

BIOTECNOLOGIA E INGENIERIA QUIMICA

Ing. Quim. Daniel Ferrari

Departamento de Bioingeniería, Instituto de Ingeniería Química,
Facultad de Ingeniería, C.C. 30, Montevideo, Uruguay

Una atención creciente se le ha prestado a la Biotecnología en la última década. Una de las razones de ello radica en la presencia potencial de oportunidades de alta tecnología para resucitar economías industriales deprimidas. Los productos o servicios biotecnológicos de mayor beneficio económico están basados en el conocimiento más que en la disponibilidad de recursos en condiciones ventajosas. Para los países en desarrollo la Biotecnología ofrece opciones atractivas para diversificar economías basadas en la explotación de unos pocos recursos naturales. En el presente artículo se revisa el concepto de Biotecnología, sus bases científicas y la labor del ingeniero químico dentro de este campo.

¿Qué es la Biotecnología?

Una definición amplia podría ser: la Biotecnología comprende todos los aspectos de la explotación tecnológica y del control de los sistemas vivos. De este modo es posible nombrar colectivamente a un conjunto de técnicas de trabajo y disciplinas que están actualmente en funcionamiento y que comparten principios básicos comunes.

Los adelantos producidos en la Bioquímica, Genética y síntesis orgánica, han cimentado el desarrollo de la Ingeniería genética. Esta involucra la manipulación dirigida del material genético a diferencia del manejo tradicional al azar y comprende un conjunto de técnicas que pueden ser usadas para dirigir los sistemas vivos hacia funciones deseadas. El gen de interés se identifica, se quita de la célula huésped, donde es retenido, copiado y funciona al nivel deseado. El conocimiento profundo en la estructura y función de los

ácidos nucleicos y la precisión experimental para modificarlos y procesarlos han permitido superar barreras en principio infranqueables, entre especies diferentes. Ha sido posible utilizar bacterias para la obtención de sustancias producidas normalmente por organismos superiores (animales y plantas), obtener microorganismos sobreproductores de determinados compuestos o productores de compuestos nuevos que no serían elaborados naturalmente. Los impactantes resultados obtenidos por aplicación de estas técnicas han llevado a identificar a la Biotecnología con la Ingeniería genética, restringiendo así su significado. Esto parece responder más a una estrategia promocional, que a una visión imparcial de todos los componentes que participan en una unidad comercial.

Desde la perspectiva de la Ingeniería química, una aproximación más atractiva a la Biotecnología, es la explotación tecnológica de los sistemas vivos mediante los **bioprocesos**. En este caso se utiliza sistemas vivos completos (células o tejidos) o sus componentes (enzimas, nucleótidos, etc.) para efectuar de una manera controlada y regulada, el cambio químico o físico deseado.

Entre los bioprocesos de interés se puede mencionar:

1. Producción de masa celular (biomasa)

La biomasa puede utilizarse como alimento, para extracción de sustancias celulares (enzimas, ácidos nucleicos, etc.) o como agentes biológicos en aplicaciones específicas (leudantes, fijación de nitrógeno, control de plagas, control de corrosión, vacunas, recuperación de petróleo, etc.)

2. Obtención de productos químicos derivados del metabolismo celular

Los productos fabricados varían desde compuestos de estructura sencilla como metano o etanol hasta aquellos más complejos como aminoácidos, antibióticos, alcaloides, enzimas, hormonas, anticuerpos, polímeros, etc.

3. Bioconversiones.

Son reacciones altamente específicas catalizadas por microorganismos o enzimas donde un compuesto es convertido en un producto estructuralmente relacionado (reacciones de hidroxilación, deshidrogenación, isomerización, oxidación, etc.). Como ejemplo se puede citar las bioconversiones de esteroides.

