

## Desarrollo de una Agenda de Investigación Estratégica (AIE) para la Biotecnología Industrial

(Traducción del documento elaborado por la Subplataforma de Biotecnología Industrial Europea)

### Índice:

1. Introducción .....	2
2. La Biotecnología Industrial Europea: una visión para el 2025.....	2
3. El impacto global del mercado de la biotecnología blanca: El impacto en la economía .....	4
4. La cadena de valor de la biotecnología industrial .....	6
5. Objetivos fundamentales de la investigación en biotecnología industrial y áreas importantes de investigación y tecnología.....	7
6. Las principales áreas de investigación y tecnología - análisis detallado .....	8
6.1. La importancia de las diferentes áreas tecnológicas .....	8
6.2. Análisis detallado por área tecnológica .....	11
6.2.1. Enzimas y microorganismos novedosos .....	11
6.2.2. Genómica microbiana y bioinformática.....	13
6.2.3. Ingeniería y modelado metabólicos .....	15
6.2.4. Funcionamiento y optimización de biocatalizadores .....	17
6.2.5. Diseño de procesos biocatalíticos .....	18
6.2.6. Ciencia e ingeniería innovadoras de fermentaciones .....	20
6.2.7. Procesamiento post-producción (down-stream) innovador.....	21
7. Demostraciones y proyectos principales propuestos .....	23
7.1. Biomateriales de altas prestaciones y nanocomposites.....	23
7.2. Biorrefinerías integradas.....	27
7.3. Producción de productos químicos en masa .....	28
7.4. Enzimas oxidativas como biocatalizadores industriales para química fina y en masa.....	29
7.5. Microorganismos mínimos y artificiales – biología sintética .....	30
8. Acciones adicionales .....	30
Anexo1: Aportación para las secciones de Biotecnología Industrial y Tecnología de Materiales de la Agenda de Investigación Estratégica.....	32
Anexo 2: Cuestiones de especial interés y áreas prioritarias de la Agenda de Investigación Estratégica nacional .....	36

(8 de noviembre de 2005)

---

## 1. Introducción

La Biotecnología Industrial, también conocida como biotecnología blanca, es el moderno uso y aplicación de la biotecnología para la producción y procesado sostenibles de combustibles, materiales y productos químicos. Se utilizan enzimas y microorganismos para fabricar productos en sectores tales como el químico, agroalimentario, papelerero, textil y energético.

Nos hemos beneficiado de la biotecnología desde hace tiempo, pero con el avance de las nuevas tecnologías y con un mayor entendimiento del metabolismo celular y ciencias de materiales, han emergido y han sido identificadas nuevas oportunidades. Un interés renovado en soluciones sostenibles a procesos industriales ha contribuido a su reciente popularidad. La biotecnología blanca moderna es, por tanto, una disciplina relativamente nueva, con áreas importantes de conocimiento todavía sin explorar. Esto presenta un obstáculo de cara a una mayor explotación, pero a su vez ofrece una tremenda oportunidad para futuras investigaciones. Como un primer paso para incrementar el uso industrial de las ciencias biológicas, se necesita una agenda estratégica que cubra ambas, es decir, la ciencia básica y aplicada. Ambas son esenciales; la ciencia básica para el desarrollo de la base de conocimiento fundamental y la ciencia aplicada para usar este conocimiento con el fin de introducir productos y procesos innovadores.

La Biotecnología industrial es por naturaleza una área multidisciplinaria, que comprende la biología, microbiología, bioquímica, biotecnología molecular, química, ingeniería, etc. Esto puede suponer una fortaleza, ya que combinando el conocimiento de especialidades científicas diferentes se pueden crear sinergias inesperadas. Sin embargo, también puede ser una debilidad si varias disciplinas permanecen fragmentadas e inconexas. Son por lo tanto esenciales, buenos contactos y buena coordinación, incluyendo la formación de equipos multidisciplinarios, si la biotecnología industrial quiere convertirse en un impulsor de la innovación y sostenibilidad en Europa.

## 2. La Biotecnología Industrial Europea: una visión para el 2025

Europa se enfrenta a una serie de oportunidades y retos claves. Se ha dado un crecimiento económico continuo para el beneficio del viejo bloque de los 15 estados miembros, más importante incluso por la necesidad de integrar a los diez nuevos estados y llevar a sus ciudadanos a unos estándares de vida hasta la media de la Europa del Oeste. Este objetivo puede sólo alcanzarse mediante el uso de la estrategia del nuevo "Conocimiento para crecer" de la Comisión Europea: para cambiar rápidamente a una sociedad basada en el conocimiento en la que el saber es usado para lograr un crecimiento económico e incrementar la competitividad de la Industria Europea. Esto debería ocurrir respetando el medioambiente y asegurando un desarrollo sostenible para la sociedad europea. La biotecnología industrial puede proporcionar: un crecimiento económico sin precedentes basado en la innovación y una tecnología benigna medioambientalmente hablando. Por estas razones, tiene que haber una transición de una sociedad basada en el uso de recursos fósiles a una de mayor sostenibilidad, donde los recursos renovables contribuyan a las necesidades materiales y energéticas. La biotecnología industrial es una tecnología clave que puede hacer esto posible. El desarrollo y uso de la biotecnología industrial es esencial para la competitividad futura de la industria europea y proporciona una base tecnológica para la sociedad sostenible del futuro.

---

En nuestra visión, Europa habrá progresado sustancialmente hacia una bio-sociedad para el 2025. En particular, la industria química europea considerará la biotecnología como parte esencial de su proceso de desarrollo, lo que aumentará su competencia y competitividad técnica. Para el 2025, se producirá un incremento del número de materiales y productos químicos usando la biotecnología en alguno de sus pasos de procesamiento. Los procesos de biotecnología son usados para producir materiales y productos químicos, de otra forma no accesibles por medios convencionales, o productos ya existentes de forma más eficiente.

La biotecnología será también usada para la conversión de las materias primas agrícolas en una variedad de productos químicos, bioplásticos, biocombustibles, medicamentos, etc. Al mismo tiempo, estos procesos biológicos supondrán unas reducciones de costes significativas, menos residuos y menor uso de energía, y una mayor reducción en nuestra dependencia de importaciones de materias primas petroquímicas cada vez más caras. En otras palabras, la biotecnología permitirá un uso ecológico eficiente y creciente de recursos renovables como materias primas para la industria. En el futuro, y en especial para usos no alimentarios, la Biotecnología Verde podría hacer una contribución sustancial en la producción eficiente de materias primas agrícolas tales como los cereales, que a diferencia del petróleo, se han vuelto más baratos como consecuencia del incremento de los rendimientos en la agricultura.

El cambio de materias primas y tecnologías de proceso también cambiará nuestro paisaje industrial. La biorrefinerías rurales reemplazarán a las refinerías portuarias de petróleo siempre que sea económicamente factible. Estas fábricas del futuro integrarán la agricultura y una parte de la industria química, convirtiendo la biomasa en una serie de productos de valor añadido. La integración puede incluso progresar hasta el punto de que las biorrefinerías produzcan alimentos, productos (bio)químicos y energía a partir de una sola materia prima. La agricultura por su parte será apoyada y la economía rural desarrollada. La agricultura europea dependerá menos de ayudas, y un tercio de su producción será usado en aplicaciones no alimentarias.

La seguridad industrial mejorará: la biotecnología industrial permitirá a una serie de industrias manufacturar productos de una forma económica y medioambientalmente sostenible.

Por último pero no menos importante, la UE depende mucho del petróleo y gas importado para la generación de energía. Tal y como experimentos recientes han demostrado, el precio de ambos puede ser muy volátil, y a largo plazo sólo puede incrementarse, según sigue creciendo la demanda de las limitadas cantidades de recursos fósiles que pueden ser extraídas de un modo económicamente rentable. Los biocombustibles constituirán un creciente porcentaje del combustible de los coches, y los recursos renovables serán usados para generar una cantidad creciente de electricidad “verde”. Para el año 2025 la energía derivada de la biomasa, basada en biotecnología, se espera que cubra un cantidad creciente de nuestro consumo energético.

En 2025, la industria manufacturera será todavía el fundamento de una economía europea dinámica y próspera. La industria se habrá convertido en más competitiva globalmente mientras reduce su impacto medioambiental. La sociedad europea habrá progresado significativamente hacia una sostenibilidad a largo plazo, a la vez que reduce fuertemente su dependencia en recursos fósiles. La industria europea será innovadora y competitiva, con una cooperación y apoyo sostenidos entre la comunidad científica, industria, agricultura y sociedad civil.

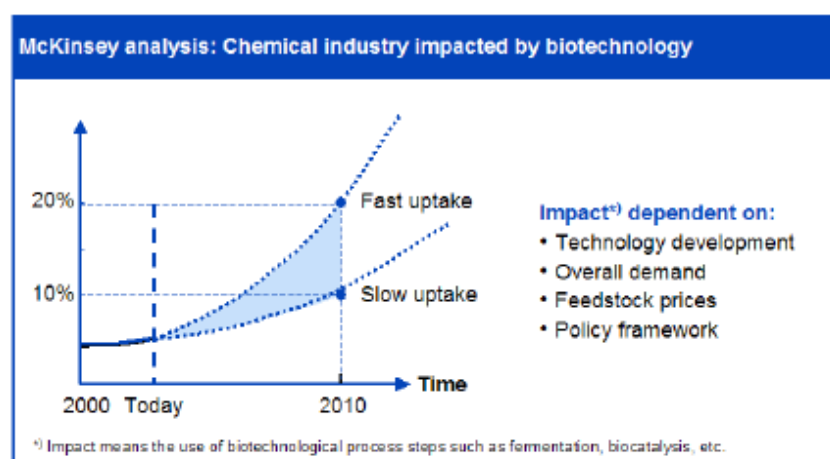
Esta visión sólo se hará realidad haciendo posible un apropiado ámbito económico y político que estimule la investigación e innovación, al empresariado, la aprobación del producto y el desarrollo del mercado. Este respaldo ayudará a las industrias a producir productos eco-eficientes - cuando sea factible económicamente - y a beneficiarse del gran potencial que la biotecnología blanca ofrece a la industria Europea.

En marcado contraste con esta positiva perspectiva, si Europa no se compromete a desarrollar esta nueva tecnología, nuestros actuales socios comerciales principales y las economías de desarrollo emergentes tales como China seguirán adelante con inversiones en biotecnología industrial. Competirán con Europa, cuya economía se estancará gradualmente, en detrimento de la prosperidad y calidad de vida de sus ciudadanos. Las aspiraciones de la agenda de Lisboa serán de una retórica vacía.

### 3. El impacto global del mercado de la biotecnología blanca: El impacto en la economía

Una estimación de McKinsey & Company<sup>1</sup> (ver próxima figura) muestra que la biotecnología puede ser aplicada en la producción del 10 al 20% de todos los productos químicos vendidos para el año 2010. Esta estimación está basada en el análisis de la tecnología y de las tendencias de mercado así como en el inventario de las actuales actividades de I+D. La cuota de mercado fue calculada de abajo a arriba mediante estimaciones del potencial de las aplicaciones de la tecnología blanca entre los productos químicos y los grupos de producto clave.

Empezando por la industria química, la biotecnología blanca hará incursiones en un número de otras industrias. Por ejemplo, las enzimas transformarán los procesos de producción en la industria del papel, y nuevos polímeros encontrarán múltiples aplicaciones en las industrias de automoción y de bienes de consumo.

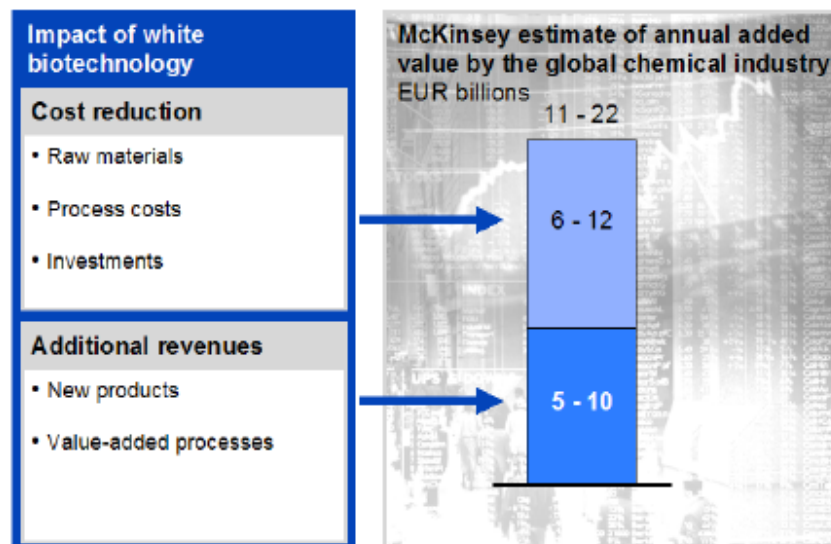


<sup>1</sup> [http://www.europabio.org/documents/100403/Innenseiten\\_final\\_screen.pdf](http://www.europabio.org/documents/100403/Innenseiten_final_screen.pdf)

Diferentes mercados químicos introducen y usan la biotecnología a niveles diferentes. El estudio muestra que el impacto más grande de la biotecnología blanca puede estar en el segmento de productos químicos finos, donde hasta un 60% de los productos pueden usar la biotecnología hacia el 2010. Un motor clave aquí es el crecimiento de los productos farmacéuticos biológicos tales como los anticuerpos para el tratamiento del cáncer - drogas para las que no existe síntesis química tradicional. El impacto en el segmento de las especialidades químicas variará enormemente. Por ejemplo, las enzimas y las fermentaciones ya están siendo usados en la producción de aromas y fragancias, mientras que otros mercados pueden estar todavía dominados por la química tradicional hasta después del 2010.

