

BIOQUÍMICA INDUSTRIAL

Professors: Jaume Farrés, Victòria Nogués, Xavier Parés.

Objectius de l'assignatura

Integrar els coneixements de la bioquímica i la biologia molecular amb els de la microbiologia i l'enginyeria bioquímica, fent èmfasi en la seva aplicació en els processos biotecnològics.

Programa del Curs 2008/2009

PART I. INTRODUCCIÓ

1. Introducció a la Biotecnologia. Definicions de Biotecnologia. Elements del procés biotecnològic: primeres matèries, agents biològics i productes. Biotecnologia tradicional i Biotecnologia moderna. Fites històriques.

2. Importància econòmica i social de la Biotecnologia. Creació d'empreses en Biotecnologia. Volum de producció i valor afegit dels productes biotecnològics. Estratègies de mercat. Programes públics de suport a la Biotecnologia.

PART II. EL PROCÉS BIOTECNOLÒGIC

3. Primeres matèries. Primeres matèries naturals. Subproductes. Derivats del petroli. Selecció i pretractament. Exemples.

4. Biocatàlisi. Concepte de biotransformació i biocatàlisi. Avantatges i inconvenients de la utilització d'enzims. Enzims d'interès industrial. Glucanases, lipases i proteases. Aplicacions.

5. Biocatalitzadors immobilitzats (I). Concepte, característiques i utilitat industrial. Suports insolubles utilitzats. Mètodes d'immobilització.

6. Biocatalitzadors immobilitzats (II). Propietats dels enzims immobilitzats. Especificitat de substrat. Causes de les alteracions cinètiques dels enzims immobilitzats. Efecte del repartiment i de la velocitat de difusió sobre K_M , k_{cat} i pH òptim.

7. Biocatalitzadors immobilitzats (III). Tipus de bioreactors emprats amb enzims immobilitzats. Aplicacions industrials dels enzims immobilitzats. Cèl·lules immobilitzades.

8. Cèl·lules microbianes (I). Microorganismes de interès industrial. Avantatges dels microorganismes. Composició elemental dels microorganismes i dels medis de cultiu. Obtenció, selecció i conservació de microorganismes. Col·leccions de soques tipus.

9. Cèl·lules microbianes (II). Manipulació genètica i enginyeria metabòlica de microorganismes. Millora de soques per mutagènesi, recombinació gènica i tècniques de DNA recombinant.

10. Fermentacions. Concepte de fermentació. Règims de funcionament. Fermentació discontinua, discontinua alimentada, contínua i perfusió. Cinètica del creixement d'un cultiu discontinu. Paràmetres cinètics: velocitat específica de creixement (μ_m) i constant de Monod (K_s). Rendiment global ($Y_{X/S}$). Quocient metabòlic (q_s). Factors que afecten la velocitat de creixement. Cinètica de la formació de producte. Productes del metabolisme primari i secundari. Rendiment de producte ($Y_{P/S}$).

11. Fermentació en continu. Avantatges i inconvenients de la fermentació en continu. Tipus de fermentació en continu: Quimiostat i turbidostat. Balanç material de cèl·lules. Taxa de dilució (D). Extinció del cultiu per dilució: *wash-out*. Balanç material de nutrient limitant. Productivitat. Enriquiment. Contaminació.

PART III. BIOREACTORS

12. Disseny de bioreactors. Concepte de bioreactor. Tipus de bioreactors. Escales de treball. Elements d'un bioreactor. Requeriments dels bioreactors industrials. Instal·lacions auxiliars: generadors, calderes, bombes, compressor.

13. Funcionament d'un bioreactor. Operacions asèptiques. Inoculació asèptica i obtenció de mostres. Juntres i vàlvules. Mesura i control de les condicions de fermentació: temperatura, pH, concentració d'oxigen dissolt (DO), formació d'escuma, consum i formació de gasos i productes. Quocient respiratori (RQ). Control per ordinador del bioreactor. Estudi del perfil típic d'una fermentació.

14. Esterilització del bioreactor i dels medis de cultiu. Consideracions generals. Esterilització del medi de cultiu. Mètodes d'esterilització. Esterilització per calor. Teoria de l'esterilització per calor. Càlcul de la durada de l'esterilització d'un medi. Esterilització en continu. Esterilització per filtració. Esterilització de l'aire.

