



PROGRAMA ANALÍTICO DE ASIGNATURA

DEPARTAMENTO: Ingeniería Química

CARRERA: Ingeniería Química

NOMBRE DE LA ACTIVIDAD CURRICULAR: APLICACIONES BIOTECNOLÓGICA DE BIORREACTORES

Año Académico: 2023

Área: Especialidad

Bloque: Tecnologías Aplicadas

Nivel: 5°

Tipo: Electiva

Modalidad: Cuatrimestral

Cargas horarias totales:

<i>Horas reloj</i>	<i>Horas cátedra</i>	<i>Horas cátedra semanales</i>
60	80	5

FUNDAMENTACIÓN

El biorreactor es el corazón de cualquier proceso de fermentación o conversión enzimática. El diseño de biorreactores es una labor compleja, que debe contemplar tanto la configuración y el tamaño, como el modo de operación de los mismos, las condiciones en las que se llevan a cabo los cultivos y la aplicación o sistema biológico a cultivar. En relación a esta última característica, el diseño debe considerar tanto aspectos ingenieriles como biológicos, ya que la productividad de los productos generados es consecuencia del buen desempeño de los sistemas celulares que se encuentran dentro de un biorreactor. Es aquí donde, los aspectos biológicos, fisiológicos y bioquímicos toman relevancia y se relacionan de manera directa a las condiciones impuestas por el biorreactor, como el mezclado, la transferencia de materia y la transmisión de calor. Por lo tanto, las decisiones tomadas en el diseño de un biorreactor relacionadas a su aplicación, tienen un efecto considerable sobre el rendimiento global de los bioprocesos.

En este sentido, la presente actividad curricular aspira al entendimiento de las diferentes aplicaciones biotecnológicas de los biorreactores haciendo uso de diferentes



agentes biológicos (células microbianas, células animales y células vegetales), y manipulando diversos sistemas de cultivo.

Por otra parte, se pretende la adquisición de distintas herramientas biotecnológicas que contribuyan al mejoramiento y optimización de los bioprocesos, como la inmovilización de células y la expresión de proteínas recombinantes en microorganismos y organismos superiores.

Estos conocimientos han de permitir al estudiante la adquisición de las capacidades para la conducción de procesos biotecnológicos utilizando diferentes sistemas celulares y priorizando su naturaleza biológica.

De este modo se cubrirán las necesidades ahora existentes entre la formación a nivel ingenieril y bioquímico aplicadas a la industria biotecnológica, la cual requiere de profesionales capaces de atender a los aspectos moleculares y celulares siendo a la vez capaces de diseñar procesos para la obtención de bienes y servicios.

COMPETENCIAS DE EGRESO ESPECÍFICAS A LAS QUE CONTRIBUYE:

Competencia	Competencias de Actividades reservadas			Competencias de Alcances
	Baja	Media	Alta	
CE1 (COMPETENCIA ESPECÍFICA 1) Identificar, formular y resolver problemas relacionados a productos, procesos, sistemas, instalaciones y elementos complementarios correspondientes a la modificación física, energética, fisicoquímica, química o biotecnológica de la materia y al control y transformación de emisiones energéticas, de efluentes líquidos, de residuos sólidos y de emisiones gaseosas incorporando estrategias de abordaje, utilizando diseños experimentales cuando sean pertinentes, interpretando físicamente los mismos, definiendo el modelo más adecuado y empleando métodos apropiados para establecer relaciones y síntesis.			X	
CE2 (COMPETENCIA ESPECÍFICA 2) Diseñar, calcular y proyectar productos, procesos, sistemas, instalaciones y elementos complementarios correspondientes a la modificación física, energética, fisicoquímica, química o biotecnológica de la materia y al control y transformación de emisiones energéticas, de efluentes líquidos, de residuos sólidos y de emisiones gaseosas aplicando estrategias conceptuales y metodológicas asociadas a los principios de cálculo, diseño y simulación para valorar y optimizar, con ética, sentido		X		



crítico e innovador, responsabilidad profesional y compromiso social.				
CE6 (COMPETENCIA ESPECÍFICA 6) Optimizar procesos, sistemas, instalaciones y elementos complementarios correspondientes a la modificación física, energética, fisicoquímica, química o biotecnológica de la materia y al control y transformación de emisiones energéticas, de efluentes líquidos, de residuos sólidos y de emisiones gaseosas aplicando estrategias conceptuales y metodológicas asociadas a los principios de cálculo, diseño y simulaciones, aplicando el modelo más adecuado, con ética, sentido crítico e innovador, responsabilidad profesional y compromiso social y ambiental.				X