Las primeras aplicaciones de la biotecnología blanca en los segmentos de mayor volumen - polímeros y productos químicos a granel - han sido comercializadas. Sin embargo, en estos segmentos determinados avances tecnológicos y medidas de políticas determinará la última adopción de la biotecnología blanca.

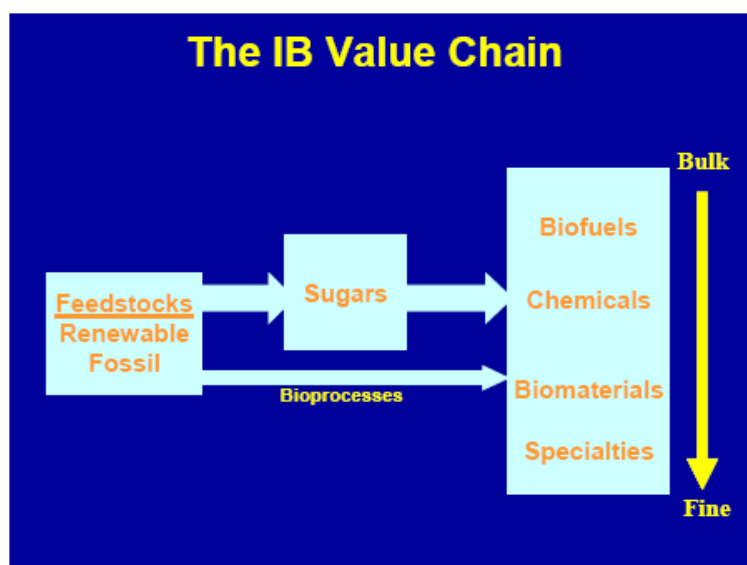
Como puede verse en la figura siguiente, la biotecnología blanca será clave para la competitividad de muchas de las industrias europeas que ya están usando procesos biotecnológicos, incluyendo productos químicos, productos textiles y de piel, alimentación animal, papel, energía, metales y minerales, así como el procesado de residuos. Las estimaciones de McKinsey muestran que la industria química en solitario podría generar un valor añadido adicional de hasta 11 a 22 mil millones de Euros por año para el 2010, dependiendo de si la adopción es rápida o lenta. Dos fuentes contribuirán a esto. Una es los menores costos de las materias primas y del procesado, combinado con inversión de menor escala en las plantas de fermentación. La otra es los ingresos adicionales de productos innovadores, nuevos o de elevadas prestaciones.



#### 4. La cadena de valor de la biotecnología industrial

Actualmente, se pueden distinguir dos tipos de materias primas en la cadena de valor de la biotecnología industrial para la producción de combustibles, productos químicos en masa, materiales y especialidades químicas. Las materias primas fósiles se suelen usar para la bioproducción de ciertos compuestos por enzimas y/o microorganismos. Estos tipos de conversiones están típicamente limitados a bioespecialidades, tales como los productos químicos finos, y por tanto, se realizan a una relativamente pequeña escala en comparación con los procesos biotecnológicos industriales que usan materias primas renovables. Actualmente, el uso de materias primas renovables, tales como los productos y subproductos agrícolas, está ganando importancia como material inicial para nuestra futura cartera de productos. Los materiales agrícolas, entre los que se incluyen la (ligno) celulosa o el almidón, se convierten primero en azúcares, los cuales son posteriormente transformados en una amplia variedad de productos vía fermentación. También los residuos orgánicos agrícolas podrían ser valorizados de este modo. Para lograr esto, diferentes disciplinas científicas, incluyendo la bioquímica, microbiología, genómica, proteómica, bioinformática e ingeniería de procesos son reunidas bajo el paraguas de la biotecnología blanca.

La base de cualquier proceso biotecnológico (bioprocesos) es el uso de enzimas o células enteras, principalmente microorganismos. La modificación genética, también conocida como tecnología de ADN recombinante, permite hacer microorganismo a medida que den mayor rendimiento de productos químico concretos, o incluso producir productos nuevos si los genes son transferidos desde otros organismos. El incremento de la eficiencia de la reacción permite un mayor ámbito para reemplazar los procesos convencionales establecidos por otro más limpio, la fermentación a más baja temperatura, en un ambiente aislado seguro. La naturaleza altamente específica de las enzimas significa que los productos químicos pueden producirse en una forma más pura, y que los procesos biológicos no sólo requieren menores aportaciones de productos químicos, sino que también producen flujos de residuos menores y más manejables.



---

## 5. Objetivos fundamentales de la investigación en biotecnología industrial y áreas importantes de investigación y tecnología

Desde una perspectiva de negocio los objetivos principales para I+D en la biotecnología industrial son:

- El descubrimiento y optimización de cepas y biocatalizadores
- El desarrollo y producción de productos y procesos nuevos e innovadores de una manera eficiente desde los puntos de vista del coste y de la ecología
- Hacer uso de materia primas renovables como fuentes adicionales

En general, la mayoría de los procesos biotecnológicos industriales desarrollados hasta la fecha usan la forma biocatalítica más efectiva y conveniente, que es un microorganismo completo. Sin embargo, esto no excluye el uso de organismos superiores, en particular, cultivos de células vegetales, animales y humanas, o el uso de enzimas aisladas, ya que estas últimas pueden ser fácilmente combinadas con por ejemplo catalizadores químicos. En todos los casos, el factor principal es la producción eficiente atendiendo al coste y a los aspectos ecológicos de los compuestos deseados mediante:

- el desarrollo del mejor catalizador biológico para una función o proceso específico,
- la creación del mejor ambiente posible para la catálisis a realizar,
- la separación, purificación y posterior conversión química de los productos deseados a partir del proceso de fermentación.

El primer aspecto tiene que ver con la búsqueda del mejor biocatalizador posible, con funcionalidades mejoradas o totalmente nuevas.

Otra parte importante de la biotecnología blanca tiene que ver con el sistema de contención o bioreactor en el que debe funcionar el catalizador. Aquí el conocimiento combinado del científico y del ingeniero de bioprocesos interaccionan, proporcionando el diseño y la instrumentación para el mantenimiento y control del ambiente físico-químico, tal como la temperatura, aireación, pH, etc., permitiendo la expresión óptima de las propiedades biológicas del catalizador.

El tercer aspecto, el procesamiento post-producción (*downstream*) puede ser un procedimiento técnicamente difícil y caro. El procesamiento post-producción está primeramente relacionado con la separación inicial del medio del bioreactor en una fase líquida y una fase sólida, y la consiguiente separación, concentración y purificación del producto. Además ello incluye la posterior conversión química del producto de fermentación para conseguir el compuesto final deseado. Los principios de la ingeniería química juegan también aquí un papel fundamental en términos del diseño y operación de los sistemas de separación. Mejoras en el

---

procesamiento post-producción beneficiarán la eficiencia general y el coste de los procesos y hará los procesos basados en biotecnología competitivos frente a los procesos químicos convencionales.

Como resultado de las reflexiones con las principales partes interesadas, 7 áreas principales fueron identificadas:

- Nuevos enzimas y microorganismos
- Genómica microbiana y bioinformática
- Ingeniería i modelado metabólicos
- Funcionamiento y optimización de biocatalizadores
- Diseño de procesos biocatalíticos
- Ciencia e ingeniería de fermentación innovadoras
- Procesamiento post-producción innovador

## **6. Las principales áreas de investigación y tecnología - análisis detallado**

### ***6.1. La importancia de las diferentes áreas tecnológicas***

Se decidió trabajar alrededor de tres categorías de producto: una relacionada con el *input* del proceso (definición y uso de biomasa, recuperación de residuos, conversión en azúcares fermentables, etc.), una relacionada con (nuevos) bioprocesos y bioproductos, y una específicamente dedicada a la producción de biocombustibles.

Teniendo en cuenta la completa cadena de valor de la Biotecnología Industrial y los objetivos fundamentales de I+D, las áreas de investigación y tecnología puede ser mostradas frente a las áreas de producto. Mediante el uso de una o más cruces se puede acentuar la importancia de una tecnología particular (ver tabla).



Research & technology area	Biomass <sup>2,3</sup>	Bioprocesses and bioproducts	Biofuel <sup>4</sup>
<i>Novel enzymes and micro-organisms</i>	+++ (lc), ++ (s,vo)	+++	+++ (lc), ++ (s,vo)
<i>Microbial genomics and bio-informatics (systems biology)</i>	idem	++	idem
<i>Metabolic engineering and modeling</i>	0	+++	Cofermentation. +++ (lc)
Subsection: Protein expression	+++ (lc), ++ (s) + (vo)	+++	+++ (lc), ++ (s,vo)
<i>Biocatalyst function and optimization</i>	+++ (lc), + (s, vo)	+++	0
<i>Biocatalytic process design</i>	0 (Collaborations with academic not realistic)	++	0
<i>Innovative fermentation science and engineering</i>	+++ (lc), + (s, vo)	++	+++
<i>Innovative down-stream processing and chemistry</i>	+++ (lc), ++ (s) + (vo)	+++	+++ (downstream)

0: neutral  
+: important  
++: very important  
+++: critical

Durante reuniones de trabajo específicas, se realizará una descripción y una prospección detalladas de las diferentes tecnologías, al igual que un análisis SWOT, y serán definidos las necesidades y retos.

Mientras, durante la preparación de este documento de trabajo, a partir de la Agenda de Investigación Estratégica se realizó por los socios industriales un primer análisis SWOT de distribución de productos comerciales en la UE. Los resultado se muestra en la tabla siguiente.

<sup>2</sup> lc : lignocellulose  
s : starch  
vo : vegetable oils

<sup>3</sup> Specific research on modifying crops for the production of bioproducts or bioenergy (such as high value biomass) will be treated in collaboration with the Platform "Plants for the Future".

<sup>4</sup> Biofuel: ethanol, biodiesel, butanol, new oxygenates

Para la UE:

<p><b><u>Strengths</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The enzyme key business players are heavily concentrated in Europe</li> <li>• EU is very strong in the development and production of bio-specialties (such as food ingredients, pharmaceuticals and fine chemicals)</li> <li>• EU has a strong chemical infrastructure and knowledge</li> <li>• The availability and diversity of renewable resources in the EU</li> </ul>	<p><b><u>Opportunities</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Develop education/thinking towards bio-based chemistry</li> <li>• Develop commercial products with added value</li> <li>• EU as the "hub" for IB</li> <li>• To meet the goals for EU competitiveness and Sustainable development</li> </ul>
<p><b><u>Weaknesses</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Viable raw material (availability and prices)</li> <li>• Lack of Entrepreneurship</li> <li>• Over-regulation and Bureaucracy</li> <li>• Fragmentation of R&amp;D</li> <li>• Lack of inter-disciplinary expertise</li> <li>• Lack of awareness among industry of IB applications</li> <li>• Discovery and biotech related research competences are mostly in the USA</li> </ul>	<p><b><u>Threats</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Low public acceptance of GMO technology</li> <li>• Risk of chemical companies leaving EU</li> <li>• R&amp;D can be "stolen" by the rest of the world to commercialize products elsewhere</li> <li>• Fundamental R&amp;D is disappearing in EU</li> </ul>

**Desafíos clave:**

Teniendo en cuenta esto, se han identificado algunos retos científicos y tecnológicos generales clave.

En el área de **Biomasa**, son:

- 
- Identificación de las materias primas de biomasa competitivas que son más apropiadas para las necesidades de la UE (disponibilidad y precio competitivo)
  - Realización de estudios de evaluación del ciclo de vida y de ecoeficiencia para identificar las materias primas de biomasa óptimas para la UE
  - El desarrollo y optimización de procesos viables para la conversión de materiales de biomasa en azúcares fermentables (por ejemplo, enzimáticos, físicos, químicos o combinación de ellos)
  - Creación de valor añadido para los co- y subproductos de los bioprocesos, para mejorar sus aspectos económicos
  - El desarrollo de bioprocesos basados en otras materias primas alternativas tales como la lignina o el glicerol, para las industrias química y energética
  - El desarrollo de un ciclo de fermentación de bucle cerrado (en el que los biorresiduos de un proceso puedan ser reciclados para alimentar otro proceso), por ejemplo, la pulpa de remolacha zucarera como una materia prima de biomasa sin explotar para uso futuro

En el área de **Bioprocesos y Bioproductos**, son:

- Como es difícil reemplazar productos existentes a causa de los (a menudo) altos precios del bioproducto, deben ser desarrollados procesos más eficientes, o deberían ser desarrolladas o identificadas nuevas propiedades para el bioproducto
- El desarrollo de nuevos (bio)productos con mayores prestaciones en aplicaciones existentes
- El desarrollo de bioproductos innovadores con nuevas aplicaciones y propiedades. Un obstáculo clave será la identificación de aplicaciones completamente nuevas.

En el área de **Bioenergía**, fueron identificados los siguientes retos clave tecnológicos adicionales:

- El desarrollo de enzimas óptimas y sistemas de fermentación robustos (por ejemplo: microorganismos y enzimas termofílicas) capaces de convertir directamente la celulosa y fermentarla en etanol
- Hacer estas tecnologías eficientes desde el punto de vista del coste
- El desarrollo de nuevos procesos fermentativos basados en el glicerol procedente del biodiesel como fuente de carbono

En próximas reuniones de trabajo los retos tecnológicos y científicos clave serán definidos, desarrollados y ampliados en mayor detalle en conjunción con las partes participantes.

## **6.2. Análisis detallado por área tecnológica**

### **6.2.1. Enzimas y microorganismos novedosos**

La biotecnología industrial está continuamente buscando microorganismos y enzimas novedosos. La diversidad de microorganismos y las moléculas que contienen o los procesos que realizan son absolutamente inmensos. Estas enzimas y microorganismos pueden encontrarse en casi todos los ecosistemas. Modificando

---

el ADN de estos organismos es posible optimizar estos procesos y adaptarlos al uso en la industria. El cultivo de las muestras puede llevar por ejemplo al **aislamiento de extremófilos novedosos** a partir de emplazamientos específicos.

