

## BIORREACTORES

### Breve descripción de la asignatura incluyendo las prácticas

El principal objetivo de la asignatura es presentar los principios de la Ingeniería de Bioprocesos, en los cuales los Biorreactores son unidades esenciales, de modo que sean accesibles a Titulados/as en Biología, Biotecnología, Química, Bioquímica, Ingeniería Química, Farmacia, Veterinaria y otras titulaciones propias del Área de Ciencias de la Vida. La asignatura es bastante descriptiva y aplicada, con un uso muy reducido de expresiones matemáticas, todas ellas muy asequibles dentro del nivel formativo previo de los alumnos; muchas de las conclusiones importantes sobre un bioproceso, y el análisis crítico del mismo, a veces se explican mejor sobre la base de sencillas relaciones matemáticas fenomenológicas. El programa se ha estructurado en seis temas. En el primero se explican las diferentes áreas de trabajo a contemplar en el desarrollo de un bioproceso; desde la selección adecuada de la factoría celular o el biocatalizador hasta la recuperación y purificación del/los productos de interés. Se hace un análisis de los principios que rigen el diseño y funcionamiento de un biorreactor y se analizan las ventajas e inconvenientes de los diferentes modos de operación con los mismos. Los dos temas siguientes están dedicados a la descripción de biorreactores menos convencionales, pero que son los que se utilizan para aplicaciones más específicas en biotecnología, y a los modos de control convencionales y avanzados en la operación de los mismos. En el tema 4 se estudian las principales operaciones que se suelen emplear para el cosechado de la biomasa que se genera en el biorreactor, y para la recuperación, fraccionamiento y purificación del/los productos de interés. A continuación, en el Tema 5, se estudian las diferentes metodologías para la agitación, mezcla de los cultivos, aireación y transferencia de CO<sub>2</sub> y eliminación de O<sub>2</sub> (en los cultivos autotróficos), o aporte O<sub>2</sub> y eliminación del CO<sub>2</sub> generado (en los cultivos heterotróficos), así como las operaciones y procedimientos habituales de esterilización y de limpieza del biorreactor. Finalmente, con el Tema 6 se ilustra al alumno de una manera sencilla como se realiza el escalado de biorreactores convencionales. En cada tema se hacen ejercicios numéricos de aplicación de cada uno de los conceptos, de forma que se cuantifiquen los mismos. Se han elegido ejemplos claros y sencillos de forma que con los principios y operaciones que se describen en cada tema se aprecie, sin ambigüedad, la utilidad de los mismos dentro de la Biotecnología Industrial y el desarrollo de Bioprocesos.

### Conocimiento previo necesario

Un bioproceso requiere principalmente de: (a) disponer del adecuado biocatalizador o factoría celular; (b) seleccionar, diseñar y operar adecuadamente el biorreactor para llevar a cabo la transformación deseada (generación de biomasa, de producto, o eliminación de algún/os nutriente/s; (c) cosechar, recuperar y purificar el/ los productos; y (d) recircular los nutrientes no consumidos, y tratar adecuadamente los residuos producidos. Por tanto los antecedentes científicos se encuentran en la biología, la química, la bioquímica e ingeniería química y conocimientos impartidos en las titulaciones citadas anteriormente. En consecuencia, los alumnos y alumnas no tendrán dificultades en el seguimiento, comprensión, asimilación y participación activa en los contenidos de esta asignatura.

## Programa actualizado de la asignatura, profesorado y resultados esperables

### TEORÍA Y PRACTICAS

Tema 1- Aspectos básicos del diseño de biorreactores. (5h). Seminario práctico Tema 1 (2h).  
(*E.Molina-Grima*)

Tema 2.- Biorreactores no convencionales: fotobiorreactores (3h). (*F.G. Ación*)

Tema 3- Técnicas de control de biorreactores (2h).Seminario práctico Temas 2-3 (2h). (*F.G Ación*)

Tema 4- Procesado de la biomasa (cosechado, recuperación y purificación de metabolitos). (5h). Seminario Práctico Tema 4. (2h). (*J.M. Fernández-Sevilla*)

