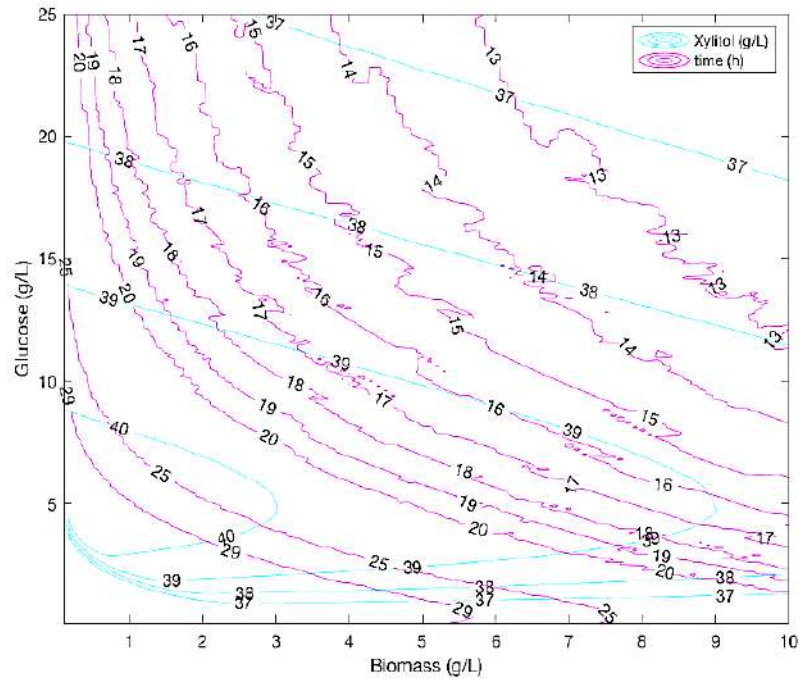


Figura 4. Escaneo exhaustivo a 250 g/L iniciales de xilosa.

Técnica de búsqueda del Algoritmo Genético

Tabla 3. Valores óptimos obtenidos para cada variable con algoritmo genético, aplicando una función multiobjetivo para un valor de xilosa de 250 g/L.

w	Biomasa (g/L)	Glucosa (g/L)	XOH (g/L)	t (h)
0%	10	24.9990	36.2058	11.3488
11%	10	24.9939	36.2058	11.3488
22%	10	24.9940	36.2058	11.3488
33%	10	24.9940	36.2058	11.3488
44%	10	18.3013	36.9843	11.8929
56%	9.9993	10.3176	38.1789	13.1220
67%	9.5897	9.3696	38.3910	13.5531
78%	8.4857	7.2710	38.8794	14.8792
89%	3.4564	5.9787	39.8577	20.5686
100%	1.0000	4.7973	40.3652	29.8331

Para la estimación de los valores óptimos obtenidos para cada variable en la que se aplicó la función multiobjetivo con el algoritmo genético, se calcularon diez conjuntos de puntos desde un peso relativo de concentración máxima de xilitol del 0% al 100%, como se aprecia en la tabla 2. Al iniciar con el peso relativo de 0% a 33% las concentraciones de xilitol y tiempo se mantienen constantes; conforme fueron avanzando los valores del peso relativo, la concentración de xilitol fue inversamente proporcional al tiempo, sin embargo, en los dos últimos casos, el tiempo se duplicó mientras que la concentración apenas subió poco más de una unidad.

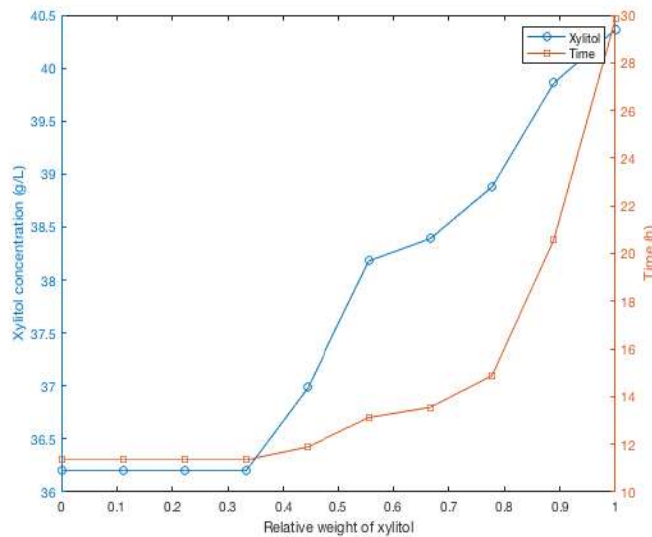


Figura 5. Optimización con algoritmo genético de una función multiobjetivo por medio de pesos relativos. La concentración de xilitol producida y el tiempo fueron las variables objetivo.