Como las principales limitaciones de las enzimas son su precio y su disponibilidad industrial, el encontrar los microorganismos y enzimas más apropiados son los puntos clave para la viabilidad económica de los nuevos bioprocesos y bioproductos. El cribado (*screening*) es, por naturaleza, un paso esencial que requiere una inversión importante. Está claro también que se necesita mejorar y facilitar los procesos de producción.

El reconocimiento de que la mayoría de microorganismo en el medio ambiente no puede ser cultivada por métodos estándar estimuló el desarrollo de la **metagenómica**. Debido a la relativa ineficiencia de las técnicas de cultivo de laboratorio estándar, la riqueza potencial de los recursos biológicos en la naturaleza es todavía relativamente desconocida y no caracterizada. La metagenómica representa un potente instrumento para acceder a la abundante biodiversidad de muestras nativas medioambientales. La valiosa particularidad de la metagenómica es que proporciona la capacidad de caracterizar de forma efectiva la diversidad genética presente en las muestras independientemente de la disponibilidad de técnicas de cultivo en laboratorio. La información de las bibliotecas de metagenómica puede enriquecer el conocimiento y las aplicaciones de muchos aspectos de la industria.

Las nuevas tecnologías de **cribado de alta capacidad** (*high throughput screening*) de bibliotecas y organismos para la clonación y expresión de genes diana es otra tecnología esencial. Mediante el uso de la robótica, test predictivos específicos tienen que ser desarrollados para limitar el campo de candidatos a aquellos genes que con alta certeza puedan producir la proteína deseada cuando se transfieran a un microorganismo huésped.

#### ¿Qué tipo de investigación proponemos?

En el área de *Biomasa* y *Biocombustibles*, la atención debería centrarse en convertir y/o degradar la materia prima de biomasa de la UE mediante

- La identificación y desarrollo de mezclas innovadoras que contengan enzimas y microorganismos novedosos que sean adaptados para convertir la biomasa de la UE en azúcares fermentables: por ejemplo paja de trigo, pastos, astillas de madera, pulpa de remolacha azucarera, etc.
- El desarrollo de microbios robustos para fermentación para simplificar y mejorar la eficiencia del proceso de fermentación a etanol
- El desarrollo de nuevos procesos (combinación de físicos, químicos y enzimáticos/microbianos) para producir a partir de la lignina por medio de enzimas y microorganismo moléculas aromáticas para la industria

En el área de *Bioprocesos* y *Bioproductos*, una atención específica debería dirigirse hacia

- 
- La búsqueda de enzimas y microorganismos novedosos de ambientes específicos o extremos (extremófilos) tanto por aislamiento directo como por técnicas metagenómicas para crear un rango creciente de procesos biológicos de uso industrial
  - La implantación de herramientas y tecnologías nuevas, sencillas y rápidas para descubrir la funcionalidad y propiedades de (nuevas) enzimas (tecnologías de cribado de alta capacidad)
  - Nuevas tecnologías para posibilitar que los organismos extremófilos sean susceptibles de ser sometidos a técnicas de ingeniería metabólica

### 6.2.2. Genómica microbiana y bioinformática

La clave para entender las actividades de los microorganismos reside en un mejor conocimiento de su genética. Con un buen mapeo genómico, estaríamos en una mejor posición para identificar rutas metabólicas deseables y adaptarlas a los procesos de fabricación. Avances recientes en biología molecular y en el equipamiento disponible para la investigación en este campo han permitido la cada vez más rápida secuenciación de grandes porciones de los genomas de varias especies. Esta avalancha de información ha requerido un almacenamiento, organización y catalogación cuidadosos de la información contenida en las secuencias. Las ciencias de la información han sido aplicadas a la biología para originar el campo denominado **bioinformática**. A pesar de que el almacenamiento y organización de millones de nucleótidos está lejos de ser banal, el diseño de una base de datos y el desarrollo de un interfaz en la que los investigadores puedan acceder a la información existente y enviar nuevas entradas son sólo el principio.

Los programas de secuenciación de genomas microbianos han identificado un gran número de genes microbianos, incluyendo numerosos genes de función desconocida y muchos genes que codifican proteínas potencialmente útiles para la biotecnología industrial. Las actividades de secuenciación de genomas continúan a un ritmo incluso más rápido. Una similar rápida acumulación de grandes grupos de datos está ocurriendo en otras actividades a escala genómica, tales como el análisis de *microarrays* de expresión de transcriptomas, el análisis de proteomas, el análisis de “interactomas” de proteínas, etc. Estos métodos genómicos han sido excepcionalmente potentes en la provisión de un gran número de genes candidatos para su posterior análisis experimental. Sin embargo, estos últimos se han desarrollado de un modo mucho más lento y se está abriendo una brecha entre la acumulación de información genómica y su evaluación experimental y explotación práctica. Por ello, hay una escasez de métodos capaces de identificar genes relevantes e información relevante en la abundancia de información genómica disponible hoy en día.

La bioinformática es el medio de trabajo de la biología de sistemas, cubriendo actividades que van desde anotaciones genómicas automatizadas a la integración de grupos de datos dispares de diferentes actividades a nivel de sistema. Estas actividades tendrán que ser extendidas e intensificadas ya que la velocidad de generación de información se ha incrementado a niveles sin precedentes.

De especial importancia para la biotecnología industrial es la reconstrucción de rutas metabólicas desde secuencia genómicas anotadas, teniendo también en cuenta la información “accesoria” y sensible al contexto tal como el agrupamiento de genes en el cromosoma, los eventos de fusión de proteínas, la ocurrencia de perfiles o signatura, y la presencia de sitios reguladores compartidos para deducir el acoplamiento funcional

---

de proteínas implicadas en procesos celulares relacionados (tal como una ruta). En este sentido, se encontrarán pronto disponibles la rápida evaluación de las capacidades metabólicas de cepas específicas y sus implicaciones inmediatas para el diseño del proceso. Esto necesita ser complementado por el desarrollo de algoritmos apropiados para evaluar sistemas infradeterminados. Cuando sea posible, esto debería incluir también mecanismos reguladores conocidos, extraídos de experimentos de las disciplinas “-ómicas” así como de la literatura. Este es un prerrequisito *sine-qua-non* para la integración de la información de diferentes fuentes tales como la transcriptómica, metabolómica, proteómica, etc.

¿Qué tipo de investigación proponemos?

- **Genómica microbiana**

La genómica funcional microbiana se encuentra en el corazón del diseño y estudio de los bioprocesos industriales futuros. Hablando en términos generales, alterará nuestra percepción del diseño del bioproceso de dos formas fundamentales: i) expandirá de forma dramática el espacio genómico disponible que pueda servir como fuente de entendimiento de las propiedades microbianas fundamentales, tales como las funciones de los genes y los módulos reguladores y como fuente para actividades novedosas o modificadas; y ii) constituirá la base intelectual de nuestra futura visión racional, basada en modelos, del diseño celular para mejorar en varios órdenes de magnitud nuestros futuros esfuerzos para el diseño de biocatalizadores.

- **Genes novedosos de función conocida**

La explosión de los proyectos de secuenciación microbiana está abriendo un gran catálogo de nuevos catalizadores al igual que una fuente *in silico* única para el estudio de los fundamentos genéticos del diseño de cepas y de la historia evolutiva. Este recurso proporciona un acceso directo a múltiples variantes de funciones ya identificadas que pueden servir para alimentar posteriores experimentos, como por ejemplo equivalentes funcionales bajo diferentes condiciones ( tales como genes de hipertermófilos), o como alimentación para el diseño de enzimas multi-dominio. La adquisición de genes para biocatálisis combinatoria o para el diseño de rutas será cuestión de simplemente seleccionar algoritmos apropiados para buscar un espacio genómico en expansión permanente. En combinación con nuestra capacidad mejorada para sintetizar genes artificiales para segmentos de ADN cada vez mayores, el ensamblaje de rutas artificiales pero adecuadamente diseñadas para el huésped de producción seleccionado debería verse facilitado.

- **Clarificación de la función de genes desconocidos**

Deberíamos estudiar racional y eficientemente la función de los genes de función hasta ahora desconocida en disrupciones génicas dirigidas y a nivel de sistema y en estudios de sobreexpresión, lo cual llevará a un conocimiento mucho más completo de los organismos modelo disponibles en biotecnología blanca. Ello requerirá también métodos novedosos para determinar el comportamiento de las cepas mutantes resultantes más allá de la afirmación digital de crecimiento/no crecimiento. Además, el avance de nuestra capacidad para integrar el contexto del segmento dado de ADN, inspirado por la diversidad de posibles modos de realización a partir del espacio genómico ya muestreado, dentro de una anotación de genes también mejorará las asignaciones funcionales.

- **Avance en el entendimiento de aspectos más complejos**

Más allá del nivel del gen, el esbozo a partir del gran espacio genómico permitirá también delinear mucho más profundamente la estructura de aspectos más complejos que son importantes para la biotecnología industrial, tales como la formación de aromas y las rutas involucradas, las respuestas al estrés, las rutas sintéticas de productos naturales, etc. Finalmente, los avances en genómica comparativa revelarán los mecanismos moleculares de cómo la evolución conduce a enzimas novedosas, agrupaciones, e incluso arquitectura de cepas, y ello nos instruirá sobre los principios básicos que necesitamos para reflexionar sobre cuándo diseñar cepas adecuadas para procesos biotecnológicos.

- **Bioinformática**

Considerando la gran cantidad de información que se genera desde los diferentes proyectos “-ómicos”, un importante futuro papel de la bioinformática es el análisis automático de datos en grandes grupos de información, su interpretación automática, y su apropiada representación visual al usuario. Además, sería necesario que la interpretación fuera cualificada mediante la integración de otros datos disponibles a partir del trinomio proteoma/transcriptoma/metaboloma y de las observaciones de la bibliografía. Tales niveles de integración no están prácticamente disponibles en la actualidad. Además, necesitamos refinar los métodos estadísticos que se aplican al análisis de datos para mejorar la obtención de conocimiento a partir de cantidades ingentes de datos. En última instancia, el objetivo de la bioinformáticas será abstraer conocimiento y principios a partir datos a gran escala para presentar una completa representación de la célula y del organismo, y para predecir sistemas computacionales de mayor complejidad, tales como las redes de interacción en procesos celulares y los fenotipos de organismos completos.

- **Construcción de actividades sobre la genómica - biotecnología de sistemas**

Luego del gran aumento de conocimiento relevante para la biotecnología blanca, la genómica formará la base de nuestros esfuerzos de diseño racional de cepas para los que necesitamos traducir los conocimientos novedosos adquiridos en biocatalizadores industriales altamente eficientes. Una secuencia genómica es aquí el punto de referencia para cualquier subsiguiente tecnología exhaustiva de análisis a nivel de sistemas tal como la transcriptómica, proteómica, o metabolómica. Varias cuestiones clave con respecto a la biotecnología de sistemas deben ser tratadas en los futuros esfuerzos de investigación que requerirán la interacción de estas cuatro tecnologías, tal como la fisiología de las cepas bajo los estreses que ocurren durante el ciclo completo de un proceso de producción. Sobre los recursos emergentes de la comunidad de la biología de sistemas, la biotecnología necesita complementar los elementos ausentes más específicos del proceso, tales como el comportamiento bajo condiciones de producción intensiva, el impacto de reorganizaciones racionales de grandes partes del genoma de un organismo, la combinación de nuevos rasgos (tolerancia a disolventes, resistencia al estrés, productividad volumétrica elevada, etc) en un organismo, y la aplicación de este conjunto de conocimientos en el diseño de cepas de producción altamente efectivas.

### 6.2.3 Ingeniería y modelado metabólicos



---

Dado que los elevados rendimientos de los productos de los procesos microbianos son condiciones *sine qua non* para su aplicación industrial exitosa, la **ingeniería metabólica** debería ser uno de los aspectos que encabezen una política que pretenda fomentar la biotecnología industrial, ya que pretende incrementar directamente los rendimientos del producto o la eficiencia de producción. La ingeniería metabólica es la mejora de las actividades celulares mediante la manipulación de los transportes enzimáticos y de las funciones reguladoras de la célula, usando de un modo característico la tecnología de ADN recombinante. Ello se puede lograr, por ejemplo, a través de:

- La introducción de enzimas novedosas exógenas (por ejemplo, de extremófilos, etc.) en un microorganismo óptimo, que tenga propiedades atractivas con respecto a su velocidad específica de crecimiento, genoma, estabilidad, eficiencia de proceso, requerimientos de crecimiento..., pero que no es un productor natural de cierto metabolito. La gama de productos de una popular cepa de producción puede, por tanto, ser aumentada.
- La optimización del metabolismo microbiano vía la manipulación de los niveles de enzima. Los niveles de enzima pueden ser alterados para redirigir el flujo metabólico hacia un metabolito particular. Esto supone más que la simple construcción de los bien conocidos organismos *knock-out* o mutantes de sobreexpresión, ya que hoy en día el foco está cambiando desde una sobreexpresión masiva o inactivación de genes hacia un control estrecho.

Sin embargo, la aproximación más habitual para la optimización del metabolismo microbiano supone hacer una conjetura basada en el conocimiento bioquímico de las rutas de síntesis para encontrar una modificación que pudiera mejorar o redirigir el flujo metabólico hacia un compuesto particular. Esto tiene que ser puesto en práctica mediante la modificación genética de los microorganismos después de lo cual la suposición tiene que probarse experimentalmente. Los modelos metabólicos pueden ser de una gran ayuda para apuntalar los efectos de modificaciones individuales ya que ello ayuda a entender las interacciones metabólicas y los mecanismos reguladores dentro de la compleja red metabólica. De esta manera ello ayudaría a acelerar este proceso ya que una hipótesis puede ser primero probada *in silico* para comprobar si las modificaciones genéticas originarán la mejora deseada.