Tema 5- Agitación, aireación y esterilización. (3h). (*F.García Camacho*)

Tema 6.- Escalado de biorreactores. (2h).Seminario Práctico temas 5-6 (2h). (*F.García Camacho*)

Resultados esperables: El alumno conseguirá un conocimiento general y una comprensión de los procesos bioquímicos, moleculares, celulares y fisiológicos de los organismos útiles en biotecnología que se pueden llevar a cabo en biorreactores para su aprovechamiento industrial. Visión general sobre diseño de sistemas para la producción o modificación de productos de interés biotecnológico a nivel industrial. Conceptos básicos sobre el diseño y operación de biorreactores clásicos, forma de operación de los mismos, suministro de medio de cultivo, velocidad de dilución, velocidad específica de crecimiento y su relación con el volumen de biorreactor. Calculo de las necesidades de agitación, el intercambio de gases y la importancia de la correcta esterilización de equipo, medio de cultivo y corriente de aireación.

El alumno adquirirá conocimientos sobre los principios de funcionamiento de biorreactores no convencionales entendiendo como tales los destinados al cultivo de microorganismos no necesariamente heterotróficos, con especial énfasis en los biorreactores destinados al cultivo de microorganismos fotoautotróficos, denominados fotobiorreactores.

El alumno adquirirá conocimientos sobre el concepto de escalado de biorreactores a nivel industrial, la importancia de la economía a nivel industrial y las técnicas de escalado más convencionales.

Se adquirirán conocimientos sobre la importancia de mantener las condiciones de operación como temperatura y pH como motivación para la necesidad de introducir sistemas de control. Se estudiarán los sensores más importantes, actuadores y los sistemas de control más habituales.

El alumno recibirá una visión general sobre los procesos de recuperación y estabilización de la biomasa que permiten separar a los microorganismos del caldo de cultivo. Se aprenderá la importancia de la disgregación celular y la solubilización de los productos de interés. Se suministrará una descripción de las operaciones de separación más habituales en bioprocesos y sobre el diseño de algunas especialmente relevantes como la extracción L-L, la centrifugación o la filtración

## Especialidad del profesorado

### Emilio Molina Grima (E.Molina-Grima)

Catedrático de Ingeniería Química desde 1993. Ha sido profesor visitante de las Universidades de Ben Gurion, Sde Boker, Israel y Waterloo, Ontario, Canada. Entre 1974 y 1990 su investigación estuvo relacionada con los fundamentos de la Ingeniería Química ( Transferencia de Materia con Reacción Química y Transmisión de Calor). A partir de entonces se centra en el área de la Biotecnología Industrial y Desarrollo de Bioprocesos con microalgas. Sus actividades de carácter científico y tecnológico cubren un espectro de bioprocesos y productos en diferentes estadios de desarrollo (investigación y explotación industrial) entre los que cabe citar: (1) **Microalgas marinas:** Desarrollo de fotobiorreactores, producción y purificación de ácidos grasos poliinsaturados, lípidos estructurados, carotenoides, ficobiliproteínas, compuestos marcados con isótopos estables, eliminación de CO<sub>2</sub> de los gases de escape, producción de biocombustibles y depuración de efluentes agroindustriales mediante microalgas. Tecnología enzimática para la purificación de ácidos grasos poliinsaturados y desarrollo de lípidos estructurados a partir de microalgas. Cultivo de dinoflagelados marinos para la producción de moléculas bioactivas. (2) Biotecnología de células animales: **producción y purificación de anticuerpos monoclonales** mediante hibridomas, y producción de **baculovirus** a partir de células de insecto. Es responsable del grupo de investigación de Biotecnología de Microalgas Marinas desde su creación en 1992. Grupo que ha recibido el premio de investigación 2007 de la Fundación Mediterránea por la transferencia de conocimiento a empresas de biotecnología (Consejo Social de la UAL). Ha dirigido 17 Tesis Doctorales, 19 proyectos de investigación a nivel regional, nacional y europeo y dirigido, o colaborado, en 15 proyectos con empresas nacionales y extranjeras. Es coautor de más de 200 artículos científicos, 19 capítulos de libros y de 13 patentes de invención. Entre sus méritos y distinciones destacan las siguientes: Miembro de la Ponencia de Ciencias de la Vida del Plan Andaluz de Investigación (1995-2005), del Instituto Andaluz de Biotecnología desde (1997-), del Comité Ejecutivo de la Sociedad Internacional de Ficología Aplicada (1999-2005 y 2011- ), del Comité Editorial del European Journal of Phycology (sección de Applied Phycology and Biotechnology ) y de SEBIOT. Premio de Investigación Científica y Técnica en 2003 (Excm. Diputación Provincial de Almería) y Premio del Grupo Especializado de Productos Naturales de la Real Sociedad Española de Química (Premio GEPRONAT 2012) a la Transferencia de Tecnología al Sector Industrial y a la Creación de ETB'S. Ha impartido conferencias en varias Universidades europeas, americanas y de Asia, y en diversos congresos internacionales; e invitado por la National Science Foundation (NSF) en 2009, Arlington ( VA) y por Exxon Mobile en 2010, Clinton (NJ) en relación con las posibilidades de la biotecnología de microalgas para la producción de biocombustibles. Ha participado en la elaboración del Libro Blanco de la NSF sobre " White Paper on Research Challenges in Energy Manufacturing from Algae (2009). Su índice de Hirsch es de 45 (Thomson Reuters Web of Science; 5838 citas en revistas científicas; 3391 en los últimos 5 años)