Comparación de los valores iniciales óptimos obtenidos con cada una de las técnicas de búsqueda global

Tabla 4. Resumen de los valores máximos iniciales para cada variable según el método utilizado para lograr la máxima producción de xilitol.

	Bio (g/L)	Xyl (g/L)	Glu (g/L)	XOH (g/L)	t (h)
MSR	0.100	250	12.500	39.262	27.164
E. S 2V	1.000	250	4.6364	40.366	30.151
E. S 3V	0.100	250	5.3000	40.524	39.567
GA 3V	0.117	250	5.0150	40.532	39.989

Para la elaboración de la figura 6 se utilizó la información adquirida de los tres métodos. Primero con el método de superficie de respuesta se delimitaron los límites inferior y superior para cada una de las variables. Luego aplicando el método de escaneo exhaustivo para dos variables (biomasa y glucosa), manteniendo fija la tercera variable (xilosa), se determinó que la cantidad de xilitol producida respecto a la concentración de xilosa inicial es monótonamente creciente, es decir, siempre iba a tomar como valor óptimo de xilosa inicial el límite superior que se ingresara en la simulación; hecho que se confirmó con el algoritmo genético.

Por lo tanto, se utilizó el método de escaneo exhaustivo dejando fijo el valor de xilosa inicial en 250 g/L y buscando los valores óptimos de biomasa y glucosa iniciales para obtener la concentración máxima de xilitol y el tiempo en el que se alcanza.

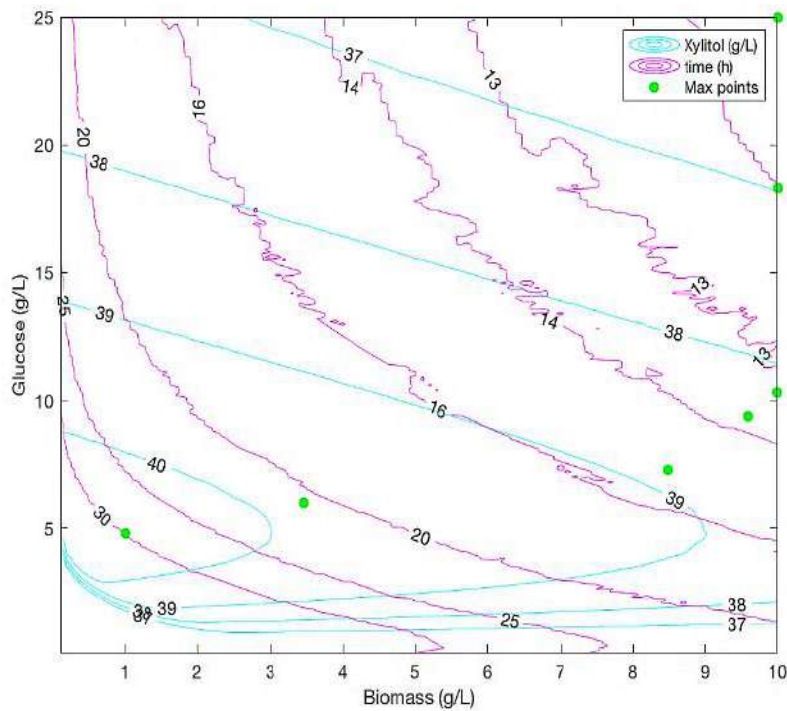


Figura 6. Valores finales obtenidos con los tres métodos de búsqueda.

Las líneas celestes representan los valores de las concentraciones máximas de xilitol que se alcanzan trabajando bajo distintas condiciones y las líneas rosadas representan los distintos tiempos en los que se pueden alcanzar dichas concentraciones máximas de xilitol; los máximos obtenidos con el algoritmo genético bajo distintas condiciones ocurren en los puntos de color verde.