#### ¿Qué tipo de investigación proponemos?

- La combinación de técnicas de genómica con la ingeniería evolutiva (selección de mutantes provistos de enzimas nuevas, mejores y en número superior). El cribado de alta capacidad de mutantes es requerido para acortar la fase de desarrollo de un nuevo proceso o producto. Vacíos en nuestro conocimiento sobre la red reguladora de las células vía interacciones proteína-proteína, proteína-ADN, etc. deben ser rellenados. Esto también incluye la exportación del producto desde las células y la compartimentación metabólica en las factorías celulares eucarióticas. Estos y otros aspectos de la regulación celular deberían ponerse en modelos matemáticos. A este respecto lo crucial es que la información sobre el funcionamiento celular debería ser obtenido para las condiciones que prevalecen en los procesos industriales, que conllevan estrés, crecimiento lento, fluctuaciones en las concentraciones de nutrientes, uso de mezclas de sustratos (tales como mezclas de D-glucosa, D-xilosa y L-arabinosa, originadas a partir de la hidrólisis de la biomasa), la formación del producto bajo “condiciones de mantenimiento”,



---

cinéticas de transporte de membrana en las condiciones extremas de los biorreactores industriales, permanencia del producto en relación a la recuperación de producto, etc.

- Investigación en ingeniería metabólica avanzada para la producción eficiente de bioetanol, biomateriales, productos químicos en masa y especialidades incluyendo moléculas enantiopuras. Investigación en el diseño e invención de nuevas rutas y/o redes enfocada en productos nuevos no naturales, y en la ampliación de la gama de huéspedes industriales microbianos de producción.
- Modelado matemático del metabolismo microbiano, dirigido hacia los modelos del estado estacionario y dinámico, incluyendo el desarrollo de herramientas metodológicas, particularmente para análisis de flujo y medición de metabolitos intracelulares.
- Expresión de proteínas: En este área, la investigación debería centrarse en la tecnología de huéspedes de expresión (no para ser compartida a nivel competitivo con el ámbito académico, sino de interés a un nivel pre-competitivo) mediante:
  - La profundización en el conocimiento de la síntesis, expresión, plegamiento, modificación y secreción de proteínas heterólogas
  - El descifrado de las rutas de secreción y el conocimiento de cómo manipularlas
  - El desarrollo de huéspedes microbianos novedosos para la óptima producción de proteínas.

#### 6.2.4 Funcionamiento y optimización de biocatalizadores

Técnicas tales como la ingeniería de proteínas, *gene shuffling* y técnicas de evolución dirigida posibilitarán el desarrollo de enzimas más adecuadas a ambientes industriales específicos. Estas herramientas permitirán también la síntesis de nuevos biocatalizadores para aplicaciones completamente novedosas, por ejemplo, la producción de compuestos no naturales.

Las enzimas son capaces de realizar reacciones con velocidades de conversión y especificidades elevadas. La explotación comercial de biocatalizadores es interesante debido a que los procesos biocatalíticos pueden rendir enantiómeros estereo-específicos y muchos menos subproductos. Sin embargo, los biocatalizadores naturales no se encuentran a menudo optimizados para su aplicación industrial. **La ingeniería de proteínas** es el diseño y construcción de proteínas mutantes, lo cual requiere un acercamiento multidisciplinar, que implica técnicas de ADN recombinante, técnicas bioquímicas, cristalografía de proteínas y representaciones gráficas computerizadas (modelización molecular).

##### ¿Qué tipo de investigación proponemos?

- Producción estereoespecífica de enantiómeros: desarrollo de herramientas para predecir “*in silico*” las enzimas apropiadas basadas en el genoma
- Un mayor entendimiento de las interacciones enzima-sustrato para posibilitar nuevas aplicaciones de enzimas o la síntesis de nuevos bioproductos
- La optimización del funcionamiento enzimático mediante la regeneración o diseño de cofactores. Expansión de la aplicabilidad de las enzimas cofactor-dependientes: desarrollo de nuevos sistemas de reciclado (enzimático, químico), cambio de la dependencia del cofactor, incremento de la eficiencia

- El desarrollo y optimización de biocatalizadores para sistemas robustos de fermentación (alta temperatura, sistemas no-acuosos, etc.). Las reacciones enzimáticas en disolventes no acuosos ofrecen nuevas posibilidades para la producción biotecnológica de muchos productos químicos útiles usando reactivos que no son solubles en medios acuosos. Las enzimas en medios no acuosos encuentran aplicaciones en síntesis orgánica, síntesis o resoluciones quirales, modificación de grasas y aceites, síntesis de polímeros a partir de azúcares, etc.
- Desarrollo y aplicación de métodos de cribado de alta capacidad (*high throughput screening*, HTS) para estudiar la actividad y (estereo)selectividad de librerías de enzimas y mutantes. Expandir la aplicabilidad de los métodos de evolución dirigida (métodos de HTS inteligente, ultra-HTS, métodos novedosos para crear librerías mutantes, etc.)
- Desarrollo de cascadas de bioconversiones
- Desarrollo de métodos genéricos para inmovilización/estabilización
- Crear nuevas funciones en armazones (*scaffolds*) enzimáticos existentes (promiscuidad catalítica)
- Expandir el rango de enzimas útiles y/o utilizables para biocatálisis (más enzimas oxidativas)

#### 6.2.5 Diseño de procesos biocatalíticos

Los procesos biológicos que funcionan bien en el laboratorio necesitan un cuidadoso escalado si se desea que sean igualmente efectivos a nivel industrial. Unos buenos conocimientos y técnicas de ingeniería de procesos son esenciales para esto. El **diseño de procesos biocatalíticos** óptimos ofrecerá grandes aumentos en la eficiencia de la producción de los productos químicos principales tales como fármacos, aditivos alimentarios o antibióticos al igual que en el tratamiento de las emisiones industriales y domésticas. Hoy en día, los nuevos diseños son resultado principalmente del razonamiento basado en casos particulares. Es por ello que las prometedoras interacciones de procesos son raramente descubiertas y explotadas en la práctica industrial. Por tanto, hay una gran necesidad en la tecnología de diseño sistemático para una selección rápida y fiable de nuevas configuraciones de proceso de alto rendimiento.

La tecnología de micro-reacción abre completamente nuevas posibilidades para la ingeniería química, química combinatoria y biotecnología. Dispositivos pequeños, baratos, independientes y versátiles aseguran reacciones múltiples simultáneas; la consecución de una selectividad máxima, mínimo de residuos e inversiones mínimas llevan a un mejor control del proceso, a una fabricación segura y a una industria basada en la producción bajo demanda hacia unos procesos más eficientes. Últimamente se están desarrollando microrreactores enzimáticos para numerosas aplicaciones tales como sensores, síntesis química, producción de energía y limpieza medioambiental. Merece la pena combinar las potencialidades de los microrreactores con las peculiares propiedades de las enzimas (por ejemplo, condiciones suaves de reacción, selectividad, beneficios medioambientales, etc.)

#### ¿Qué tipo de investigación proponemos?

- **Ingeniería de bioreacciones:** diseño de biorreactores y biocatalizadores novedosos para una operación más eficiente y posiblemente en continuo y para el desarrollo de procesos novedosos; reactores multifásicos; sistemas multienzimáticos y de células completas; reactores celulares novedosos. Rediseño

---

de procesos existentes para una mejor integración y reducción de los pasos del procesos y de los flujos de residuos; biosistemas novedosos para procesos existentes de síntesis química; diseño de procesos robustos y económicos con calidad y consistencia de producto aumentadas; desarrollo más rápido de bioprocesos por medio de estudios de reducción de escala; procesos novedosos para la producción optimizada de bioproductos.

- **Procesos en un chip:** micro- y nano-dispositivos (*biochips*) para análisis químico y bioquímico; *biochips* para detección y seguimiento molecular y celular; reactores micro- y nanoenzimáticos para incremento de la actividad del biocatalizador e intensificación y optimización del proceso.
- **Sistemas de multienzimáticos y microreactores:** los sistemas de multienzimáticos, constituidos por cascadas de enzimas que catalizan reacciones en múltiples pasos, dirigirán la preparación de biosensores para kits de análisis y diagnóstico, seguimiento de procesos y síntesis de proteínas en sistemas no celulares. Los reactores analíticos multienzimáticos están preparados para el seguimiento automatizado *on-line* de nutrientes y metabolitos en cultivos celulares y corrientes de procesos utilizando sistemas de detección ópticos y electroquímicos. También se prevé que desarrollen técnicas de micro/nanofluidos para el diseño y operación de reactores micro-enzimáticos. Los procesos enzimáticos en múltiples pasos serán también investigados mediante posicionamiento espacial o mezcla de diferentes enzimas dentro del reactor, ya que esta metodología posibilita que las reacciones en múltiples pasos sean realizadas de tal forma que no sea necesario aislar los intermediarios.
- **Bioconversiones multifásicas con células completas y reactores a pequeña escala:** las bioconversiones con células completas deberían ser desarrolladas para la producción de un amplia variedad de compuestos relevantes y la mayoría de ellas serán realizadas en sistemas multifásicos. La aproximación a microescala raramente ha sido aplicada en el campo de las biotransformaciones con células completas, para tratar de la identificación de condiciones de operación prometedoras, para caracterizar el sistema de bioconversión y para establecer un sistema representativo de monitorización. Esto requiere un conocimiento de los fenómenos subyacentes de la transferencia y mezcla de masa a escala micro y la concomitante modelización; y el desarrollo e implementación de correlaciones adecuadas de ingeniería que permitan una traducción efectiva de la información recogida a escala de micro-frascos y frascos agitados para los proceso a gran escala. El posterior escalado es el paso final esencial para finalmente valorar la validez de las conclusiones recogidas.
- **Biorreactores multifásicos:** para desarrollar biorreactores multifásicos, deben ser estudiados varios aspectos, tales como la caracterización hidrodinámica de biorreactores multifásicos de ascenso por aire (*air-lift*), la transferencia de masa gas-líquido en reactores de alta concentración de sólidos, y los fenómenos de transporte en microsistemas.
- **Otras áreas de investigación:** la integración de los flujos de materias primas y de residuos, el desarrollo de procesos en continuo, la mejora de la robustez de los bioprocesos, la explotación de la versatilidad de las biorrefinería microbianas, el desarrollo de organismos multicelulares como biocatalizadores, las

---

técnicas de inmovilización en la producción de productos químicos, el desarrollo de procesos de producción híbridos (químico/bio) y en cascada, etc.

#### **6.2.6. Ciencia e ingeniería innovadoras de fermentaciones**

Los procesos de fermentación necesitarán una mejora continua a medida que el conocimiento de la fisiología y nutrición microbianas sea combinado con un mejor entendimiento de las prestaciones del biorreactor y un mejor diseño del equipamiento. La ciencia e ingeniería de la fermentación constituye la base de trabajo de la mayoría de las industrias de bioprocesos así como de aquellos sectores industriales que hacen uso de uno o unos pocos pasos de bioprocesamiento en sus procedimientos. Esta disciplina está en la encrucijada de las ciencias de la vida, la química y la ingeniería química, y posee como eje la implementación de un cultivo celular (procariótico o eucariótico) dentro de un biorreactor a escala de producción. Aunque maduro en comparación con otros campos biotecnológicos emergentes tales como la genómica y la ingeniería metabólica, la ciencia e ingeniería de fermentaciones se están beneficiando de los avances en áreas específicas, incluyendo el escalado asistido por ordenador, la modelización y control de procesos. La necesidad de flexibilidad dentro de las industrias de bioprocesos establecidas (fermentaciones de antibióticos o fermentaciones de alimentos) dicta el diseño de biorreactores estándar (primariamente tanques agitados y, en menor grado, columnas de burbujeo o vasos de ascenso por aire) y el modo de operación (la mayoría en *batch* o en *fed-batch* cíclico), mientras que las aplicaciones nuevas y venideras (productos biofarmacéuticos a partir de células animales, biotratamiento de residuos tóxicos) pueden requerir un diseño de reactores y un régimen de operación innovadores (perfusión en continuo, *fed-batch* con un perfil de alimentación adaptativo). El caso de la tecnología de células animales es de especial interés porque el alto precio de la unidad del producto final (anticuerpos terapéuticos, citoquinas, etc.) podría justificar perfectamente el desarrollo de biorreactores no convencionales y de esquemas de control de procesos sofisticados. Este es un área con un potencial de crecimiento merecedor de más inversión en I+D.

La búsqueda de ingredientes para medios de cultivo con efectos cuantificables en las prestaciones de un bioproceso dado es ejemplificado por la tendencia actual hacia el uso en cultivos de células animales de componentes libres de suero y de otros provenientes de fuentes animales y por el reciclado progresivo de los residuos agroalimentarios dentro de medios para fermentaciones microbianas. Esta tendencia está vinculada a su límite lógico, con la implementación de pautas de emisión cero. El tema de las medidas de contención en relación a la potencial liberación de organismos modificados genéticamente debe ser tenido en cuenta.

#### ¿Qué tipo de investigación proponemos?

- El estudio de la influencia de las condiciones de fermentación en la actuación de los microorganismos, particularmente el estudio de las condiciones de estrés. La aplicación de estreses específicos puede ser beneficioso algunas veces. Habría que mostrar una atención particular al estudio de la fisiología de los microorganismos bajo condiciones de crecimiento extremadamente lento, ya que el proceso normal de fermentación debería rendir un máximo de producto y no de biomasa microbiana. Las herramientas de ingeniería deberían ser usadas para estrategias de diseño para la intensificación del proceso.