### Francisco García Camacho. (F. García Camacho)

Profesor Titular de la UAL desde 1995 hasta 2010. Catedrático de Ingeniería Química en la Universidad de Almería desde 2010 hasta la fecha. Su actividad investigadora se ha centrado

en el área de la Ingeniería Bioquímica y desarrollo de Bioprocesos, con interesantes contribuciones de carácter científico y tecnológico en las siguientes temáticas: (i) microalgas marinas para la producción y purificación de lípidos de interés (ej. ácidos grasos polinsaturados) o producción de biodiesel; (ii) cultivo in vitro de esponjas marinas para la producción de moléculas con actividad citotóxica; (iii) dinoflagelados marinos para la producción de toxinas y bioactivos de interés comercial; (iv) hibridomas para la producción de anticuerpos monoclonales; (v) producción de baculovirus, a partir de células de insecto, para su uso como bioinsecticidas. Ha sido coautor de más de cien trabajos de investigación publicados en revistas incluidas en el JCR del Science Citation Index (índice h de 30), 6 capítulos de libros en editoriales de reconocido prestigio internacional y de 3 patentes de invención. Ha dirigido 10 Tesis Doctorales y 7 proyectos competitivos de financiación pública nacionales. Ha participado en 6 proyectos a nivel regional y nacional, 3 europeos y colaborado en 7 contratos con empresas nacionales y extranjeras. En los últimos años el equipo de investigación que coordina ha conseguido importantes logros en el cultivo de dinoflagelados marinos mediante un trabajo intenso en la cuantificación de la sensibilidad a turbulencia desarrollada en fotobioreactores, mitigación de los daños provocado por ella y en el diseño de medios de cultivo específicos. Los estudios realizados han permitido mejorar sensiblemente el rendimiento de los cultivos y avanzar en las estrategias de escalado. El trabajo futuro del equipo investigador se centrará en el desarrollo y puesta a punto de protocolos y metodologías típicos de la ingeniería de bioprocesos que permitan (i) seleccionar de una forma sencilla y rápida aquellas especies sensibles que sean cultivables, (ii) determinar las condiciones óptimas de cultivo y diseño de reactor, (iii) desarrollo de nuevas formulaciones de medios de cultivo que maximice la productividad de sustancias de interés y (iv) prueba de concepto a escala semi-industrial. En relación con su capacidad formativa investigadora, desde 1993 ha sido coordinador de varios programas de doctorado en la Universidad de Almería estrechamente relacionados con su actividad científica: (i) "Ingeniería Bioquímica" (desde 1993/94 a 2000/01); (ii) "Ingeniería de Bioprocesos: fármacos, medioambiente y alimentación" (desde 2001/02 a 2003/05); (iii) "Ingeniería de Bioprocesos y Biotecnología Industrial" (desde 2005/06 hasta 2011). Ha promovido la creación del Programa de Doctorado "Biotecnología y Bioprocesos Industriales aplicados a la Agroalimentación y Medioambiente" de la UAL (mención de excelencia Ref. MEE2011-0197), siendo miembro de la Comisión Académica del mismo desde 2011 hasta la fecha. Coordinó el Máster Oficial "Biotecnología Industrial y Agroalimentaria" de la UAL, desde su implantación en 2010 hasta Diciembre de 2015.