15. Aireig del bioreactor. Consideracions generals. Transferència de matèria gas-líquid. Velocitat específica de captació d'oxigen. Concentració crítica d'oxigen (C_{CRIT}). Coeficient de transferència d'oxigen des de l'aire fins l'interior de la cèl·lula: consideracions que afecten la velocitat de transferència de l'oxigen. Determinació experimental de $k_L a$. Elements emprats en l'aireig: tipus i eficàcia. Influència del medi de cultiu sobre la formació de bombolles d'aire. *Hold-up*: concepte i distribució en bioreactors amb agitació.

16. Agitació del bioreactor. Geometria i tipus d'agitadors. Potència necessària per a l'agitació: número de potència i número de Reynolds. Potència necessària per als bioreactors agitats i airejats: número d'aireig. Reologia. Potència necessària per a l'agitació i aireig de fluids newtonians i no-newtonians.

17. Canvis d'escala. Pas a escala industrial. Principis de similitud. Similitud completa i restringida. Paràmetres emprats en el canvi d'escala: coeficient volumètric de transferència d'oxigen ($k_L a$), potència per unitat de volum i temps de mescla.

PART IV. PRODUCTES BIOTECNOLÒGICS

18. Bioseparacions (I). Processament de productes de la fermentació. Disseny del procés i canvis d'escala. Avaluació del cost del procés en funció dels requeriments de puresa i del rendiment. Operacions unitàries emprades en l'aïllament i purificació industrial de productes de tipus biològic.

19. Bioseparacions (II). Disseny dels aparells de tipus industrial i aplicacions. Homogenització. Sedimentació. Centrifugació. Filtració i ultrafiltració. Cromatografia. *Polishing*. Assecatge. Liofilització.

20. Productes biològics d'interès industrial. Productes del metabolisme primari i secundari. Productes recombinants. Importància de les proteïnes i els enzims. Producció d'etanol, acetona-butanol, glicerol, àcids orgànics i aminoàcids.

21. Producció d'enzims a escala industrial. Exemples. Estabilització de les preparacions enzimàtiques. Avaluació de qualitat i seguretat de les preparacions enzimàtiques.

22. Productes de la indústria farmacèutica. Producció d'antibiòtics. Aplicació de l'enginyeria genètica a l'obtenció de fàrmacs. Desenvolupament de vacunes. Disseny racional de fàrmacs. Enzims en el diagnòstic clínic i amb utilitat terapèutica.

23. Productes de la indústria alimentària i de begudes. Introducció a la producció d'aliments i begudes fermentades. Producció de cervesa, formatge i pa. Bioquímica dels additius alimentaris. Control de qualitat.

24. Productes de l'agricultura i la ramaderia. Plantes transgèniques. Resistència de plantes a herbicides, pesticides, insectes i condicions ambientals extremes. Bioinsecticides. Millora de la qualitat final del producte. Animals transgènics com a bioreactors. Aplicació a la producció de llet i de fàrmacs.

Visites guiades a empreses i serveis

Freixenet: <http://www.freixenet.com>

Mahou-San Miguel: <http://www.mahou-sanmiguel.com>

Bioibérica, S.A.: <http://www.bioiberica.com>

Estació depuradora d'aigües residuals de Manresa:

http://aca-web.gencat.cat/aca/documents/ca/depuradores_servei/dmas_edar_manresa.pdf

Visita 1: 26 de febrer de 2009 – Freixenet, S.A., Sant Sadurní d'Anoia

Visita 2: 16 d'abril de 2009 – Cervesera Mahou-San Miguel, Lleida

Visita 3: 21 d'abril de 2009 – Bioibérica, S.A., Palafolls

Visita 4: 7 de maig de 2009 – Estació depuradora d'aigües residuals de Manresa

L'assistència és obligatòria.

Seminaris

Calendari: Dimarts, de 10 a 10.50 h del matí, a partir del 10 de març de 2009.

Temes proposats:

