Universidad Tecnológica Nacional
Facultad Regional Buenos Aires

PROGRAMA ANALÍTICO

Departamento: Ingeniería Química

Carrera: Ingeniería Química

Nombre de la actividad curricular: Reactores Biológicos

Área: Ingeniería Química

Bloque: Tecnologías Aplicadas

Nivel: V

Tipo: Electiva

Modalidad: Cuatrimestral

Carga Horaria total: H. Reloj: 60 H. Cátedra: 80

Carga horaria semanal: H. Reloj: 4 H. Cátedra: 5

FUNDAMENTACIÓN

El reactor biológico es el corazón de cualquier proceso de fermentación o conversión enzimática. El diseño de biorreactores es una tarea compleja, basada en principios científicos y de ingeniería, además de la aplicación de variadas reglas empíricas. Las decisiones tomadas en el diseño de un biorreactor tienen un efecto considerable sobre el rendimiento global de los bioprocesos.
La presente actividad curricular aspira a profundizar en los aspectos relacionados con el diseño y la operación de distintos tipos de reactores biológicos. Para ello, se estudiarán aspectos relacionados a la configuración, tamaño y modos de operación de un biorreactor, como así también las condiciones de los bioprocesos que se llevan a cabo dentro del mismo.
Los conocimientos de cinética de las reacciones bioquímicas son esenciales para comprender como funcionan los reactores biológicos, aunque también son necesarias otras aéreas de la ingeniería de los bioprocesos como los balances de materia y energía, el mezclado, la transferencia de materia y la transmisión de calor.
Estos conocimientos permitirán la conducción de procesos biotecnológicos utilizando diferentes agentes biológicos (enzimas, células microbianas, células animales y células vegetales), y manipulando diversos sistemas de cultivo.
La formación en biorreactores ha de permitir al estudiante la adquisición de las capacidades para aplicar sus conocimientos teóricos a escala de laboratorio, piloto y de producción industrial. De este modo se cubrirán las necesidades ahora existentes entre la formación a nivel bioquímico y la industria biotecnológica, la cual requiere de profesionales capaces de dominar los aspectos moleculares y celulares siendo a la vez capaces de diseñar biorreactores y procesos para el uso y la explotación de organismos, células o biomoléculas en la obtención de bienes y servicios.

OBJETIVOS

Los objetivos generales de esta asignatura se encuadran en un conjunto de habilidades y capacidades a alcanzar. Se busca:

- Profundizar los principios fundamentales para el análisis, diseño y operación de diferentes tipos de biorreactores.

- Evaluar la aplicación de los diferentes modos de operación de un biorreactor (batch, fed-batch, continuo) en diferentes procesos biotecnológicos.
- Profundizar los aspectos relacionados a la transferencia de oxígeno y al mezclado de los cultivos celulares en un biorreactor.
- Estudiar los efectos del estrés hidrodinámico generado por los biorreactores sobre los cultivos celulares.
- Conocer los criterios para realizar cambios de escala en biorreactores.
- Analizar diferentes configuraciones de biorreactores aplicados al cultivo de células microbianas, animales y vegetales.
- Adquirir criterios de selección para el diseño de procesos biotecnológicos llevados a cabo en biorreactores.

CONTENIDOS

Contenidos analíticos

Unidad Temática 1: CONFIGURACIÓN DE BIORREACTORES.
Biorreactores con agitación mecánica: Tanque agitado. Tipos de flujo y transmisión de calor en un tanque agitado. Biorreactores con agitación neumática: Columnas de burbujeo. Biorreactores de elevación por aire (air lift). Biorreactores para células inmovilizadas: Biorreactores de lecho fluidizado y lecho empaquetado. Biorreactores de membrana y de fibra hueca. Biorreactores de un solo uso (descartables): Biorreactores de agitación por ondas (*wave bioreactors*).

Unidad Temática 2: MODOS DE OPERACIÓN DE BIORREACTORES
Sistemas de cultivo discontinuo (batch), discontinuo alimentado (fed-batch) y continuo. Características y aplicaciones. Ventajas y desventajas. Medidas de performance de un bioproceso. Cultivos de alta densidad obtenidos por fed-batch. Ventajas y desventajas. Criterios de selección del sistema de cultivo. Casos de aplicación de sistemas de cultivo en procesos biotecnológicos: producción de bioetanol, antibióticos, bioinoculantes y proteínas recombinantes.