Francisco Gabriel Ación Fernandez. (F.G. Ación)

Graduado por la Universidad de Granada en 1992, obtuvo el doctorado en la Universidad de Almería en 1996. Profesor titular en el Departamento de Ingeniería Química de la Universidad de Almería. Participa como profesor en estudios de Máster en las Universidades de Sevilla, Málaga y en la Universidad Internacional de Andalucía. Ha publicado 10 libros relacionados con las actividades de docencia, además de investigación docente. Posee tres sexenios aprobados entre los años 1993 y 2010. En este tiempo ha dirigido 30 proyectos de fin de carrera en el área de ingeniería química, 5 tesis de licenciatura y trabajos fin de master, y 5 tesis doctorales, estando pendiente de defender 3 tesis más en este año 2015. En este tiempo ha publicado más de 100 artículos, con un total de 3872 citas, de las cuales 2517 corresponden a los últimos

5 años, con un promedio de 547 citas por año. El porcentaje de publicaciones en el primer cuartil es superior al 60%, siendo el índice h del investigador de 35.

Sus líneas de investigación incluyen el tratamiento de residuos de biomasa y la biotecnología de microalgas. En este último campo ha participado en 10 proyectos europeos, además de 30 proyectos nacionales y contratos con empresas. Es miembro de la International Society for Applied Phycology y de la Latino American Society for Algal and Environmental Biotechnology. Es editor de las revistas Algal Research y RELABAA. Además es revisor de revistas internacionales. También colaboran con proyectos internacionales como DesertBioenergy en Chile (Presupuesto 8 M €) y el CONACYT en México (Presupuesto 3 M €) destinados a desarrollar procesos para la producción de biocombustibles a partir de microalgas en lugares especiales.

José María Fernández-Sevilla. (*J.M. Fernández-Sevilla*)

Doctorado en Noviembre de 1995 y Profesor Titular de Universidad del área de Ingeniería Química en la Universidad de Almería. Cuenta con 3 sexenios de investigación habiendo sido el último concedido en el periodo 2005-2010 y cuatro quinquenios docentes, el último concedido en septiembre de 2013. Ha dirigido 7 tesis doctorales, más de 30 proyectos fin de carrera, trabajos fin de grado y master. Ha publicado más de 80 artículos en revistas de alto índice de impacto, realizado 8 patentes, 5 capítulos de libros. Ha sido citado 2311 veces en 1654 documentos publicados en Journals indexados y actualmente posee un índice h de 29. Ha sido IP de cuatro contratos de investigación con empresas. Ha participado en 15 proyectos competitivos de financiación pública nacionales y ha sido IP en cuatro incluyendo uno coordinado del que ha sido coordinador. Ha participado en 4 Proyectos Europeos. Su actividad investigadora se ha centrado en el cultivo de microalgas, y especialmente en el análisis de fotobiorreactores y en la valorización de la biomasa microalgal obtenida, además del cultivo de microhongos filamentosos para la producción de fármacos.

La investigación desarrollada en los proyectos más recientes ha tratado sobre cinética del crecimiento de microalgas, análisis y diseño de fotobiorreactores y especialmente optimización del régimen de luz, obtención de productos de alto valor a partir de microalgas (especialmente luteína), valorización integral de microalgas como fertilizante y biodiesel y bioetanol acoplado el concepto biorrefinería con los fotobiorreactores para la generación de microalgas y con la absorción de CO<sub>2</sub> de gases de escape. Los proyectos de investigación actualmente en curso se centran en el tratamiento de aguas residuales con microalgas con vistas a la valorización de estos residuos.