- El reciclado de biorresiduos y la recuperación de otros productos residuales (hacia una fermentación de bucle cerrado) - minimizando los biorresiduos por medio de la mejora de la eficiencia de la biocatálisis
- Ya que las herramientas modernas de bioinformática e investigación genómica llevarán a unas cepas de microorganismos de alto rendimiento cada vez más optimizadas la ingeniería de la fermentación debe avanzar al mismo ritmo que este desarrollo. Es necesario el acortamiento del tiempo de desarrollo del proceso. Esto incluye, además de una aproximación basada en el conocimiento, el desarrollo de sistemas de cultivo paralelo para hacer posible converger rápidamente el proceso de desarrollo en una solución optimizada.
- La ingeniería de biorreactores están introduciéndose en la biotecnología. Esto incluye el desarrollo de fermentadores de bajo coste, conceptos novedosos y alternativos de reactores y el desarrollo de herramientas de simulación para la modelización de los procesos de fermentación en diferentes escalas. La integración del proceso es un tema importante.
- El desarrollo de continuo en vez de fermentaciones en *fed-batch* o en cascada, especialmente para biocombustibles
- La sustracción *in-situ* del producto (ISPR)
- La automatización del seguimiento *on line* y de la modelización (transferencia de calor y masa)
- La co-fermentación para la producción simultánea de diferentes productos
- La reducción del consumo eléctrico (energía)
- El desarrollo y mejora de procesos baratos de fermentación en estado sólido
- La mejora de procesos robustos de fermentación en continuo, y la ruptura del paradigma de fermentaciones sumergidas (estado sólido, fase gaseosa, lecho fluidizado)
- El desarrollo de nuevas herramientas de medición *on-line* para la optimización de bioprocesos, control de retroalimentación y calidad de producto
- El diseño de reactores innovadores

#### 6.2.7. Procesamiento post-producción (down-stream) innovador

Históricamente, ha habido una falta de interés en el procesamiento post-producción en comparación con las tecnologías de las fases previas del proceso en la biotecnología industrial. Esa falta de interés ha resultado en un obstáculo tecnológico en los procesos más tradicionales por una deficiencia en equipos y sistemas de automatización especializados y de alta capacidad. Sin embargo, debido a que típicamente el 50-70% del coste total de producción en procesos tecnológicos puede atribuirse al procesamiento post-producción, es una parte muy importante del proceso global. Diseñar un proceso tecnológico económicamente competitivo y medioambientalmente sostenible significa considerar la separación post-producción necesaria para capturar el producto final durante el diseño inicial del proceso. Es clave tener en cuenta los requerimientos globales del procesamiento tan pronto como sea posible en el desarrollo de un nuevo proceso biotecnológico industrial. Los requerimientos específicos para obtener un proceso industrial efectivo y factible tienen que ser incluidos en el programa de investigación. Un **procesamiento post-producción** innovador (empleando por ejemplo tecnología de membrana, tecnología de fluidos supercríticos o técnicas cromatográficas) debe ser desarrollado para procesar nuevos productos biotecnológicos. Una dificultad adicional es el hecho de que el procesamiento post-producción es altamente específico del producto. Esto hace que sea muy difícil tratar el

---

procesamiento post-producción de una forma genérica, y como tal, es a menudo ignorado en los programas de investigación. Para captar el conocimiento referido al procesamiento post-producción, deben ser desarrollados sistemas expertos (con modelos integrados de los procesos unitarios usados en las plantas biotecnológicas) para asistir a los ingenieros de procesos a optimizar el diseño de procesamientos post-producción innovadores.

Para evitar los clásicos obstáculos que se encuentran en el **escalado** de un proceso a escala de laboratorio a un proceso industrial, es importante reconocer éstos desde un principio. **La integración y intensificación del proceso** es otra cuestión importante, especialmente para procesos biotecnológicos que se mueven cada vez más en el ámbito de los productos químicos de bajo valor y grandes volúmenes (los denominados bioprocesos de materias primas). Se hace necesario maximizar la eficiencia, y minimizar los costes y subproductos residuales para competir eficientemente frente a las opciones tradicionales. Alcanzar estos objetivos significa acercarse al diseño de bioprocesos y separaciones post-producción como un proceso simple e integrado. En esta aproximación, el biorreactor es considerado como una unidad de operación que integra las unidades de operación pre- y post-producción. Ejemplos de ello podrían ser:

- La intensificación del proceso para la eficiencia energética, la reducción de los costes de inversión, la minimización de subproductos;
- Las consideraciones químicas, tales como la selección del disolvente, en relación a los requerimientos de purificación;
- Los procesos en continuo frente a los procesos discontinuos o *batch*;
- El reciclado de los flujos de los procesos post-producción: en un bioproceso las posibilidades de reciclado se encuentran a menudo mucho más limitadas que en un proceso químico. Sin embargo, el posible reciclaje puede crear más opciones para el diseño del proceso, con menos costes de procesamiento o reducción de los flujos de residuos.

Además de diversas ventajas en comparación con la síntesis organo-química convencional, un inconveniente significativo es que las bioconversiones a menudo sufren de una productividad volumétrica baja. Dos razones principales para ello son:

- La presencia de productos de reacción en el medio de fermentación puede causar efectos inhibitorios o tóxicos en el microorganismo o biocatalizador, llevando a un uso ineficiente del biocatalizador.
- Los equilibrios químicos en bioconversiones son frecuentemente desfavorables para los productos deseados, llevando a bajos grados de conversión.

Ambos efectos pueden ser superados si los productos son sustraídos del medio tan pronto como se forman (**sustracción *in-situ* del producto o ISPR**) o mediante procesamiento *in-stream* u otros innovadores de procesamiento post-producción. En la ISPR las técnicas de separación están físicamente integradas con los biorreactores. Un modo de operación muy cercano a ISPR es el procesamiento *in-stream* en el cual la recuperación del producto ocurre en el bucle de reciclaje alrededor del biorreactor.

---

Además de estos modos de operación se habla de **procesamiento post-producción** en todos los casos con combinaciones de técnicas de separación (híbridas), materiales recientemente desarrollado con alta especificidad/selectividad (como membranas, electrodos, ligandos, adsorbentes, extractantes, resinas, etc.) o modos de operación en condiciones no convencionales.

¿Qué tipo de investigación proponemos?

La idea es desarrollar una caja de herramientas de técnicas a un nivel conceptual; diferentes técnicas para diferentes grupos de compuestos. Con una bien equilibrada selección de técnicas será posible cubrir la mayoría de las cuestiones de recuperación de productos en bioconversiones. Este tipo de investigación debería ser llevado a cabo por un consorcio de grupos de investigación y usuarios finales. Todos los socios podrían usar posteriormente esta caja de herramientas para afinar una técnica o una serie de técnicas para sus propios compuestos específicos.

Otras áreas de investigación en los campos del procesamiento post- y pre-producción son:

- Minimizar el flujo de residuos (tanto post- como pre-producción)
- Desarrollar métodos de producción sostenibles sin subproductos
- Ahorrar agua y energía durante la extracción de la biomasa
- Dirigir el equilibrio de reacción
- Integrar la recuperación post-producción y la fase química posterior (química in-broth)

## **7. Demostraciones y proyectos principales propuestos**

### **7.1. Biomateriales de altas prestaciones y nanocomposites**

Los biomateriales de altas prestaciones y los nanocomposites son materiales poliméricos producidos por o a partir de vegetales, microorganismo u otros bioproceso, y que están caracterizados por una funcionalidad específica basada en la micro/nanoestructura del material, derivada de su autoorganización. Otros biomateriales de altas prestaciones y nanocomposites son el resultado del diseño racional de biomateriales que utiliza el principio de los materiales naturales autoorganizados. Hay cada vez más interés en la preparación de superficies modificadas para bioadhesión, biosensores y administración de medicamentos. Por lo tanto, necesitamos investigación multidisciplinar, combinando elementos de síntesis orgánica y polimérica, métodos físicos, biotecnología e incluso ingeniería. La combinación de proteínas y materiales inorgánicos, a menudo con geometría específica a escala nano, ofrece áreas de productos nuevos e innovadores tales como productos autolimpiables, autorreparables y sensores.

Una variedad de procesos en finas películas y de técnicas de investigación de superficies pueden ser aplicados a proyectos orientados a nuevos materiales sintéticos y biotecnología. El desarrollo de nuevos polímeros usando la biotecnología es un campo de investigación de un enorme potencial. Combinaciones de polímeros y biomateriales naturales, al igual que polímeros y biomateriales sintéticos, muestran una gran variedad de



---

comportamientos estructurales y dinámicos complejos. Otros ejemplos son el diseño de nuevos materiales multicomponentes y de polímeros reticulados con materiales tales como los derivados del quitosano y polialquilen glicoles.

Nuevos biomateriales de altas prestaciones y nanocomposites son útiles para solventar diversos problemas que tiene que afrontar la sociedad actual europea:

- La elevada ingestión de medicamentos relativamente inespecíficos para curar las enfermedades principales. Los medicamentos son administrados a través del tracto gastrointestinal o del torrente sanguíneo pero normalmente deben ser activos en un lugar diferente. Sistemas de administración controlada específicos, biodegradables, no tóxicos deberían ser los ideales para transportar el medicamento a su diana y liberarlo allí y sólo allí. Esto disminuiría dramáticamente la cantidad total administrada de medicamento necesaria y permitiría el uso de medicamentos mucho más eficientes.
- La falta de tests rápidos de enfermedades. Sensores rápidos y fiables para la presencia de ciertas moléculas en fluidos biológicos permitirían análisis rápidos en fases en las que la enfermedad todavía puede ser curada.
- La falta de métodos para procesos de cicatrización rápida y regeneración de tejido dañado.
- La falta de tests rápidos de contaminación biológica. La contaminación microbiana o la putrefacción de alimentos pueden causar serias amenazas a la salud, especialmente a grupos vulnerables, y los tests rápidos de calidad y seguridad alimentaria serían beneficiosos.
- La necesidad de materiales más resistentes y más ligeros, para tejidos de prendas de vestir y tapicerías, automóviles, aviones, etc.
- La necesidad de recubrimientos para tejidos de prendas de vestir y tapicerías, etc., con prestaciones específicas como propiedades antialérgicas, propiedades terapéuticas, permeabilidad a la humedad, resistencia a las manchas, propiedades antiensuciamiento.
- La necesidad de recubrimientos para ventanas, edificios, etc., con prestaciones específicas como la resistencia a las manchas, propiedades antiensuciamiento y similares.
- La necesidad de agua potable limpia en lugares donde sólo hay agua marina o agua contaminada.

La razón para buscar bio-materiales reside en el hecho de que la dependencia de los recursos fósiles tiene que reducirse, y en la inspiración que se recibe de la Naturaleza proveniente de fenómenos de autoensamblaje y autoorganización.

Para producir materiales con propiedades para resolver los problemas descritos arriba, se necesita una investigación extensiva en temas básicos y aplicados.

En lo referente a la investigación básica, el estudio debería dedicarse a:

- La base del ensamblaje molecular en sistemas vivos. La célula biológica funciona por su autoorganización, pero ¿cuál es mecanismo molecular? Por ejemplo, ¿cuál es la naturaleza exacta de las interacciones entre proteínas y membranas? Esto debería llevarnos a un entendimiento molecular a un nivel que permita hacer predicciones muy precisas con relación a las formas de autoensamblaje de biomoléculas, y a la magnitud de sus interacciones.



- La base del reconocimiento molecular en sistemas vivos. Si entendemos cómo funcionan los receptores de la Naturaleza, podremos diseñarlos y producirlos nosotros mismos y utilizarlos para hacer sensores avanzados, por ejemplo para prevenir y detectar a tiempo enfermedades graves, para detectar agentes tóxicos y riesgos biológicos a bajas concentraciones, etc.

Usando el conocimiento obtenido de los estudios básicos, debería ser posible desarrollar biomateriales para las siguientes aplicaciones:

- **Liberación controlada de medicamentos y nutrientes.** Los biomateriales son más biocompatibles y por lo tanto son vehículos ideales que pueden ser administrado a seres humanos. La investigación debería centrarse en poner a punto las propiedades de los materiales, como la bioestabilidad y biodegradabilidad. Deben ser desarrollados sistemas nuevos y mejores para la encapsulación de medicamentos y nutrientes. Son necesarios nuevos conceptos que tengan en cuenta las respuestas a los cambios físico-químicos que provocan la liberación del compuesto encapsulado. Por ejemplo, el pH en la proximidad de una célula cancerígena es ligeramente más bajo que en las cercanías de las células sanas; el portador podría hacerse de modo que respondiera a estos mínimos cambios de pH y liberara el medicamento. La liberación controlada de nutrientes ha sido incluida aquí de una forma deliberada. La curación de enfermedades es una solución final y debido a que al edad promedio en Europa se está incrementando no podemos permitirnos centrarnos sólo en la gente enferma: debemos prevenir la enfermedad por medio de la administración de compuestos que mejoren de salud y prevengan la enfermedad. Estos compuestos tienen que ser también transportados y liberados en la diana correcta. Otra aplicación de los materiales de liberación controlada será los productos de cuidado personal.
- **Biomateriales como apósitos curativos y/o armazones en ingeniería de tejidos.** Algunos biomateriales como la celulosa bacteriana o el quitosano son conocidos como apósitos de curativos. Sin embargo, el proceso de cicatrización puede ser aumentado o acelerado mediante la aplicación simultánea de compuestos bioactivos (nucleótidos, oligopéptidos y algunos lisofosfolípidos) que pueden actuar como ligandos de receptores unidos a la superficie celular involucrados en la transducción de la señal. La unión de tales compuestos (o ligandos) a estos receptores puede estimular la proliferación de queratinocitos, fibroblastos, células endoteliales y otros tipos celulares que están involucrados en el proceso de cicatrización. La investigación debería centrarse en el uso de biomateriales como transportadores de ligandos estimuladores de los receptores de la membrana celular y en la liberación controlada de estos compuestos. Se puede también considerar la modificación química de los biomateriales existentes para obtener una nueva generación de apósitos curativos. Semejantes biomateriales modificados pueden ser usados no sólo como apósitos curativos sino también como armazones para cultivos celulares *in vitro* o para ingeniería de tejidos. El crecimiento del tejido se ve fuertemente estimulado cuando se encuentra presente un armazón adecuado; cuando el mecanismo por el cual las células reconocen sus sustratos sólidos sea conocido, se podrán idear biopolímeros (que deberían ser autodegradables en pocos meses) que puedan actuar como plantilla para el nuevo tejido.
- **Biomateriales para órganos híbridos artificiales.** Sería ventajoso desarrollar biomateriales con propiedades específicas que protegieran las células transplantadas alogénicas o xenogénicas del sistema inmune del receptor, evitando el uso de inmunosupresores.