Unidad Temática 3: TRANSFERENCIA Y CONSUMO DE OXÍGENO EN BIORREACTORES
Transferencia de oxígeno en una interfase gas- líquido. Oferta de oxígeno (OTR – Oxigen transfer rate). Coeficiente de transferencia de oxígeno (k_La). Factores que afectan el valor de k_La. Demanda de oxígeno (OUR – Oxigen uptake rate). Estado de equilibrio (estacionario). Máxima concentración de biomasa posible. k_La crítico. Métodos de estimación del k_La: Métodos físicos y químicos. Efecto de OUR sobre OTR y k_La. Efecto de la hidrodinámica y configuración del biorreactor sobre OTR. Condiciones del proceso que tienen influencia sobre OTR. OUR en diferentes tipos celulares.

Unidad Temática 4: REOLOGÍA, MEZCLADO Y ESTRÉS HIDRODINÁMICO EN BIORREACTORES
Propiedades reológicas de los caldos de fermentación. Factores que afectan la viscosidad de un caldo de fermentación. Mezclado y mecanismos de mezclado: distribución, dispersión y difusión. Tiempo de mezclado. Potencia de mezclado. Potencia sin aireación y con aireación. Esfuerzo de corte (shear stress) y velocidad de deformación (shear rate). Tipos de flujo en un tanque agitado. Velocidad de la punta del agitador (*tip speed*). Determinación del estrés hidrodinámico. Daño celular y cuantificación. Teoría de Kolmogorov asociada al daño celular. Longitud característica de los *eddies* de microescala (characteristic eddy lenght of scale). Estrés hidrodinámico en diferentes sistemas biológicos.

Unidad Temática 5: CAMBIO DE ESCALA EN BIORREACTORES
Concepto de cambio de escala. Criterios de cambio de escala. Teoría de la similitud. Potencia por unidad de volumen constante (*P/V* constante). Coeficiente volumétrico de transferencia de oxígeno constante (k_La constante). Velocidad de agitación constante (*N* constante) y velocidad de la punta del agitador (*tip speed*) constante (v_i constante). Tiempo de mezclado constante.

Unidad Temática 6: MINI Y MICROBIORREACTORES
Técnicas de cultivo a pequeña escala. Ventajas y aplicaciones. Tipos de minibiorreactores. Biorreactores orbitales: frascos Erlenmeyers, tubos de ensayo y microplacas. Biorreactores agitados: minibiorreactores agitados y frascos *spinner*. Dispositivos especiales. Minibiorreactores para células animales.

Unidad Temática 7: CULTIVO DE TEJIDOS Y CÉLULAS VEGETALES EN BIORREACTORES
Producción de metabolitos secundarios en biorreactores. Estrategias para aumentar la producción de metabolitos secundarios. Viabilidad de un proceso para su escalado a nivel industrial. Cultivos in vitro de vegetales. Cultivos en suspensión. Características. Biorreactores para cultivos en suspensión. Patrones de formación de producto. Efectos de la densidad del inóculo y diseño del biorreactor. Influencia del tamaño del agregado sobre la acumulación del producto. Biorreactores para células inmovilizadas. Utilidad de los biorreactores descartables. Cultivo de órganos: raíces transformadas y tallos. Características. Biorreactores para raíces transformadas y tallos. Elicitación. Concepto. Agentes bióticos y abióticos. Estrategias para la liberación del producto al medio. Remoción del producto in situ. Sistemas líquido-líquido y sólido-líquido. Ejemplos de producción de metabolitos secundarios en biorreactores: shikonina, berberina, ginsenósidos, taxol, vincristina y vinblastina.

Unidad Temática 8: CULTIVO DE CÉLULAS ANIMALES EN BIORREACTORES
Cultivos celulares. Aplicaciones, ventajas y desventajas. Componentes de un cultivo celular. Tipos de cultivo y líneas celulares continuas. Soportes. Líquido: células en suspensión. Sólidos: células adheridas. Frascos estáticos, rollers y microcarriers. Fase gaseosa de un cultivo celular. Medio de cultivo. Cualidades y componentes. Método de subcultivo. Factores críticos biológicos y no biológicos.