Caso semi batch

El objetivo consiste en mejorar la concentración de xilitol y al mismo tiempo eliminar los remanentes de sustrato. El modelo matemático es una ampliación del caso batch a [6]. Se planteó el problema como uno de optimización basada en metas, donde la meta fue alcanzar una fracción másica de xilitol (libre de biomasa) igual o superior al 0.99, con la finalidad de eliminar el proceso de separación de sustratos y producto después de la fermentación, reduciendo los costos. Las técnicas de búsqueda empleadas fueron escaneo exhaustivo y algoritmo genético.

El problema fue limitado por una serie de restricciones no lineales para asemejarlo al problema batch: las concentraciones iniciales de biomasa, xilosa y glucosa no debían superar los 10, 300 y 30 g/L, respectivamente; además, la concentración de xilitol mínima debía superar los 36.2 g/L para considerarse una mejora al proceso batch.

Tabla 5. Modelo matemático para el reactor semi – batch (Tochampa y col., 2015)

$\frac{dC_x}{dt} = -\frac{F_{glc} + F_{xyl}}{V_L} \cdot C_x + \mu \cdot C_x$	(12)
$\frac{dC_{xyl}}{dt} = \frac{F_{xyl}}{V_L} C_{xyl}^f - \frac{F_{glc} + F_{xyl}}{V_L} \cdot C_{xyl} - q_{xyl} \cdot C_x$	(13)
$\frac{dC_{glc}}{dt} = \frac{F_{glc}}{V_L} C_{glc}^f - \frac{F_{glc} + F_{xyl}}{V_L} \cdot C_{glc} - q_{glc} \cdot C_x$	(14)
$\frac{dC_{xit}^{ex}}{dt} = -\frac{F_{glc} + F_{xyl}}{V_L} \cdot C_{xit}^{ex} + r_{t,xit} \cdot C_x$	(15)
$\frac{dC_{xit}^{in}}{dt} = \rho_x (r_{f,xit} - r_{u,xit} - r_{t,xit}) - \mu \cdot C_{xit}^{in}$	(16)
$\frac{dV_L}{dt} = F_{xyl} + F_{glc}$	(17)

Técnica de búsqueda de Escaneo Exhaustivo

En la tabla 6 se muestran los resultados obtenidos aplicando el método de escaneo exhaustivo. Se concluyó que no es necesario un flujo de alimentación de xilosa al reactor semi – batch para lograr altas concentraciones de xilitol, con una pureza arriba de 99% (libre de biomasa); es necesario cargar la xilosa desde el inicio del proceso. Para alcanzar una fracción másica mayor a 0.99 se requiere un tiempo de operación de 22 a 24 horas alcanzando concentraciones de xilitol de 43 a 53.5 g/L; se debería suministrar un flujo de alimentación de 400 g/L de glucosa entre 1.4 a 2 L/h con un volumen inicial en el reactor de 330 a 419 L.

Tabla 6. Resultados obtenidos con la técnica de escaneo exhaustivo para alcanzar una fracción másica de xilitol mayor a 0.99.

F_xyl (L/h)	F_glc (L/h)	m_Bio0 (kg)	m_Xyl0 (kg)	m_Glc0 (kg)	V0 (L)	x_Xit	t_op (h)	Xit_op (g/L)
0.000	1.917	0.870	108.750	2.175	330.600	0.999	24.000	53.040
0.000	1.437	1.740	108.750	4.350	418.688	0.997	24.000	50.622
0.000	2.396	3.480	108.750	0.000	407.813	0.998	24.000	47.119
0.000	1.917	2.610	108.750	2.175	413.250	0.998	24.000	44.729
0.000	1.917	2.610	108.750	2.175	330.600	0.999	22.225	43.636
0.000	1.437	0.870	108.750	4.350	334.950	0.999	24.000	43.313