4. Producción de alimentos

Consiste en la producción de un alimento por fermentación dirigida usando cultivos de bacterias, hongos o levaduras. Generalmente, junto con la reacción principal ocurren reacciones secundarias que contribuyen al aroma, sabor, estabilidad y/o textura del alimento. Ejemplos: cerveza, vino, leches fermentadas, yogur, procesos de ensilado, etc.

5. Procesos de descontaminación de materiales

En este caso se utiliza un microorganismo o una mezcla de ellos para producir cambios físicos o químicos en materiales complejos y de composición variable. Ejemplos: tratamiento biológico (aeróbico y/o anaeróbico) de efluentes industriales, desulfurización de gases y carbón, etc.

6. Procesos de recuperación y concentración de minerales

El caso mejor conocido es la lixiviación bacteriana (oxidación microbiana) de minerales de sulfuro (pirita, covellita, etc.).

Finalmente la Biotecnología no es solamente la producción de células con nuevas funciones por Ingeniería genética o la elaboración de productos en biorreactores. Es también un importante componente en el cuidado de la salud humana y animal, alimentación, protección del medio ambiente y sistemas de energías renovables de biomasa. Tiene por tanto una notoria incidencia en el bienestar humano.

Bases científicas de la Biotecnología

La Biotecnología presenta dos aspectos: el conocimiento profundo de la estructura y funcionamiento celular por un lado y por el otro el desarrollo de técnicas que permitan la explotación industrial de ese conocimiento. Esto implica una interacción entre procesos biológicos, químicos y físicos, lo que hace de la Biotecnología un campo interdisciplinario.

En los procesos que utilizan microorganismos, el medio ambiente es una fuente muy tentadora para la obtención de cepas. Bajo las condiciones de su medio de origen el microorganismo efectúa generalmente reacciones lentas y produce soluciones muy diluidas del producto de interés. Barreras nutricionales así como fenómenos de inhibición por alta concentración de sustratos o por acumulación de metabolitos limitan la velocidad y el rendimiento.

El objetivo es aislar cepas uniformes y con escasa variabilidad desde el punto de vista genético, que produzcan mínima cantidad de metabolitos indeseables y máxima cantidad del producto deseado. Luego de la selección, el mejoramiento genético y la preservación por largo tiempo de las propiedades de la cepa son factores básicos para su aplicación industrial. Otra alternativa para la selección de la cepa es directamente la construcción deliberada del tipo de célula apropiado por manipulación genética. Otras situaciones pueden involucrar la selección de poblacio-

nes celulares mixtas o de líneas de células vegetales o animales.

Las células efectúan las funciones deseadas (síntesis de un producto, conversión de un sustrato o simplemente crecimiento) con mejor desempeño bajo condiciones específicas. Es necesario explotar la expresión óptima de esas funciones como respuesta a las condiciones externas impuestas. En la práctica industrial para que las células seleccionadas realicen la función deseada a la velocidad y rendimiento de interés económico es necesario suministrarles: a) los nutrientes requeridos en cantidad y calidad; b) las condiciones óptimas de temperatura, pH, potencial redox, nivel de aireación, etc. y c) la estrategia adecuada de velocidad de adición del sustrato. El conocimiento básico sobre el control de dichas funciones proviene de la experimentación en pequeña escala. La clave en la práctica radica en suministrar las micro-condiciones óptimas en macro-escala. El avance de la Biotecnología ha sido consolidado por el desarrollo de equipos que permitieron la explotación a escala industrial de los resultados obtenidos en el laboratorio.

La innovación en Biotecnología surge fundamentalmente de la selección de un adecuado agente biológico, la optimización de su estructura y su aplicación en un entorno óptimo. Las técnicas que han influido en la innovación exitosa son: recombinación de ADN, fusión de protoplastos, cultivos de tejidos, modificación de la estructura de proteínas, preparación de anticuerpos monoclonales, catálisis enzimática, inmovilización de biocatalizadores (células y enzimas), diseño de nuevos biorreactores (tecnología de enzimas y tecnología de las fermentaciones), control de bioprocesos por computación, separación de productos por cromatografía y por membranas (tecnología de membranas).