COMPETENCIAS DE EGRESO GENÉRICAS A LAS QUE CONTRIBUYE:

Competencia	Baja	Media	Alta
CT1 (COMPETENCIA GENÉRICA ► COMPETENCIA TECNOLÓGICA 1) Identificar, Formular y resolver problemas de Ingeniería.			X
CT2 (COMPETENCIA GENÉRICA ► COMPETENCIA TECNOLÓGICA 2) Concebir, diseñar y desarrollar proyectos de Ingeniería.		X	
CS6 (COMPETENCIA GENÉRICA ► COMPETENCIA SOCIAL, POLÍTICA Y APTITUDINAL 6) Desempeñarse de manera efectiva en equipos de trabajo.		X	
CS7 (COMPETENCIA GENÉRICA ► COMPETENCIA SOCIAL, POLÍTICA Y APTITUDINAL 7) Comunicarse con efectividad.			X

OBJETIVOS (APRENDIZAJE/LOGROS A ALCANZAR)

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

- Comprender los aspectos relacionados al estrés hidrodinámico generado sobre los cultivos celulares para la optimización de las condiciones de operación de un biorreactor.
- Analizar diferentes configuraciones de biorreactores para la optimización y aplicación en el cultivo de células microbianas, animales y vegetales.
- Conocer y comprender herramientas biotecnológicas aplicadas a la síntesis y optimización de productos obtenidos en biorreactores.
- Adquirir criterios de selección para el diseño de procesos biotecnológicos llevados a cabo en biorreactores.



CONTENIDOS

Contenidos mínimos

Bioprocesos. Estrés hidrodinámico en biorreactores. Biorreactores para la optimización de bioprocesos (mini y microbiorreactores). Biorreactores para cultivo de tejidos y células vegetales. Biorreactores para cultivo de células animales. Biorreactores para cultivo en sustrato sólido. Biorreactores para cultivo de microalgas. Fotobiorreactores. Inmovilización y biotransformaciones. Biorreactores para células inmovilizadas. Producción de proteínas recombinantes en microorganismos y organismos superiores.

Contenidos analíticos

Unidad Temática 1: INGENIERÍA DE LOS BIOPROCESOS

Concepto de bioproceso. Los bioprocesos en la biotecnología. Ejemplo de bioproceso. Upstream processing (USP) y downstream processing (DSP). Diseño y aplicación biotecnológica de los biorreactores. Los bioprocesos como reto interdisciplinar.

Unidad Temática 2: ESTRÉS HIDRODINÁMICO EN BIORREACTORES

Concepto de 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. Estimación de la longitud característica de los eddies de microescala (characteristic eddy length of scale). Estrés hidrodinámico en diferentes sistemas biológicos.

Unidad Temática 3: BIORREACTORES PARA CULTIVO DE CÉLULAS ANIMALES

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. Biorreactores y minibiorreactores para células animales. Frascos estáticos, rollers y microcarriers. Sistema de cultivo en perfusión. Fase



gaseosa de un cultivo celular. Medio de cultivo. Cualidades y componentes. Método de subcultivo. Equipamiento. Factores críticos biológicos y no biológicos.

Unidad Temática 4: BIORREACTORES PARA CULTIVO DE CÉLULAS VEGETALES

Producción de metabolitos secundarios de interés industrial. Estrategias para aumentar la producción de metabolitos secundarios. Viabilidad de un proceso para su escalado a nivel industrial. Cultivos in vitro de células vegetales. Fundamentos. Reguladores del crecimiento. Cultivos de callos y suspensiones celulares. Características y mantenimiento. Biorreactores para cultivos en suspensión. Estimación de la biomasa. 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. Ejemplos de producción de metabolitos secundarios en biorreactores: shikonina, taxol, vincristina y vinblastina. Casos de éxito: taxol y enzimas recombinantes.