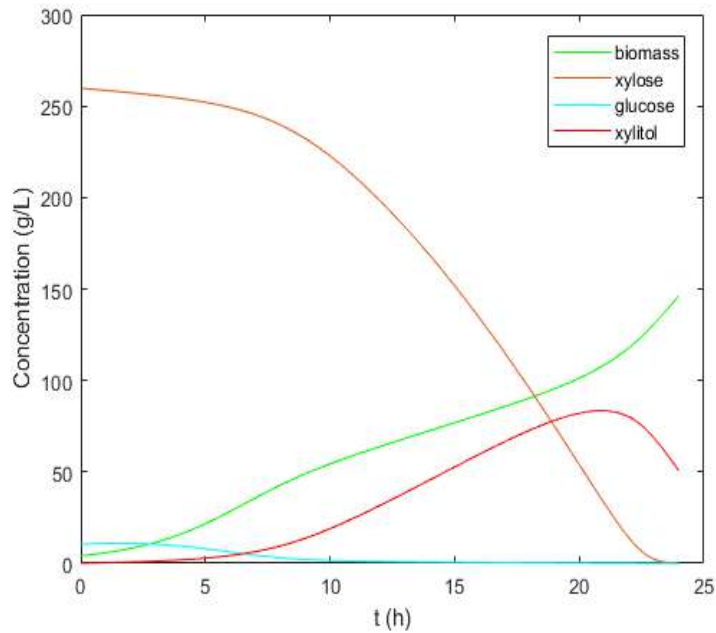


Figura 7. Perfil del comportamiento del proceso en un reactor semi batch obtenido mediante escaneo exhaustivo

Técnica de búsqueda de algoritmo genético

En la tabla 7 se muestran los resultados obtenidos aplicando la técnica del algoritmo genético concluyendo que, al ser un método de búsqueda aleatorio, es necesario un flujo de alimentación de xilosa de 0.04 a 0.14 L/h al reactor semi – batch para reducir significativamente los tiempos de operación de 17 a 21 horas alcanzando concentraciones de xilitol 40 a 45.5 g/L; para esto sería necesario un flujo de alimentación de glucosa de 0.3 a 1.2 L/h con un volumen inicial en el reactor de 55 a 150 L.

Tabla 7. Resultados obtenidos con la técnica del algoritmo genético para alcanzar una fracción másica de xilitol mayor a 0.99.

F_xyl (L/h)	F_glc (L/h)	m_Bio0 (kg)	m_Xyl0 (kg)	m_Glc0 (kg)	v0 (L)	x_Xit	t_op (h)	Xit_op (g/L)
0.1161	0.3958	0.4539	16.4373	1.0115	55.0267	0.9950	19.5082	45.2723
0.1013	0.4068	0.8280	28.1822	2.5940	95.7704	0.9971	18.9222	43.2708
0.0441	0.3140	0.5666	17.6215	0.8326	61.9922	0.9975	20.8309	41.4428
0.0962	1.1900	1.4674	44.5516	3.7092	148.9833	0.9976	41.2140	
0.1375	0.6585	0.8386	23.6378	2.4441	85.3132	0.9952	17.9790	40.8048

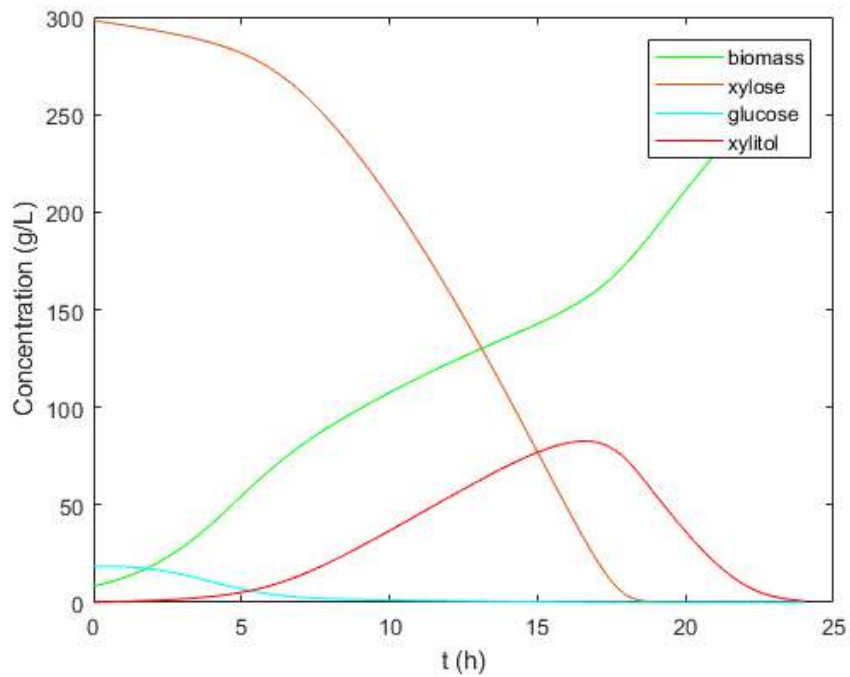


Figura 8. Perfil del comportamiento del proceso en un reactor semi batch obtenido mediante algoritmo genético