Una lista de las disciplinas básicas que soportan y nutren a la Biotecnología incluye: Bioquímica, Microbiología, Inmunología, Biología celular, Ingeniería química (o bioquímica), Genética, Virología, Farmacología, Ciencias de las plantas, Ciencias de los animales y Ciencias de los alimentos. La participación de cada una de ellas dependerá del tipo de producto o servicio biotecnológico.

Ingeniería química y las industrias biotecnológicas

El perfil actual de la Ingeniería química ha sido delineado a partir de la Segunda Guerra Mundial con la expansión de la industria petroquímica. Los principales derivados del petróleo son productos químicos básicos. Se producen en gran volumen y no se encuentran diferencias importantes debido a que están sujetos a determinadas especificaciones. La competencia y la venta a gran escala de productos de relativamente bajo precio determinó la necesidad de abatir los costos de producción. El ingeniero químico respondió a esta demanda estudiando los factores físicos y químicos asociados con la eficiencia de los procesos involucrados. Es así que se alcanzó gran desarrollo en los temas transferencia del calor y de masa, diseño de reactores y de equipos de separación.

Durante los años 40 también tuvo lugar las primeras fermentaciones industriales (etanol, butanol), surgiendo la Ingeniería bioquímica, disciplina que se afianzó en la década siguiente con la producción de metabolitos más complejos mediante procesos aeróbicos.

El primer aporte de la Ingeniería química a la industria de las biotransformaciones fue la adaptación del equipo existente a los nuevos requerimientos, por ejemplo el uso del reactor tipo tanque agitado como fermentador (biorreactor) y de la destilación para la separación de productos. Posteriormente la influencia del ingeniero químico fue fundamental en el estudio cuantitativo de la cinética de los bioprocesos, modelado de biorreactores, transferencia de oxígeno en medios de cultivo, Ingeniería de la esterilización y ampliación de escala. La contribución del ingeniero químico en el control de la contaminación fue clave para permitir la operación a escala industrial de bioprocesos exigentes desde el punto de vista de la asepsia.

Los nuevos productos bio-tecnológicos comprenden a compuestos de estructura compleja, producidos en bajo volumen y de alto precio (enzimas industriales: U\$ 10-10³/kg, aminoácidos: U\$ 10-300/kg, insulina: U\$ 10⁵/kg, agentes de diagnóstico: U\$ 10⁴-10⁷/kg, enzimas terapéuticas: U\$ 10⁶-10⁹/kg) (1). A modo de ejemplo

se producen anualmente 500 ton de la enzima bacteriana proteasa (*Bacillus*), (proteína de enzima pura), cantidad muy pequeña si se compara con la producción anual de nafta o butano (1).

Estos nuevos compuestos tienen una amplia variedad de especialidades y de desempeño por lo que su competitividad en el mercado no está determinada exclusivamente por su precio. La mayoría de ellos están dirigidos al mercado del cuidado de la salud, presentan altos beneficios y están menos sujetos a fluctuaciones económicas. La rentabilidad de estos productos no depende exclusivamente de los costos de producción, por lo que la mejoría en la eficiencia de los procesos es menos significativa.

Por este motivo el trabajo del ingeniero químico ha tenido un papel protagónico en el estudio de bioprocesos donde los costos de producción son limitantes para su implementación industrial: producción de etanol, ácido cítrico, tratamiento de efluentes e industria alimentaria. En cambio en la obtención de productos o servicios biotecnológicos de alto valor, el ingeniero químico comparte tareas con profesionales de otras disciplinas.