Unidad Temática 5: BIORREACTORES PARA CULTIVO DE TEJIDOS VEGETALES

Cultivo de órganos: raíces transformadas. Características. Inicio y mantenimiento de raíces transformadas. Metabolitos secundarios producidos por raíces. Biorreactores para cultivo de raíces transformadas. Estimación de la biomasa en biorreactores. 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. Caso de éxito: ginseng.

Unidad Temática 6: BIORREACTORES PARA CULTIVO EN SUSTRATO SÓLIDO

Definición de cultivo en sustrato sólido. 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). Lecho empaquetado, tambor rotatorio y tambor agitado. Reactor tipo Koji.

Unidad Temática 7: BIORREACTORES PARA CULTIVO DE MICROALGAS. (FOTOBIORREACTORES)

Tipos de microalgas. Metabolismo de microalgas y aplicaciones. Consideraciones para el cultivo de microalgas: Captura, distribución y utilización de la energía luminosa.



Modelos cinéticos (cinético y dinámico). Suministro de CO₂. Balance e intercambio de gases (CO₂/O₂). Mezclado, temperatura, pH y esterilidad (control de especies). Sistemas de cultivo abierto: raceway ponds. Sistemas de cultivo cerrado: Fotobiorreactores tubulares. Fotobiorreactores de placas planas. Fotobiorreactores air-lift y columnas de burbujeo.

Unidad Temática 8: BIORREACTORES PARA LA OPTIMIZACIÓN DE BIOPROCESOS (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. Nuevos desarrollos en minibiorreactores.

Unidad Temática 9: INMOVILIZACIÓN Y BIOTRANSFORMACIONES

Concepto de biotransformación. Características. Biotransformaciones industriales. Agentes de biotransformación (células y enzimas). Consideraciones para una biotransformación exitosa. Concepto de inmovilización. Ventajas y desventajas. Métodos de inmovilización. Adsorción. Enlaces covalentes. Enlaces cruzados y autoinmovilización. Inclusión. Retención en membranas.

Unidad Temática 10: BIORREACTORES PARA CÉLULAS INMOVILIZADAS

Configuraciones y características de diseño. Biorreactores de tanque agitado. Biorreactores de Lecho. Lecho empaquetado. Lecho fluidizado. Lecho de goteo. Biorreactores con agitación neumática. Biorreactores de membrana.

Unidad Temática 11: PRODUCCIÓN DE PROTEÍNAS RECOMBINANTES EN MICROORGANISMOS Y ORGANISMOS SUPERIORES

Tecnología del ADN recombinante. Producción de enzimas. Sistemas de expresión de proteínas recombinantes. Bacterias gram positivas y negativas. Levaduras



y hongos filamentosos. Células de insecto y células de mamífero. Animales transgénicos y plantas transgénicas.

DISTRIBUCIÓN DE CARGA HORARIA ENTRE ACTIVIDADES TEÓRICAS Y PRÁCTICAS

Modalidad organizativa de las clases	Horas Reloj totales presenciales	Horas reloj virtuales totales	Horas totales
Teórica	42	2	44
Formación práctica	13	3	16

Tipo de prácticas	Horas Reloj totales presenciales	Horas reloj totales virtuales	Lugar donde se desarrolla la práctica
Formación experimental	4	0	Laboratorio de Procesos Biotecnológicos (UTN-FRBA)
Problemas abiertos de Ingeniería (ABP)		0	-
Proyecto y diseño	0	0	-
Visita a industria de índole biotecnológico	4	0	Ámbito externo: Empresa Mabxience
Estudio de casos	5	3	-
Práctica supervisada	0	0	-
Total de horas	13	3	16

ESTRATEGIAS DE ENSEÑANZA Y ACTIVIDADES DE APRENDIZAJE

La presente actividad curricular cuenta con una planificación en modalidad mixta o híbrida, que comprende un 75% de cursado virtual y un 25% de cursado presencial.

El cursado virtual se desarrollará mediante actividades sincrónicas de carácter expositivo y dialogado realizadas a través de plataformas de videoconferencias (Google Meet o Zoom), las cuales se utilizarán para el dictado de las unidades temáticas descriptivas, aplicadas y de análisis (contribución competencias CT1, CT2, CE1, CE2 y CE6). Se requerirá de un informe de asistencia de los estudiantes mediante utilización de extensiones aplicadas a Zoom o Meet.