1. **Biosensors.** Concepte. Estructura i funcionament. Tipus: electroquímics, redox, FET, termomètrics, òptics, immunosensors. Bioxips Aplicacions en clínica, sector agroalimentari i control medi-ambiental.
2. **Depuració biològica d'aigües residuals.** Processos aeròbics i anaeròbics. Demanda biològica d'oxigen (DBO). Tractament d'aigües residuals: esquema de planta depuradora. Fases del tractament. Llacunatge i fangs activats. Compostatge.
3. **Bioenergia.** Biomassa com a font de recursos renovables. Producció d'etanol,. Primeres matèries. Producció de metà (biogas). Digestió anaeròbia. Producció d'hidrogen.
4. **Biomineria i bioreparació.** Lixiviació de metalls. Degradació del petroli i recuperació de metalls pesats.
5. **Proteïnes i enzims d'organismes extremòfils d'interès industrial.** Psicròfils. Termòfils i hipertermòfils. Halòfils. Acidòfils i alcalòfils. Aplicacions industrials.
6. **Biopolímers.** Classificació. Polisacàrids microbians. Dextrans. Polihidroxialcanoats. Polihidroxibutirat (PHB). Plàstics biodegradables. Aplicacions industrials.
7. **Garantia i control de qualitat en els productes biotecnològics.** Bones pràctiques de laboratori (GLP) i bones pràctiques de producció (GMP). Procediments normalitzats de treball. Normativa ISO 9000. Unitat de garantia de qualitat i auditories. Desenvolupament de nous fàrmacs. Fases de R+D i pre-clínica.
8. **Alliberament al medi ambient d'organismes manipulats genèticament.** Alliberament controlat: proves de camp. Impacte medi-ambiental. Organismes "suïcides". Mètodes d'etiquetatge genètic o molecular. Bioseguretat. Avaluació de riscos. Legislació. Etiquetatge.
9. **Patents en Biotecnologia.** Condicions de patentabilitat. Procediment d'obtenció d'una patent. Patentabilitat de gens i d'organismes. Exemples de patents importants i "guerres" de patents. Impacte econòmic. Empreses capdavanteres en beneficis per patents.
10. **Bioètica i legislació en Biotecnologia.** Impacte mèdic, social i econòmic de la Biotecnologia. Pràctiques biotecnològiques que poden plantejar problemes ètico-socials. Informació derivada del projecte Genoma Humà. Teràpia gènica de cèl·lules germinals. Cèl·lules mare. Clonatge d'humans. Comitès de Bioètica. Normativa, recomanacions i legislació.

Mètode d'avaluació

Examen final i parcials (68%), participació en seminaris (17%), tutories i fòrum (5%) i visites guiades a empreses (10%). En l'examen final, hi haurà una pregunta sobre un tema tractat en els seminaris. Dates d'examen final:

- Primera convocatòria: 22 de juny de 2009

- Segona convocatòria: 4 de setembre de 2009

SEMINARIS DE BIOQUÍMICA INDUSTRIAL

Data		Tema/Grup
10-3	1	Biosensors
17-3	2	Depuració biològica d'aigües residuals
24-3	3	Bioenergia
31-3	4	Biomineria i bioreparació
14-4	5	Proteïnes i enzims d'organismes extremòfils d'interès industrial
21-4	6	Biopolímers
28-4	7	Garantia i control de qualitat en els productes biotecnològics
5-5	8	Alliberament al medi ambient d'organismes manipulats genèticament
12-5	9	Patents en Biotecnologia
19-5	10	Bioètica i legislació en Biotecnologia

NOTES IMPORTANTS:

- Tots els grups hauran d'estar integrats per un màxim de 3 persones, amb un màxim de 10 grups.

- Cada grup haurà de preparar un resum de la seva exposició que inclogui una llista de la bibliografia consultada. Aquest resum, juntament amb l'arxiu en format PowerPoint, es lliurarà al professor la setmana abans del dia de l'exposició.

- L'exposició del tema tindrà una durada màxima de **40 min.** La resta del temps es dedicarà a resoldre dubtes, contestar preguntes, plantejar un debat, etc., on hi podran intervenir tots els assistents al seminari.

- El temps d'exposició es repartirà entre els membres del grup, de forma que tots tinguin l'oportunitat de parlar (12 min per persona).

Material de referència

Bibliografia bàsica

- Bu'lock, J., Kristiansen, B. *Biotecnología básica*. Acribia. Zaragoza (1991).
- Demain, A.L., Davies, J.E. *Manual of Industrial Microbiology and Biotechnology*. 2ª ed. American Society for Microbiology (1999).
- Gòdia, F., López-Santín, J. *Ingeniería bioquímica*. Síntesis. Madrid (1998).
- Ratledge, C., Kristiansen, B. *Basic Biotechnology*. 3ª ed. Cambridge University Press. Cambridge (2006).
- Scragg, A. *Biotecnología para ingenieros: sistemas biológicos en procesos tecnológicos*. Limusa-Noriega. Mèxic (1996).
- Trevan, M.D., Boffey, S., Goulding, K.H., Stanbury, P. *Biotecnología: principios biológicos*. 2ª ed. Acribia. Zaragoza (1996).
- Walker, J.M., Gingold, E.B. *Biología molecular y biotecnología*. 2ª ed. Acribia. Zaragoza (1997).
- Walker, J.M., Rapley, R. *Molecular biology and biotechnology*. 4ª ed. Royal Society of Chemistry. Cambridge (2000).