Perspectivas

Es difícil conocer los componentes del costo de producción de muchos productos biotecnológicos debido a que son mantenidos como secreto comercial. La mayor incertidumbre recae en los costos de investigación y

desarrollo y en los costos de explotación de patentes. En la Tabla I se brinda la distribución de costos para la producción de un antibiótico. Los costos se reparten entre la etapa de fermentación y las etapas de separación del producto. Se estima que para el año 2000 el mercado mundial de los equipos de las industrias de las biotransformaciones, en base a su valor en moneda U.S.A., estaría distribuido de la siguiente manera: equipos de separación 45%, biorreactores 40%, cámaras estériles 10% y resto 5% (2).

En la Tabla II se muestra el efecto del tipo de sustrato y de las operaciones de transferencia de oxígeno y de enfriamiento sobre el costo de producción de células microbianas (biomasa microbiana). Los datos presentados ponen de manifiesto que la rentabilidad del producto estará determinada por la optimización de la estrategia de producción. Esto implica un compromiso entre el diseño del equipo y la capacidad del microorganismo seleccionado para crecer en distintos sustratos y bajo diferentes condiciones de temperatura y de nivel de aireación.

Finalmente en la Tabla III se da un ejemplo de como la investigación efectuada por especialistas de diferentes disciplinas biotecnológicas integradas con un objetivo común, puede abatir en un 71% los costos de producción del etanol de materiales lignocelulósicos. La producción de etanol implica: preparación del complejo enzimático celulasa utilizando un hongo (*Trichoderma reesei*), pre-

tratamiento e hidrólisis enzimática, fermentación de los azúcares simples por levaduras y destilación. La obtención de la cepa Rut C-30 por Ingeniería genética contribuyó con una reducción en el costo del 24%. Las mejorías aportadas por la tecnología de enzimas y de las fermentaciones permitió una reducción del 33%. La separación continua de producto logró una reducción del 3% y la Microbiología con el descubrimiento de cepas fermentadoras de xilosa condujo al 11% restante.

Con el fin de satisfacer las demandas tanto de investigación y desarrollo como de profesionales en el área de la Biotecnología, han surgido tres tipos de respuestas (6 y 7):

- 1) Convenios cooperativos entre distintos grupos de especialistas.
- 2) Formación de individuos con competencia en ingeniería y en ciencias de la vida
- 3) Creación de una unidad integrada por especialistas provenientes de distintas disciplinas compartiendo un mismo espacio de trabajo.

La primera aproximación al problema generalmente no resiste el paso del tiempo. La falta de un espacio físico común y las presiones por el predominio académico y/o profesional terminan abortando los proyectos de largo aliento. La segunda propuesta ha mostrado que los individuos tanto por formación como por vocación prestan más atención a los aspectos de ingeniería que a los bioló-



CONSULTORA TECNICA INTERNACIONAL LTDA.
ITUZAINGO 1309, P. 2 - TEL. 95 81 90 - FAX 96 13 88

Tipos de Servicios

DISEÑO DE INGENIERIA - ESTUDIOS DE FACTIBILIDAD
 ESTUDIOS ECONOMICOS-FINANCIEROS - PROYECTOS - ESTUDIO DE OFERTAS - DOCUMENTOS
 PARA LICITACIONES - INFORMES TECNICOS
 DIRECCION Y RECEPCION DE OBRAS - ANALISIS DE VALOR - TASACIONES
 INVESTIGACION - TRATAMIENTO DE EFLUENTES INDUSTRIALES

Areas

AGROINDUSTRIALES - ARQUITECTURA - ECONOMIA - INGENIERIA

gicos. Esto ha conducido a considerar a la Ingeniería bioquímica como una rama o un dominio de la Ingeniería química. Finalmente la tercera respuesta representa más adecuadamente la naturaleza y el espíritu interdisciplinario de la Biotecnología.

La investigación biotecnológica debe estar dirigida hacia las disciplinas básicas estratégicas, de un modo integrado y con una estimulación recíproca con el fin de avanzar tanto en el conocimiento celular como en las

aplicaciones prácticas. Las innovaciones surgen de un programa sistemáticamente de investigación y desarrollo que contemple explícitamente en sus objetivos la cooperación entre las distintas áreas involucradas, la incorporación de equipamiento moderno y una permanente preparación de expertos. Sólo la efectiva integración y la construcción de los puentes necesarios entre las disciplinas involucradas permitirá la innovación y su

exitosa transferencia al medio productivo.