Además, como parte de las actividades asincrónicas, se incluye el análisis grupal (contribución competencia CS6), de un trabajo publicado en una revista científica internacional (estudio de casos), lo que permitirá capacitar a los alumnos en el reconocimiento e identificación de objetivos, y en el análisis e interpretación de resultados y conclusiones publicadas previamente sobre diversos procesos biotecnológicos. Además, fomentará el debate y el espíritu crítico en relación a las actividades y experimentos propuestos por otros autores (contribución competencias CT1, CT2, CE1, CE2 y CE6). Esta actividad incluirá una exposición final presencial a modo de seminario (contribución competencia CS7).

Se promoverá el uso del Aula Virtual de la asignatura para la entrega de material de estudio, desarrollo de tareas y cuestionarios, y para la comunicación entre los estudiantes y el docente.

Por otra parte, dentro de las actividades presenciales pautadas se encuentra un trabajo práctico de laboratorio, un examen integrador de contenidos, una visita a una industria biotecnológica y la exposición final de un seminario.

Formación Práctica

Se prevé la organización de una actividad práctica de laboratorio presencial a realizarse en el Laboratorio de Procesos Biotecnológicos de la UTN-FRBA. Este trabajo práctico de laboratorio tiene como objetivo introducir al alumno en el funcionamiento de un biorreactor a escala de laboratorio, estimando parámetros relacionados con la producción de biomasa, rendimientos y formación de productos (contribución competencias CT1, CT2, CE1, CE2 y CE6).

El trabajo práctico de laboratorio previsto es:

- Producción de biomasa de *Saccharomyces cerevisiae* en un biorreactor de tanque agitado operando en modo discontinuo.

Los estudiantes deberán recolectar los datos de las actividades experimentales, realizar el análisis e interpretación de los resultados obtenidos y presentar el informe correspondiente de manera grupal (contribución competencias CS6 y CS7).



Asimismo, se planificará la realización de una visita a alguna industria de índole biotecnológico donde el alumno podrá visualizar e identificar en una planta de producción distintos tipos de biorreactores aplicados en el contexto de un bioproceso con un sistema celular específico (contribución competencias CT1 y CE1). Dicha visita será no obligatoria, acompañada por el docente a cargo, y podrá estar sujeta a modificaciones ajenas a la organización de la asignatura.

MODALIDAD DE EVALUACIÓN

El alumno será evaluado durante tres instancias, según se describe a continuación:

Exposición de Seminarios: se pretende que el alumno sea capaz de analizar, interpretar y exponer de manera presencial los resultados de publicaciones científicas internacionales relacionadas a diferentes procesos biotecnológicos.

Trabajo Práctico: el alumno deberá demostrar capacidades para llevar adelante una actividad experimental presencial en forma segura, recolectar los resultados y presentar un informe apropiado.

Examen Parcial Integrador: el alumno deberá aprobar un examen presencial escrito que reúne de manera integral los conceptos teóricos 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), el trabajo práctico 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 directa (Promoción)

Los criterios para la Promoción Directa están establecidos en el Reglamento de Estudios vigente de la Universidad Tecnológica Nacional.

En ese sentido, para aspirar a la promoción, esta asignatura propone un examen evaluador integrador cuya calificación alcance un valor de 8 (ocho) o más puntos.



Además, será necesario aprobar las demás instancias de evaluación (seminario y trabajo práctico), 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, regulariza 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 en el cual se priorizará la integración de los temas.

En todos los casos, la accesibilidad a los resultados de las evaluaciones, como complemento del proceso de enseñanza y de aprendizaje, está garantizado por las normativas institucionales vigentes.

ARTICULACIÓN HORIZONTAL Y VERTICAL CON OTRAS MATERIAS

La asignatura Aplicaciones Biotecnológicas de Biorreactores, se articula en forma horizontal con aquellas asignaturas electivas del mismo nivel formativo relacionadas a la utilización de biorreactores en diferentes procesos, como Biotecnología Ambiental, Bioprocesos en la Industria y Procesos Biotecnológicos. 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 Microbiología y Química Biológica, Ingeniería de las Reacciones Químicas y Fenómenos de Transporte.