Unidad Temática 9: CULTIVO EN SUSTRATO SÓLIDO
Definición. Tipos de cultivo en sustrato sólido. Características del sustrato. Ventajas, desventajas y aplicaciones. Producción de enzimas, productos secundarios y hongos comestibles. Estimación de la biomasa en sustrato sólido. Biorreactores para cultivos en sustrato sólido (mezcla y aireación forzada).

Unidad Temática 10: CULTIVO DE MICROALGAS EN BIORREACTORES. FOTOBIORREACTORES
Sistemas de cultivo abierto: Tipo carrusel y *raceway ponds*. Sistemas de cultivo cerrado: Fotobiorreactores tubulares. Fotobiorreactores de placas planas. Fotobiorreactores air-lift y columnas de burbujeo. Consideraciones para el cultivo de microalgas: Captura, distribución y utilización de la energía luminosa. Balance e intercambio de gases (CO_2/O_2). Mezclado, temperatura, pH y esterilidad (control de especies). Aplicaciones de fotobiorreactores.

DISTRIBUCIÓN DE CARGA HORARIA ENTRE ACTIVIDADES TEÓRICAS Y PRÁCTICAS

Tipo de actividad	**Carga horaria total en hs. reloj**	**Carga horaria total en hs. cátedra**
Teórica	41	55
Formación Práctica	19	25
Tipo de actividad	**Carga horaria total en hs. reloj**	**Carga horaria total en hs. cátedra**
Formación experimental	15	20
Resolución de problemas	4	5
Proyectos y diseño	0	0
Práctica supervisada	0	0

ESTRATEGIAS METODOLÓGICAS

a) Modalidades de enseñanza empleadas según tipo de actividad (teórica-práctica)
El desarrollo del dictado de las unidades temáticas se realiza mediante el dictado de clases teórico-prácticas, de asistencia obligatoria. Las unidades temáticas netamente descriptivas comprenden presentaciones de diapositivas en Power Point o software similar y un cuestionario a ser discutido en clase; mientras que para las unidades temáticas que comprenden diseño y cálculo, se realizan además guías de problemas también en clase, para poder verificar de este modo la correcta comprensión del tema abordado.
Se pretende la implementación de **casos de estudio** donde el alumno aplique los contenidos vistos durante la asignatura en ejemplos de procesos biotecnológicos conocidos: producción de bioetanol, antibióticos, bioinoculantes y proteínas recombinantes.
Además, se incluyen seminarios de exposición de los estudiantes sobre trabajos publicados en revistas científicas internacionales. Esto capacitará al alumno en el análisis e interpretación de resultados publicados previamente sobre diversos procesos biotecnológicos. Además, fomentará un espíritu crítico en relación a las actividades y experimentos propuestos por otros autores.
Se planificará la realización de una visita a alguna industria de índole biotecnológico donde el alumno pueda visualizar distintos tipos de biorreactores como parte de una planta de producción.

Formación Práctica
Se prevé la organización de actividades prácticas de laboratorio a realizarse en instalaciones de la UTN-FRBA. Estos trabajos prácticos de laboratorio tienen como objetivo introducir al alumno en el armado, manejo y puesta en funcionamiento de un biorreactor a escala de laboratorio. Además, aprenderá a controlar, monitorear y determinar parámetros inherentes a un bioproceso.
Los trabajos prácticos previstos son:
Ensamblado, preparación y esterilización de un biorreactor de tanque agitado.
Cinética de crecimiento microbiano en un biorreactor de tanque agitado operando en discontinuo.
Los estudiantes se encargarán de recolectar los datos de las actividades experimentales, realizar el análisis e interpretación de los resultados obtenidos y presentar el informe correspondiente.

b) Recursos didácticos para el desarrollo de las distintas actividades (guías, esquemas, lecturas previas, computadoras, software, otros)

Elementos de tecnología educativa: A los elementos tradicionales se agrega el empleo de una notebook combinada con un cañón proyector, lo que agiliza el desarrollo de la explicación, optimizando de este modo el tiempo disponible.