CONCLUSIONES

1. Para un reactor batch la concentración máxima de xilitol se encontró aplicando la técnica del algoritmo genético con un valor de 40.532 g/L en un tiempo de operación de 39.989 horas.
2. Para un reactor semi – batch teniendo en cuenta que se trabaja con una fracción másica (libre de biomasa) igual o superior a 0.99 la mayor concentración de xilitol se encontró con la técnica de escaneo exhaustivo con un valor de 53.04 g/L en un tiempo de operación de 24 horas. Esto sin la necesidad de alimentar xilosa tomando en cuenta únicamente el flujo de alimentación de glucosa y un volumen inicial de 330.6 L.
3. Trabajando con un reactor semi - batch si lo que se desea es reducir el tiempo de operación se recomienda tener un flujo de alimentación de xilosa mínimo de 0.1161 L/h para reducir el tiempo de operación a 19.5082 horas obteniendo una concentración de xilitol de 45.2723 g/L reduciendo considerablemente el volumen inicial requerido a 55.0267 L.
4. Con la técnica de escaneo exhaustivo y con la técnica del algoritmo genético se obtienen resultados similares que varían por decimales. Así que, si se desean resultados exactos, se recomienda utilizar la técnica del escaneo exhaustivo teniendo en consideración que requiere de un mayor tiempo de cómputo. Ahora bien, si se busca sólo un aproximado al valor óptimo, se recomienda utilizar la técnica del algoritmo genético ya que es más versátil y reduce significativamente el tiempo de cómputo.
5. Para la optimización del proceso de fermentación de xilitol es mejor utilizar un biorreactor de tanque agitado semi - batch ya que se logran mejores concentraciones de xilitol en un tiempo menor. Se logra reducir el tiempo de operación de 40 horas a 20 horas aproximadamente aumentando la concentración de xilitol de 40.532 g/L a 45.2723 g/L. Aunado a ello, se elimina una etapa subsecuente del proceso, que es la separación del producto de los sustratos.

Referencias

- [1] Higiene dental, «Higiene dental,» 2019. [En línea]. Available: <https://higiene.dental/higiene-bucal/productos-con-xilitol>.
- [2] Zacharis, «Sweeteners and sugar alternatives in Food Technology,» de *Xylitol*, Wiley Blachwell, 2012, pp. 347-382.
- [3] E. Acosta y M. Giuliatti, «Producción de xilitol en fermentador de 15 litros,» *ICIDCA*, vol. XXXIX, nº 3, pp. 45-51, 2005.
- [4] W. Tochampa, S. Sirisaneeyakul, W. Vanichsiratana, P. Srinophakun, H. Bakker y Y. Chriti, «A model of xylitol production by the yeast *Candida mogii*,» de *Bioprocess Biosyst Eng* 28, 2005, pp. 175-183.
- [5] Ingeniería Bioquímica, «Biorreactores,» 21 noviembre 2013. [En línea]. Available: <http://biofermt.blogspot.com/2013/11/biorreactor-de-un-tanque-agitado.html?m=1>. [Último acceso: julio 2019].
- [6] W. Tochampa, S. Sirisaneeyakul, W. Vanichsiratana, P. Srinophakun, H. H. C. Bakker, S. Wannawilai, Y. Chisti y W. Tochampa, «Optimal Control of Feeding in Fed-Batch Production of Xylitol,» *Industrial & Engineering Chemical Research*, vol. 54, nº 7, pp. 1992-2000, 2015.
- [7] Amplia sonrisa, «Amplia sonrisa,» 13 04 2016. [En línea]. Available: <https://www.montevideo.com.uy/Mujer/Seis-principales-beneficios-del-xilitol-uc305120>.
- [8] A. Aligia, «Inteligencia Artificial I - Algoritmos Genéticos utilizando MatLab,» [En línea]. Available: http://fing.uncu.edu.ar/catedras/inteligencia-artificial-i/Aligia%20%20AlgoritmosGeneticos_MLToolbox.pdf.