- 
- **Materiales para envases inteligentes.** Hasta la fecha, el objetivo del envasado ha sido principalmente proteger el contenido frente a la suciedad, contaminación y/o oxidación. Sería útil idear materiales de envasado que actuaran como sensores, por ejemplo materiales que respondieran a la descomposición de la carne. Esto sería un indicador más fiable de la calidad de los alimentos que una indicación general de la fecha de caducidad en el embalaje.
  - **Recubrimientos antiensuciamiento respetuosos con el medioambiente.** La adherencia de diversas formas de vida marina a los barcos son un serio problema que es contrarrestado mediante el uso de ciertos productos químicos tóxicos. Esto podría eludirse si se pudiera recubrir los buques con un material que evitara la adhesión de los seres marinos. Esta es una aplicación en la que el rechazo de las moléculas biológicas es importante; entendiendo los mecanismos de reconocimiento molecular, se podrán también diseñar un sistema que repela los componentes celulares. El antiensuciamiento es también un tema importante en las membranas que son usadas para procesos industriales de separación.
  - **Materiales inteligentes (por ejemplo membranas, absorbentes) para separación de (bio)moléculas.** Pueden usarse para desalinización o eliminación de contaminantes del agua, o eliminación de malos olores de los alimentos. Alternativamente, pueden ser diseñados en tal forma que el producto de una reacción (bio)química sea retirado del reactor, para desplazar un equilibrio de reacción desfavorable al lado deseado, o para separar una (bio)molécula deseada de una solución diluida. La naturaleza es de nuevo una fuente de inspiración: la membrana celular posee numerosos mecanismos para acomplejar y transportar de modo controlado (bio)moléculas. El fenómeno del reconocimiento molecular involucrado debería ser utilizado para el desarrollo de procesos inteligentes de bioseparación.
  - **Superficies y matrices inteligentes para la inmovilización de enzimas y receptores.** Las enzimas son las herramientas de trabajo de la biotecnología industrial y por varias razones es importante inmovilizarlas en un soporte sólido. Actualmente la inmovilización de enzimas es un proceso más o menos al azar; sería ventajoso disponer de superficies y matrices que interaccionaran con la enzima de tal forma que la parte no catalítica de la enzima se uniera a la superficie, dejando la parte catalítica libre, para asegurar una óptima actividad. También los receptores debería ser inmovilizados de tal forma que sus capacidades de reconocimiento permanecieran inalteradas. Un ejemplo podría ser el uso de polipéptidos estructurales como separadores para la inmovilización de diferentes enzimas en posiciones distintas para permitir reacciones secuenciales, o polímeros catalíticos. Los materiales desarrollados y las técnicas deberían ser aplicables a conductos y reactores de dimensiones nano. Se podría pensar en nanotubos peptídicos o tejidos de seda natural (fibroína) como soportes sólidos para la inmovilización de enzimas.
  - **Superficies autolimpiables.** Una aplicación podría ser los revestimientos para ventanas tales que fueran limpiadas por la luz solar y la lluvia, o recubrimientos para ropas resistentes a las manchas. Yendo un paso más adelante se podría pensar en recubrimientos autorreparadores, como la pintura autorreparadora. Ello tiene relación de nuevo con los sistemas vivo, que son capaces de repararse a sí mismos utilizando el autoensamblaje; ¿podría esto trasladarse a los sistemas “no vivos”?
  - **Polímeros autoestructurados,** que podrían actuar como plantillas, o moldes para dispositivos electrónicos, o como memorias. Cuando la fabricación empleando aproximaciones convencionales deductivas llegue a su límite teórico, el bio-autoensamblaje inductivo podría permitir la fabricación de dispositivos electrónicos en la escala de 10-20 nm.

- **Hardware y software para análisis**, es decir, el reconocimiento molecular como un interfaz entre el ordenador y la actividad biológica. La comunicación usando señales eléctricas es muy común en biología (por ejemplo, corriente iónica o transferencia de electrones). Numerosos sucesos de reconocimiento e identificación podrían ser traducidos a señales eléctricas y electroquímicas que permitirían realizar la interconexión ordenador-biomolécula.
- **Nuevos biomateriales con propiedades que fueron consideradas “imposibles” en el pasado**. Algunos de los biomateriales autoensamblados poseen propiedades físicas notables (por ejemplo, la seda de araña es más resistente y mucho más flexible que el acero). El entendimiento de la base molecular del autoensamblaje podría permitir diseñar y fabricar materiales con propiedades únicas. Otro ejemplo podría ser una combinación de actividad antimicrobiana y unión selectiva a células tisulares específicas o materiales inyectables que puedan ser usados para reparar o fortalecer tejidos dañados o debilitados, por ejemplo, tratamiento de la incontinencia por estrés y uso en cirugía plástica/cosmética. Los materiales composites naturales de resistencia excepcional, tal como el nácar, podrían servir como fuente de inspiración para diseñar nanocomposites orgánicos-inorgánicos novedosos. Estos materiales deberían ser bio-derivados o al menos bio-inspirados. Esto significa que estarían contruidos en base a bio-unidades básicas, diseñadas utilizando principios derivados de los biopolímeros, o hechos por modificación enzimática de los biopolímeros.

## 7.2. Biorrefinerías integradas

El actual interés por desarrollar nuevas tecnologías para la utilización eficiente de biomasa vegetal renovable se espera que lleve a una eventual comercialización de biorrefinerías integradas que producirán conjuntamente alimentos, productos químicos, combustibles y electricidad. Hoy en día, la hidrólisis enzimática de la parte celulósica de materias primas lignocelulósicas a glucosa y celobiosa es un modo versátil y flexible de utilizar la biomasa lignocelulósica. La glucosa y la celobiosa producidas pueden ser usadas directamente en las industrias alimentaria y biotecnológica, o pueden servir como plataforma para producir una gran variedad de productos químicos en masa o especialidades, incluyendo la fermentación a etanol.

A escala de fabricación, tiene que haber una integración eficiente de varios pasos desde la manipulación, al transporte y procesado de la biomasa, la fermentación en biorreactores, y cualquier procesado de los productos químicos y la recuperación y purificación finales de los productos, el reciclado de los productos residuales. El nivel de sofisticación y control construido durante mucho años en la industria química tiene que ser alcanzado también en las biorrefinerías.

Las futuras biorrefinerías deberían procesar necesariamente la cosecha entera. Esto significa que se deberían incluir las partes lignocelulósicas de los vegetales (biomasa convencional o nueva).

La primera dificultad es bien conocida pero no está resuelta todavía: la separación eficiente de los tres componentes principales: la celulosa, la lignina y las hemicelulosas. El problema del pretratamiento es su severidad. Se encuentra bien establecido que las celulasas realizan una acción más eficiente cuando la estructura de la pared celular está “aflojada”. Pero esta severidad lleva a una degradación parcial de los

---

componentes. Hay una interacción para buscar un compromiso entre la severidad del proceso y la eficiencia de la enzima.

La valorización de la lignina es todavía un reto importante a pesar de los numerosos esfuerzos de investigación. ¿Cuál debería ser la calidad de la lignina que se alcanzara para una aplicación determinada?

Los biocombustibles son una de las principales salidas, pero también debemos interesarnos por ciertos compuestos intermediarios para aplicaciones química o por moléculas de alto valor añadido.

Dependiendo del tema, está claro que las necesidades de conocimiento son grandes y atañen a todas las áreas de investigación previamente descritas en este documento.

Otros temas posibles en este proyecto son: el diseño de la infraestructura necesaria, el desarrollo de materias primas y logística, soluciones y/o reciclado de subproductos y residuos, la realización de una correcta eco-eficiencia eco y de estudios de evaluación del ciclo de vida para evaluar los sistemas integrados, el incremento del uso efectivo del carbono, y de los recursos necesarios (agua, energía,...), el pretratamiento de biomasa, la posible integración con el emplazamiento químico o de agro-procesado, el impacto socioeconómico, la importancia de diseñar sistemas flexibles de biorrefinerías que pueda adaptarse fácilmente a las necesidades comerciales para ciertos productos.

### **7.3. Producción de productos químicos en masa**

Ejemplos bien conocidos de productos de biotecnología blanca son la producción fermentativa de antibióticos, aminoácidos, vitaminas y enzimas, productos relacionados con la medicina, alimentación y aplicaciones alimentarias. Muchos productos como los aminoácidos ácido glutámico, lisina, treonina y triptófano son producidos exclusivamente usando microbios en procesos industriales a gran escala. En otros casos, como la vitamina B2 hidrosoluble, los procesos biotecnológicos han sustituido con éxito la producción química, debido a sus menores costes y una eco-eficiencia mejorada. En contraste con esto, la mayoría de los productos químicos y polímeros son producidos por síntesis química a partir de petróleo y gas. Sin embargo, hay algunos ejemplos de bioproductos entre los productos químicos industriales. Los disolventes acetona y butanol, por ejemplo, fueron fabricados por fermentación durante varias décadas en el siglo pasado. Desde los años 50 estas fermentaciones han sido reemplazadas por síntesis químicas más eficientes y baratas. Esto puede que vuelva de nuevo: los altos precios del crudo, la bajada de los precios de los recursos renovables, y los progresos científicos alimentan las expectativas de que la biotecnología industrial sustituirá muchos productos químicos en masa. Recientemente, nuevos procesos piloto y de producción de biopolímeros como el PHA o de biomonomeros como el 1,3-propanodiol o el ácido láctico fueron anunciados por diferentes compañías. La identificación de más rutas biosintéticas para la producción nuevos productos químicos en masa sigue siendo un reto científico. Un aspecto es conseguir que las materias primas renovables se encuentren disponibles para la bioproducción competitiva de productos químicos en masa a bajo coste. La conversión de los materiales lignocelulósicos en azúcares de fermentación puede ser una solución. Es más, las rutas biosintéticas deben ser diseñadas para que metabolizan materias primas renovables a los productos

---

químicos deseados o a compuestos relacionados que puedan incorporarse a la cadena de valor de la química mediante conversión química incluyendo la denominada “*in broth chemistry*” y etapas baratas de purificación.

La producción de disolventes tales como el etanol, el isopropanol, el butanol y la acetona a partir de materiales lignocelulósicos como un proceso integrado podría ser un objetivo muy atractivo. Esto requiere de equipos multidisciplinares de especialistas en enzimas, en ingeniería metabólica en todos sus aspectos y nuevas técnicas de procesado post-producción tales como la recuperación *in-situ* del producto. También el factor del estrés microbiano necesitaría de una considerable atención en este proyecto para superar las inhibiciones por producto que están reduciendo el rendimiento general y la eficiencia del proceso. Además, debido al hecho de que son realmente productos químicos en masa, los efectos de sostenibilidad serán grandes. La introducción del bioetanol para biocombustibles como requiere la Comisión Europea es una buena piedra de toque y proporcionaría los incentivos necesarios para el éxito.

#### **7.4. Enzimas oxidativas como biocatalizadores industriales para química fina y en masa**

Las reacciones de oxidación regio y estereoselectivas (por ejemplo las hidroxilaciones de átomos de carbono no activados, las epoxidaciones de dobles enlaces, las hidroxilaciones aromáticas, las oxidaciones de heteroátomos y de Baeyer-Villiger) son de una importancia suprema en síntesis orgánica, y presentan problemas todavía no resueltos por los sistemas químicos convencionales. La incorporación del oxígeno a átomos de carbono no activados no se puede lograr con los métodos sintéticos tradicionales, pero el uso de monooxigenasas, dioxigenasas, y peroxidasas está surgiendo como una alternativa para superar estas limitaciones.

Las oxigenasas (mono- y di-) tienen en numerosos casos la versatilidad y selectividad necesarias para conseguir alcanzar muchas de las necesidades sintéticas industriales. Sin embargo, tienen todavía que superarse muchos problemas para las aplicaciones a gran escala (industriales):

- a) Un suministro efectivo de oxígeno cuando se usan células completas (nuevos difusores de oxígeno, nuevo diseño de reactores, sistemas orgánicos-acuosos en reactores en columna agitados por aire);
- b) Inhibición por sustrato y producto (suministro de sustrato y sustracción de producto *in situ*);
- c) Reciclaje de coenzimas (desarrollo de un vector de expresión genérico de reciclaje de coenzimas que produzca nuevos biocatalizadores recombinantes del tipo dos-en-uno en los que la oxigenasa se encuentre fusionada a otra enzima que regenere el coenzima);
- d) Selectividad y versatilidad del sustrato (arsenal de biocatalizadores recombinantes con una gran variedad de selectividades obtenida por medio del análisis de bases de datos genómicas);
- e) Estabilidad de células completas al igual que de los biocatalizadores aislados (inmovilización-atrapamiento, aditivos, modificación química);
- f) Biorreactores novedosos, por ejemplo reactores de biofilm, materiales de construcción y geometrías nuevos (reactores compactos con líquido de retención reducido)

Los puntos d. y e. deberían ser también abordados mediante mutagénesis dirigida y/o evolución dirigida (este último requiere el desarrollo de tecnologías de cribado de alta capacidad apropiadas).