Dentro de este contexto, el ingeniero bioquímico, o el ingeniero químico con formación complementaria en Bioquímica, Biología y Microbiología, puede captar el componente de "ingeniería" de la Biotecnología: tecnología de enzimas, tecnología de las fermentaciones, control de bioprocesos, tecnología de la separación de productos y escalado.

Tabla I. Análisis de costos para un proceso típico de producción de un antibiótico.

Etapa	Porcentaje del costo de producción total
Fermentación	50 - 75
Filtración	3 - 5
Extracción	15 - 30
Cristalización	5 - 10
Secado	5 - 10

Extractado de la referencia 3.

Tabla II. Efecto de los costos del sustrato y de las transferencias de masas y de calor sobre el costo de producción de biomasa microbiana.

Sustrato	Costo, U\$ por 100 kg de biomasa seca			Total
	Sustrato	Transferencia de oxígeno	Remoción de calor	
Desecho	0	1.0	1.7	2.7
Melaza	8.6	0.5	1.2	10.3
Parafinas	8.8	2.1	3.1	14.0
Metanol	11.0	2.6	4.2	17.8
Etanol	19.4	1.7	2.9	24.0
Acetato	36.8	1.4	2.4	40.6

Adaptado de la referencia 4.

Tabla III. Aportes de diferentes mejoras en la reducción del costo del etanol de materiales lignocelulósicos.

	Costo del etanol US/m ³	Contribución %
Caso base	920	—
Celulasa <i>T. reesei</i> Rut C-30	700	23.9
Suplementación con β -glucosidasa	630	7.6
Sacarificación y fermentación simultáneas	470	17.4
Operación a alta temperatura	445	2.7
Remoción continua del etanol	420	2.7
Reducción en la potencia de agitación	400	2.2
Reciclo de la enzima	370	3.3
Fermentación de la xilosa	270	10.9

Adaptado de la referencia 5.

Referencias

1. Bailey, J.E. y D.F. Ollis, *Biochemical Engineering Fundamentals*, 2nd ed., McGraw-Hill, New York, 1986, pp. 789, 816 y 818.
2. Torck, B., *Biotechnologie: marchés et engagement des sociétés pétrolières*, *Rev. Inst. Franç. du Pétrole* 42, 627, 1987.
3. Corbett, K., *Production of Antibiotic*, en Bu'Lock, J. y B. Kristiansen (eds.), *Basic Biotechnology*, Academic Press, San Diego, 1987, pp. 446-447.
4. Abott, B.J. y A. Clamen, *The relationship of Substrate, Growth Rate and Maintenance Coefficient to Single Cell Protein Production*, *Biotechnol. Bioeng.* 15, 117, 1973.
5. Wright, J.D., *Ethanol from Biomass by Enzymatic Hydrolysis*, *Chem. Eng. Prog.* Aug. 62, 1988.
6. Gaden Jr., E.L., *Biochemical Engineering - An Uncertain Future*, *Chem. Eng. Commun.* 45, 15, 1986.
7. Wu, R., *Building Biotechnology Research and Development Capability in Developing Countries*, *UNIDO/IS*, 608, 12 Feb 1986, pp. 61-75.

REKO INTERNATIONAL (URUGUAY) S.A.

Filial de REKO INTERNATIONAL, Krefeld, Alemania

- **Representante de importantes empresas extranjeras**
- **Ingeniería, Consultoría**
- **Suministro de máquinas y equipamiento para la industria**
- **Suministro de plantas industriales llave en mano**
- **Financiación de proyectos a largo plazo**

Rincón 602, piso 9, Montevideo

Tel: 95 19 04/95 80 52

Fax: 96 15 31