CRONOGRAMA ESTIMADO DE CLASES

Nota: Las horas consignadas como “virtual-sincrónicas” son computadas como horas presenciales, conforme el documento CONEAU sobre consideraciones sobre las estrategias de hibridación IF-2021-123533751-APN-CONEAU#ME, la resolución del CIN 1716/22 sobre la reconfiguración de las opciones pedagógicas presencial y a distancia, y la resolución del Consejo superior 87/22 sobre el desarrollo de actividades académicas presenciales.



Clase	Tema	Actividad	Modalidad de dictado (presencial/virtual)	Hs Cátedra
1	Ingeniería de los Bioprocesos	Teoría	<i>Virtual Sincrónica</i>	5
2	Estrés hidrodinámico en biorreactores	Teoría	<i>Virtual Sincrónica</i>	3
		Práctica	<i>Virtual Asincrónica</i>	2
3	Biorreactores para cultivo de células animales	Teoría	<i>Virtual Sincrónica</i>	5
4	Biorreactores para cultivo de células vegetales	Teoría	<i>Virtual Sincrónica</i>	5
5	Biorreactores para cultivo de tejidos vegetales	Teoría	<i>Virtual Sincrónica</i>	5
6	Biorreactores para cultivo en sustrato sólido	Teoría	<i>Virtual Sincrónica</i>	5
7	Biorreactores para cultivo de microalgas (fotobiorreactores)	Teoría	<i>Virtual Sincrónica</i>	5
8	Biorreactores para la optimización de bioprocesos (mini y microbiorreactores)	Teoría	<i>Virtual Sincrónica</i>	5



9	Inmovilización y biotransformaciones	Teoría	<i>Virtual Sincrónica</i>	5
10	Trabajo Práctico de Laboratorio	Práctica	<i>Presencial</i>	5
11	Seminarios: Publicaciones Científicas Internacionales	Teórico-Práctico	<i>Virtual Asincrónica</i>	5
12	Biorreactores para células inmovilizadas	Teoría	<i>Virtual Sincrónica</i>	5
13	Producción de proteínas recombinantes en microorganismos y organismos superiores	Teoría	<i>Virtual Sincrónica</i>	5
14	Examen Integrador de Contenidos	Parcial	<i>Presencial</i>	5
15	Visita a Industria	Práctica	<i>Presencial</i>	5
16	Exposición Final de Seminarios	Teórico-Práctico	<i>Presencial</i>	5



*Universidad Tecnológica Nacional
Facultad Regional Buenos Aires*

BIBLIOGRAFÍA OBLIGATORIA

- Doran, P. (2013) *Bioprocess Engineering Principles*. Second Edition. Academic Press.
- Moo-Young, M. (2019) *Comprehensive Biotechnology*. 3rd Edition. Pergamon.
- Liu, S. (2020) *Bioprocess Engineering*. 3rd Edition. Elsevier.
- Értola, R.; Yantorno, O. & Mignone, C. (1994) *Microbiología Industrial*. OEA.
- Asenjo, J. & Merchuk, J. (1994) *Bioreactor Sistem Design*. Marcel Dekker Inc.
- Clark, D. P. & Pazdernik, N. J. (2012). *Biotechnology*. Elsevier.
- Trujillo-Roldán, M. & Valdez-Cruz, N. (2006) El estrés hidrodinámico: Muerte y daño celular en cultivos agitados. *Rev Latinoam Microbiol* 48 (3-4): 269-280.

BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA

- Najafpour, G. (2007) *Biochemical Engineering and Biotechnology*. Elsevier.
- Sandler, S. I. & Wiley, J. (2006) *Chemical, Biochemical, and Engineering Thermodynamics*. 4th Edition, Wiley.
- Wang, D.; Cooney, C.; Demain, A.; Dunnill, P.; Humphrey, A.; Lilly, M.; Willey, J. & Sons (1979) *Fermentation and Enzyme Technology*. Wiley.
- Blanch, H. & Clark, D. (1997) *Biochemical Engineering*. Marcel Dekker Inc.
- Renneberg, R. (2008) *Biología para principiantes*. Reverté.