Bibliografia complementària

- Atkinson, B., Mavituna, F. *Biochemical engineering and biotechnology handbook*. 2ª ed. Stockton Press. New York (1991).
- Bailey, J.E., Ollis, D.F. *Biochemical Engineering Fundamentals*. 2ª ed. McGraw-Hill (1996).
- Blanch, H.W., Clark, D.S. *Biochemical Engineering*. Marcel Dekker (1996).
- Belter, P.A., Cussler, E.L., Hu, W.S. *Bioseparations: Downstream Processing for Biotechnology*. John Wiley & Sons (1988).
- Buchholz, K., Kasche, V., Bornscheuer, U.T. *Biocatalysts and enzyme technology*. John Wiley & Sons (2005).
- Chaplin, M.F., Bucke, C. *Enzyme technology*. Cambridge University Press (1990).
- Cheftel, J.-C., Cheftel, H., Besançon, P. *Introducción a la bioquímica y tecnología de los alimentos*. Vols. I y II. Acribia. Zaragoza (1983).
- Crueger, W., Crueger, A. *Biotecnología: manual de microbiología industrial*. Acribia. Zaragoza (1993).
- Doran, P.M. *Principios de ingeniería de los bioprocesos*. Acribia. Zaragoza (1998).

- Faber, K. *Biotransformations in organic chemistry*. Springer (1997)
- Gacesa, P., Hubble, J. *Tecnología de las enzimas*. Acribia. Zaragoza (1990).
- Hirsch, A.F. *Good laboratory practice regulations*. Marcel Deker. New York (1989).
- Jagnow, G., David, W. *Biotecnología: introducción con experimentos modelo*. Acribia. Zaragoza (1991).
- Ladish, M.R. *Bioseparations engineering: Principles, practice and economics*. John Wiley and Sons. New York (2001).
- Mcneil, B., Harvey, L.M. *Fermentation: A practical approach*. IRL Press. Oxford (1990).
- Micklos, D.A., Freyer, G.A. *DNA science: A first course in recombinant DNA technology*. Cold Spring Harbor Laboratory Press. Cold Spring Harbor (1990).
- Muñoz, E. *Biotecnología y sociedad: encuentros y desencuentros*. Cambridge University Press. Madrid (2001).
- Najafpour, G.D. *Biochemical engineering and biotechnology*. Elsevier (2006).
- Oxender, D., Fox, C. *Protein engineering*. Alan R. Liss. New York (1987).
- Parés, R., Jofre, J. *Estudi d'un model per al desenvolupament de la Biotecnologia a Catalunya a partir de la situació actual a l'ensenyament, la recerca i la indústria*. Col.lecció Informes. CIRIT. Generalitat de Catalunya (1986).
- Prentis, S. *Biotecnología: una nueva revolución industrial*. Salvat. Barcelona (1993).
- Ribéreau-Gayon, J., Peynaud, E., Ribéreau-Gayon, P., Sudraud, P. *Traité d'oenologie: sciences et techniques du vin*. Dunod. París (1975).
- Scriban, R. *Biotechnologie*. 2ª edició. Technique et Documentation-Lavoisier. París (1984).
- Shuler, M.L., Kargi, F. *Bioprocess engineering: Basic concepts*. 2ª edició. Prentice Hall. Englewood Cliffs (2001).
- Smith, J.E. *Biotechnology*. 4ª ed. Cambridge University Press (2004).
- Toledo de la Torre, C., Illescas, M. *Biotecnología y patentes*. Registro de la Propiedad Industrial (1988).
- Watson, J.D., Gilman, M., Witkowski, J., Zoller, M. *Recombinant DNA*. 2ª edició. W.H. Freeman and Co. San Francisco (1992).
- Ward, O.P. *Biotecnología de la fermentación*. Acribia. Zaragoza (1991).
- Willig, S.H., Stoker, J.R. *Good manufacturing practices for pharmaceuticals*. Marcel Deker. New York (1992).
- Wiseman, A. *Principles of biotechnology*. Surrey University Press. London (1983).

Revistes y revisions

Nature. *Industrial biocatalysis today and tomorrow*. Número 409, p. 258 i següents. Gener 2001.

Nature Biotechnology.

Investigación y Ciencia. *Microbiología Industrial*. Número 62. Novembre 1981.

Trends in Biotechnology.