EVALUACIÓN
Modalidad (tipo, cantidad, instrumentos)

El alumno será evaluado durante tres instancias, según se describe a continuación:
Seminarios y estudio de casos: se pretende que el alumno sea capaz de analizar, interpretar y exponer los resultados de publicaciones científicas internacionales relacionadas a diferentes procesos biotecnológicos.
Trabajos Prácticos: el alumno deberá demostrar capacidades para llevar adelante una actividad experimental en forma segura, recolectar los resultados y presentar un informe apropiado.
Examen Parcial: el alumno deberá aprobar un examen escrito que reúne conceptos teóricos, como así también la resolución de problemas de los temas abordados en clase.

El método de evaluación se informará en la presentación de la asignatura.

Requisitos de regularidad
Aprobar las instancias de examen parcial (con calificación igual o superior a 6 (seis) puntos), los trabajos prácticos de laboratorio y el seminario, además de contar con el porcentaje de asistencia requerido por la reglamentación vigente. En estas condiciones el alumno firma la asignatura.

Requisitos de aprobación
La evaluación final, requisito para la aprobación de la asignatura (cuando el estudiante no ha alcanzado la promoción directa), está dirigida al análisis conceptual de los contenidos y a su interrelación. Constará de un examen escrito en el cual se priorizará la integración de los temas.

Requisitos de promoción
Los criterios para la Promoción Directa están establecidos en la Ordenanza de Consejo Superior 1549 y la Resolución de Consejo Directivo 276/17 del Consejo Directivo de la Facultad Regional Buenos Aires.
En este contexto, la asignatura Reactores Biológicos fija un examen evaluador integrador cuya calificación alcance un valor de 8 (ocho) o más puntos. Además, será necesario aprobar las demás instancias de evaluación (seminarios y trabajos prácticos), y contar con el porcentaje de asistencia requerido por la reglamentación vigente.
Se puede alcanzar la promoción recuperando sólo el parcial en su primera instancia.
Si el alumno no alcanza el puntaje necesario para promocionar, pero aprueba las evaluaciones firma la asignatura.

ARTICULACIÓN HORIZONTAL Y VERTICAL CON OTRAS MATERIAS

La asignatura Reactores Biológicos se articula en forma horizontal con aquellas asignaturas del mismo nivel formativo relacionadas a la utilización de biorreactores en diferentes procesos, como Biotecnología Ambiental. Su articulación vertical tiene en cuenta aquellos conocimientos previamente adquiridos, permitiendo una continuidad de formación hacia un nivel de posgrado, como los abordados en las asignaturas Biotecnología, Ingeniería de las Reacciones Químicas y Fenómenos de Transporte.

CRONOGRAMA ESTIMADO DE CLASES

Unidad Temática	Duración en h cátedra
1	5
2	9
3	9
4	5
5	5
6	5
7	10
8	10
9	7
10	15

BIBLIOGRAFÍA OBLIGATORIA

- Asenjo, J. A., & Merchuk, J. C. (Eds.). (1994). *Bioreactor sistem design*. Marcel Dekker Inc.
- Clark, D. P., & Pazdernik, N. J. (2015). *Biotechnology.* Elsevier Inc.
- Doran, P. (2012). *Bioprocess engineering principles*. Academic Press.
- Mignone, C., Yantorno, O. y Ertola Birabén, R. C. (1994). *Microbiología industrial*. Organización de Estados Americanos.
- Pirt, S. J. (1975). *Principles of microbe and cell cultivation.* Blackwell Scientific Publications.

BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA

- Blanch, H., & Clark, D. (1997). *Biochemical engineering.* Marcel Dekker Inc.
- Moo-Young, M. (Ed.) (2011). *Comprehensive biotechnology*. Elsevier.
- Najafpour, G. D. (2007). *Biochemical engineering and biotechnology*. Elsevier.
- Renneberg, R. (2008). *Biotecnología para principiantes.* Editorial Reverté.
- Sandler, S. I. (2006). *Chemical, biochemical, and engineering thermodynamics*. John Wiley & Sons.
- Sreekrishna, V. (1985). *Comprehensive biotechnology*. (Vol. 1). Pergamon.
- Wang, D. I. C., Cooney, C. L., Demain, A. L., Dunnill, P., Humphrey, A. E. , & Lilly, M. D. (1979). Fermentation and enzyme technology. John Wiley & Sons.