La comparación entre las prestaciones de células completas y enzimas aisladas y con métodos químicos convencionales (cuando sea aplicable) debe ser realizada. Los sistemas celulares completos deben tratar de las condiciones para obtener una población autosostenible a través del crecimiento en un medio mineral y en una fuente de carbono apropiada para asegurar la actividad catalítica requerida. Una población celular con actividad controlada y con capacidad de regeneración de los cofactores es ventajosa para procesos en continuo.

### **7.5. Microorganismos mínimos y artificiales – biología sintética**

Los microorganismos mínimos o incluso totalmente artificiales que pueden ser usados para procesos de producción microbiana tendrían ventajas significativas en la biotecnología industrial. Estos hasta ahora hipotéticos microorganismos podrían derivarse de microorganismos naturales con una mínima colección de genes (microorganismo mínimos) o podrían ser generados de un modo totalmente sintético usando un grupo de genes esenciales (microorganismos sintéticos). Como estos organismos poseerían un metabolismo relativamente simple y son excelentemente entendidos y caracterizados, proporcionarían unas excelentes posibilidades para ser usados como organismos de producción simples y eficientes que puedan ser modificados y reprogramados fácilmente con fines de producción en biotecnología industrial. Aunque el objetivo es ambicioso, su realización es realista y por tanto constituye un tema excelente para el esfuerzo de la investigación en el ámbito europeo que cubriría casi todas las áreas científicas de la biotecnología industrial.

### **8. Acciones adicionales**

Una vez que la agenda de investigación estratégica haya sido desarrollada y consensuada por los participantes, será necesario suplementarla con un plan de acción basado en los siguientes principios:

- **Una planificación a largo plazo de la financiación de la investigación y su continuidad:** Si la biotecnología blanca tiene que cumplir con la prometedora contribución al futuro global de la competitividad y sostenibilidad industrial de Europa, el compromiso para apuntalar la I+D debe ser a largo plazo y garantizado. La experiencia científica tiene que ser construida y cultivada; no puede ser conectada y desconectada a voluntad. Mucho mayor énfasis en la biotecnología industrial en el 7º PM y posteriores programas, en línea con similares compromisos por parte de nuestros socios, es por lo tanto esencial. En este aspecto, la reciente propuesta del 7º PM de la Comisión, con la “bioeconomía basada en el conocimiento” como uno de los temas, es muy prometedora.
- **Coordinación de las políticas y objetivos europeos y nacionales:** Demasiada investigación es actualmente llevada a cabo de una forma descoordinada por parte de los Estados Miembros. Si queremos conseguir el máximo retorno de los fondos de investigación y no duplicar esfuerzos, se deberían poner en marcha programas nacionales de biotecnología industrial como parte de la agenda de investigación europea OVERARCHING
- **Promover la cooperación interdisciplinaria y superar la fragmentación:** Dada la naturaleza multidisciplinaria de la investigación y desarrollo en biotecnología industrial, es vital no dejar ciertas

---

actividades aisladas en “islas” de investigación. La unión de grupos de químicos, biotecnólogos, ingenieros, etc. en clusters proporcionará una masa crítica, permitiéndoles compartir instalaciones de apoyo y fomentar la cooperación y sinergia. Estos clusters pueden, con el paso del tiempo, crecer en centros globales de excelencia.

- **Facilitar la transferencia de tecnología:** Una investigación de alta calidad es de poco valor si no contribuye a la innovación y crecimiento económico. Se deberían tomar todas las medidas para facilitar un buen trabajo en cooperación entre las universidades y la industria, incluyendo el establecimiento de asociaciones entre entes públicos y privados.
- **Concentrarse en superar los obstáculos en la tecnología:** A pesar del rápido progreso en algunas áreas, la explotación de nuevas tecnologías puede estar a menudo retrasada por obstáculos en algunas áreas clave. Una buena coordinación general de los programas debería permitir una identificación temprana de estas áreas problemáticas y permitir centrar la experiencia en proyectos concentrados y ambiciosos para eliminar los obstáculos.

---

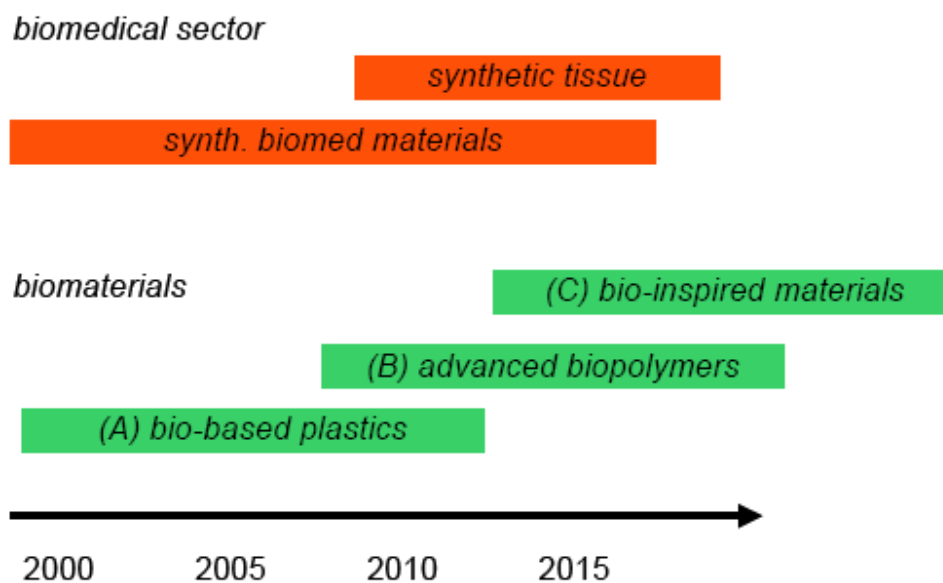
ANEXO 1

**Aportación para las secciones de Biotecnología Industrial y Tecnología de Materiales de la Agenda de Investigación Estratégica**

**Materiales bio-derivados**

**1. Introducción**

Este anexo sirve para estimular, estructurar y enfocar la discusión acerca del impacto potencial de la Biotecnología Industrial (o Blanca) sobre los Materiales Poliméricos. Se propone identificar las lagunas dentro del conocimiento existente así como las oportunidades, y proponer acciones concretas. Dos campos de aplicación principales para los “Biopolímeros” se pueden distinguir, a saber, el del sector biomédico, y el campo industrial de los biomateriales poliméricos convencionales y novedosos. El núcleo principal de este anexo trata sobre la fabricación industrial de materiales, sus monómeros y su estructuración, y sobretudo en el sector secundario. Tras un debate prolongado en el tiempo, varios desarrollos fueron identificados en ambos sectores, tal como se muestra esquemáticamente en la siguiente figura.



**2. Sector biomédico**

El sector biomédico se encuentra centrado actualmente en el desarrollo de materiales sintéticos para uso médico (lentes de contacto, implantes, etc.) donde la biocompatibilidad juega un papel fundamental. Se prevé



---

que en un número creciente de aplicaciones, el tejido original defectuoso pueda ser reemplazado por tejido sano sostenido por una matriz temporal o permanente. Los desarrollos en este campo se encuentran dirigidos por la “medicina de interfases”, la biología molecular y celular, así como la ingeniería mecánica y electrónica. Se espera que la biología de sistemas y la genómica jueguen un papel crucial en el entendimiento y, en una etapa posterior, en el diseño de tejidos eficaces. Los volúmenes de producción serán relativamente bajos, y el valor añadido alto.

### 3. Sector de biomateriales

Dentro del sector de los biomateriales, se pueden distinguir tres desarrollos principales: A. Bioplásticos (polímeros) basados en materias primas renovables, B. Polímeros avanzados con más y múltiples propiedades funcionales complejas, y C. Materiales “bio-inspirados” en los que los sistemas biológicos o los métodos de producción han servido como una inspiración para un producto estructurado complejo. Cada uno de ellos será discutido a continuación.

#### A. Bioplásticos.

Potencialmente, la biotecnología industrial ofrece nuevas rutas para la fabricación de productos químicos sobre la base de materias primas renovables tales como las cosechas agrícolas, y los correspondientes flujos de residuos (bagazo de caña de azúcar, cáscaras, etc.). Éstos proporcionan materias primas baratas para su selectiva conversión fermentativa o enzimática en productos. Por lo tanto, esencialmente, las propiedades de estos materiales se basan principalmente en las necesidades existentes ya definidas en cierta forma (la demanda del mercado). Uno de los principales impulsores es la sostenibilidad en el sentido del uso de materias primas renovables. El tipo de materiales previstos se pueden caracterizar como “en masa o a granel” (bajo coste, ahorro de la gran escala) y procesables con las técnicas de procesamiento existentes o (como mucho) ligeramente modificadas. Las necesidades son relativamente bien conocidas y se prevé que muchos de estos desarrollos emergerán durante los próximos 5 años en forma de productos comerciales (medio plazo). Ejemplos típicos son los novedosos monómeros para poliésteres y materiales similares, tales como el ácido láctico, el 1,3 propanodiol y el ácido hidroxipropanoico, y sus versiones (co-) polimerizadas, y también potencialmente los monómeros existentes fabricados actualmente a partir de materias primas petroquímicas, para los cuales se están desarrollando alternativas biotecnológicas (amidas, etileno, ácido acrílico, etc.).

#### B. Biopolímeros avanzados

Las moléculas biológicas presentan un rico comportamiento físico-químico, debido principalmente a la abundancia de grupos funcionales muy próximos entre sí que permiten una gran variedad de interacciones direccionadas y al azar. Los materiales biopoliméricos avanzados podrán satisfacer nuevas (mejoradas) propiedades, extensión de aplicaciones (durabilidad, vida útil, reciclabilidad), etc. Aunque muchas de las necesidades son conocidas y expresadas por la industria se prevé que muchos de estos desarrollos tardarán hasta 10 años para ser totalmente comerciales (medio/largo plazo).

- Oligómeros/polímeros monodispersos
- Oligómeros/polímeros quirales (para revestimientos/pigmentos)
- Carácter de cristal líquido

- 
- Copolímeros en bloque y otros nuevos polímeros
  - Nuevas unidades para síntesis (*building blocks*) (alta temperatura, elevadas propiedades mecánicas, elevados flujos)
  - Separación óptica y precisión dimensional

### **C. Materiales “bio-inspirados”**

Los desarrollos científicos y tecnológicos crean nuevas oportunidades (posibilidades y necesidades de aplicaciones/nuevos mercados). Los desarrollos en este área son típicamente a largo plazo (> 10 años). En este caso, la naturaleza sirve como inspiración para estructuras totalmente novedosas así como para nuevos procesos de fabricación.

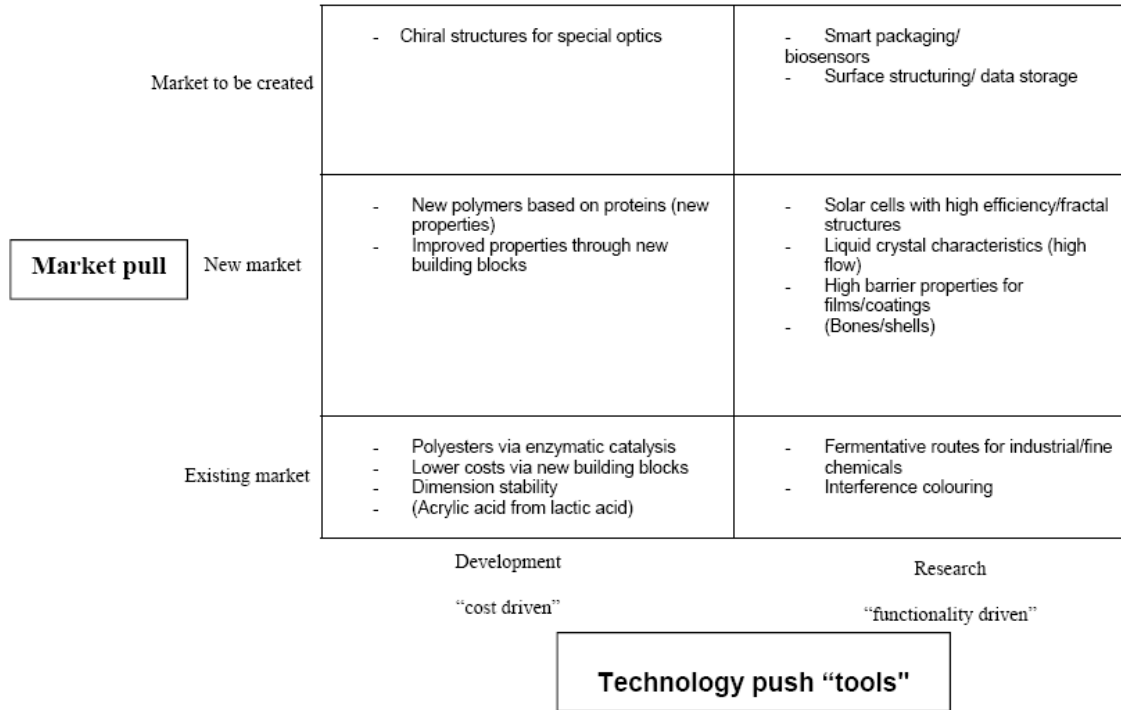
- Electrónica, por ejemplo la eficiencia de las células solares requiere fenómenos de transporte controlados, alcanzables a través de estructuras fractales
- Bio-estructuras: cristales de proteína y estructuras inorgánicas (por ejemplo huesos, conchas)
- Estabilidad dimensional, estructuras y dispositivos miniaturizados
- Estructuración de superficies en escalas muy reducidas (por ejemplo almacenamiento de datos)
- Propiedades de barrera
- Sensores químicos/físicos (por ejemplo envases inteligentes, identificación personal, etc.)
- Colores por interferencia/estructura en múltiples capas finas

En general: Creación de mayor detalle e inteligencia en el material y su aplicación.

### **4. Promotores de los desarrollos**

El programa entre las secciones de Biotecnología Industrial y Tecnología de Materiales podría basarse en dos direcciones en el enfoque del proyecto (ver esquema inferior):

- 1) Impulsado por la necesidad de nuevos materiales y propiedades (la demanda del mercado)  
También nuevas rutas para materiales existentes (desarrollo sostenible)
- 2) Impulsado por las oportunidades científicas y tecnológicas (empuje tecnológico)



---

## ANEXO 2

### **Cuestiones de especial interés y áreas prioritarias de la Agenda de Investigación Estratégica nacional** (Anexo elaborado por la Subplataforma de Biotecnología Industrial Española)

Una de las primeras y más importantes actividades de la Plataforma Tecnológica Española de Química Sostenible ha sido el desarrollo de una Agenda de Investigación Estratégica, cuya elaboración corresponde y compete a cada una de las Subplataformas que la integran en lo que respecta a su campo de interés. La Agenda de Investigación Estratégica describe los principales temas de investigación y cuestiones científicas que deben ser abordados para alcanzar los objetivos planteados en el documento de visión de la Plataforma, que decidió adoptar el documento de visión elaborado por la Plataforma Europea SusChem: “The vision for 2025 and beyond”. Este documento de visión proporciona las pautas para establecer la estrategia para la investigación en química sostenible, y para crear un marco en apoyo de la innovación en química y biotecnología en Europa y, por consiguiente, en España.

La Agenda de Investigación Estratégica no está concebida como un programa específico de investigación ni como un programa de trabajo. Se trata de un conjunto de principios, temas, necesidades y áreas de investigación que deben inspirar a todos los participantes cuando desarrollen sus propios programas o actividades. Define los temas prioritarios para la futura investigación, y contiene, así mismo, los planes de acción o programas tecnológicos de las diferentes áreas temáticas dirigidos a la obtención de una base suficiente para el consiguiente desarrollo y explotación comercial.

Fruto del trabajo y de las reflexiones de los diversos agentes que participan en la Subplataforma de Biotecnología Industrial de la Plataforma Tecnológica Europea de Química Sostenible SusChem se elaboró la Agenda de Investigación Estratégica Europea para la Biotecnología Industrial. Se trata de un documento en el que se describe la importancia de la Biotecnología Industrial para la competitividad futura de la industria europea y en el que se proporcionan las bases tecnológicas para la sociedad sostenible del futuro. Así mismo, se incide en el fuerte impacto que la Biotecnología Industrial tendrá en la economía a medio y largo plazo. En el documento se establecen también los principales objetivos para I+D en Biotecnología Industrial y se indican las áreas clave de investigación y tecnología que deberían ser abordadas durante los próximos años. Se trata, en suma, de un documento extenso e intenso, y muy completo desde el punto de vista de los contenidos. Se podría afirmar con un elevado grado de acierto, que en él se recoge todo aquello que es o puede ser relevante dentro del área de la Biotecnología Industrial, lo cual no puede sorprender teniendo en cuenta que en su elaboración han participado todos los sectores que tienen intereses en este campo, y lo han hecho a través de especialistas de reconocido prestigio internacional en las diversas áreas temáticas contempladas.

Con la finalidad de elaborar la Agenda de Investigación Estratégica de la Subplataforma de Biotecnología Industrial Española se decidió someter a estudio por parte de los participantes la traducción al castellano del documento elaborado por la Subplataforma Europea. Tras un periodo de reflexión y consultas, se consideró que el citado documento era lo suficientemente completo y exhaustivo, y que cualquier intento de realizar nuevas aportaciones al mismo sería una tarea muy ardua. Se estimó que era realmente complicado encontrar nuevos tópicos que no estuvieran ya tratados entre sus contenidos. Del mismo modo, teniendo en cuenta el ciertamente elevado número de temas incluidos en el documento, se planteó la posibilidad de eliminar

---

algunos de ellos en el documento final, cuestión que fue inmediatamente descartada por las posibles reticencias que ello podría generar entre los investigadores directamente afectados.

Como consecuencia de todas estas reflexiones se tomó la decisión unánime de adoptar íntegramente el documento de la Agenda de Investigación Estratégica para Biotecnología Industrial, elaborado por la Subplataforma Europea, como la Agenda propia de la Subplataforma Española. No obstante, desde la Subplataforma de Biotecnología Industrial se consideró, atendiendo a las sugerencias de los participantes, incluir algunos puntos en los que se debería incidir de un modo más explícito en el documento final, bien para recalcar su especial interés y relevancia, bien por su especial implicación a nivel nacional. Estos puntos son:

- **Destacar el carácter multidisciplinar de la Biotecnología Industrial:** Si bien este aspecto ya se menciona en la Introducción de la Agenda, su capital importancia requiere un mayor énfasis en su tratamiento. Dentro del campo de la Biotecnología Industrial se incluyen disciplinas básicas (como la Biología, la Microbiología, la Bioquímica, la Biología Molecular, la Bioinformática o la Química), y explícitamente aplicadas (diferentes Ingenierías). Todas estas disciplinas son igual de importantes y, en este sentido, la Biotecnología Industrial moderna no se concibe sin la participación e interactividad de todas ellas. Este hecho es de una gran importancia ya que el conocimiento combinado de todas estas áreas científicas puede crear sinergias que impulsen de un modo más intenso los avances dentro de este campo. Es, por tanto, esencial un buen contacto y coordinación entre las diferentes disciplinas, incluyendo la formación de grupos multidisciplinarios. La formación de grupos multidisciplinarios debería ser, por tanto, una cuestión prioritaria que debería ser favorecida y alentada por todos los agentes implicados en el desarrollo de la Biotecnología Industrial.
- **Estimular y favorecer la participación de las PYMEs:** El tejido industrial nacional, en general, y de los sectores químico y biotecnológico, en particular, se caracteriza por la predominancia de las PYMEs, en detrimento de las grandes empresas. Por ello, y sin que sirva de menoscabo para estas últimas, no sería realista obviar la importancia que las PYMEs deberían y deben tener en el desarrollo de la Subplataforma de Biotecnología Industrial y en las actuaciones que su actividad dé lugar en el futuro. Conviene recordar que la Plataforma Tecnológica Española de Química Sostenible es una iniciativa promovida por las propias empresas del sector a través de la Federación Empresarial de la Industria Química Española (FEIQUE), y que cuenta con el apoyo de la Asociación Española de Bioempresas (ASEBIO), entre otras organizaciones. Es por ello que las PYMEs deberían considerar la Plataforma como algo propio y, consecuentemente, prestarle la debida atención. Desde la Subplataforma de Biotecnología Industrial deseáramos, en definitiva, animar a la participación de las PYMEs en las actividades de la misma, así como promover y favorecer su mayor implicación en el desarrollo de la Biotecnología Industrial nacional. En este sentido, con el objetivo de estimular la participación de las PYMEs en el desarrollo de la Biotecnología Industrial, desde la Plataforma se promoverán las adaptaciones necesarias de los planes de I+D+i de las Administraciones Públicas.

### **Prioridades de la Agenda de Investigación Estratégica para Biotecnología Industrial**

Si bien se decidió durante la elaboración de la Agenda de Investigación Estratégica nacional adoptar íntegramente el documento europeo sin ninguna modificación, teniendo en cuenta el elevado número de temas

---

abarcados, y en aras de simplificar de algún modo su contenido, desde la Subplataforma de Biotecnología Industrial se decidió establecer una priorización de los temas incluidos. Esta priorización pretende reflejar un compromiso entre los intereses particulares de los participantes en la Subplataforma, y las áreas que se consideran serán de una mayor relevancia e interés atendiendo a las capacidades y particularidades nacionales. El hecho de priorizar no significa de ningún modo dejar de lado el resto de temas, sino que simplemente se pretende racionalizar los esfuerzos y recursos en aquellos casos que así lo exigieran.

A partir de la reflexión de los diferentes participantes en la Subplataforma se acordó una propuesta en la que se identificaron como prioritarios los siguientes temas:

### **1. Enzimas y microorganismos novedosos**

En el área de *Biomásas y Biocombustibles*

- Aprovechamiento energético de biomasa procedente de residuos y productos agrícolas por fermentación.
- Desarrollo de microbios robustos para fermentación a etanol.
- Creación de valor añadido para los co- y subproductos de los bioprocesos, para mejorar sus aspectos económicos
- El desarrollo de bioprocesos basados en otras materias primas alternativas tales como la lignina o el glicerol, para las industrias química y energética

En el área de *Bioprocesos y Bioproductos*

- Búsqueda de enzimas y microorganismos novedosos de ambientes específicos o extremos (extremófilos) para su aplicación a procesos industriales.
- El desarrollo de nuevos (bio)productos con mayores prestaciones en aplicaciones existentes
- El desarrollo de bioproductos innovadores con nuevas aplicaciones y propiedades.
- Implantación de herramientas y tecnologías nuevas, sencillas y rápidas para descubrir la funcionalidad y propiedades de (nuevas) enzimas (tecnologías de cribado de alta capacidad).

### **2. Genómica microbiana y bioinformática**

Esta área tiene más un interés desde el punto de vista de investigación básica que desde el punto de vista industrial, aunque puede servir de base de conocimiento para desarrollo de aplicaciones industriales futuras.

- Búsqueda de nuevas dianas mediante técnicas genómicas/proteómicas para el desarrollo de agentes novedosos con actividad farmacológica.

### **3. Ingeniería y modelado metabólicos**

- Investigación en ingeniería metabólica avanzada para la producción eficiente de bioetanol, biomateriales, productos químicos en masa y especialidades incluyendo moléculas enantiopuras. Investigación en el

---

diseño e invención de nuevas rutas y/o redes enfocada en productos nuevos no naturales, y en la ampliación de la gama de huéspedes industriales microbianos de producción.

- Expresión de proteínas: búsqueda de huéspedes microbianos novedosos y mejora en el conocimiento de los procesos de síntesis, plegamiento, modificación y secreción de proteínas.

#### **4. Funcionamiento y optimización de biocatalizadores**

- Producción estereoespecífica de enantiómeros: desarrollo de herramientas para predecir “*in silico*” las enzimas apropiadas basadas en el genoma.
- Mayor entendimiento de las interacciones enzima-sustrato para posibilitar nuevas aplicaciones de enzimas o la síntesis de nuevos bioproductos.
- Desarrollo y optimización de biocatalizadores para sistemas robustos de biocatálisis (alta temperatura, concentraciones celulares elevadas, sistemas inmovilizados y de producción/separación, sistemas no-acuosos, etc.).
- Desarrollo de biocatalizadores para utilización en medios no acuosos, principalmente en medios “verdes” tales como los líquidos iónicos y los fluidos supercríticos.
- Desarrollo y aplicación de métodos de cribado de alta capacidad (*high throughput screening*, HTS) para estudiar la actividad y (estereo)selectividad de librerías de enzimas y mutantes.
- Desarrollo de cascadas de bioconversiones.
- Producción de enzimas (y otros compuestos de alta especificidad).
- Desarrollo de métodos genéricos para inmovilización/estabilización.
- Expandir el rango de enzimas útiles y/o utilizables para biocatálisis.

#### **5. Diseño de procesos biocatalíticos**

- Ingeniería de bioreacciones: diseño de biorreactores y biocatalizadores novedosos para una operación más eficiente y para el desarrollo de procesos novedosos; reactores multifásicos; diseño de procesos robustos y económicos.
- Procesos en un chip: desarrollo de micro- y nano-dispositivos (*biochips*) para análisis químico y bioquímico, y para detección y seguimiento molecular y celular.
- Sistemas de multienzimáticos.
- Bioconversiones multifásicas con células completas y reactores a pequeña escala.
- Biorreactores multifásicos.
- Integración de los flujos de materias primas y de residuos.

#### **6. Ciencia e ingeniería innovadoras de fermentaciones**



- 
- Reciclado y minimización de biorresiduos y la recuperación de otros productos residuales.
  - Desarrollo de procesos en continuo.
  - Automatización del seguimiento *on line*.
  - Co-fermentación para la producción simultánea de diferentes productos.
  - Reducción del consumo eléctrico (energía).
  - Desarrollo de procesos de fermentación en estado sólido.
  - Diseño de reactores innovadores.

#### **7. Procesamiento *downstream* innovador**

- Reciclado de los flujos de los procesos post-producción.
- Minimización del flujo de residuos (tanto post- como pre-producción).
- Desarrollo de métodos de producción sostenibles sin subproductos
- Ahorro de agua y energía durante la extracción de la biomasa.
- Sustracción in situ del producto (ISPR), fermentación extractiva.

Además de todos estos temas considerados prioritarios dentro de cada área tecnológica, dentro del apartado de *Demostraciones y proyectos principales*, se han considerado de especial interés los siguientes:

- Biorrefinerías integradas.
- Producción biológica de productos químicos en masa.
- Enzimas oxidativas como biocatalizadores industriales para química fina y en masa.
- Evaluación técnico/económica de procesos de producción biotecnológica.