



PROGRAMA PARA CURSOS DE POSTGRADO

DENOMINACIÓN DEL CURSO: Biotecnología industrial de Levaduras: optimización, modelado y escalado de fermentaciones.

AÑO ACADÉMICO: 2026

DOCENTE/S A CARGO: Diego Libkind, Andrea Trochine, Martín Moliné, Lucía Álvarez

DOCENTE/S AUXILIAR/ES: Dr. Héctor Goicoechea (UNL), Dr. Luis M. Ducrey (UBA), Dr. Francisco Carrau (UdelaR, Uruguay), Dr. Carlos A. Rosa (UFMG, Brasil). Invitados de manera virtual: Dr. Christian Lopes (UNCO), Dra. Virginia Mazzone (UNQ), Dra. Natalia L. Rojas (UNQ). Ayudantes en las prácticas: Tec. Luciana Cavallini, Lic. Pablo Soraire, Dra. Julieta Burini, Dr. Adriano Bertelli, Dra. Sabrina Baibuch.

MODALIDAD: Presencialidad física: se desarrolla en edificios e instalaciones institucionales (presencialidad convencional).

FECHA PROPUESTA: 23/11/26 al 04/12/26

DESTINATARIOS: Alumnos de posgrado con temáticas relacionadas con la biología, microbiología, biotecnología, fermentaciones, o temáticas afines en levaduras u otros microorganismos. Los postulantes deben poseer formación sólida en microbiología general, metabolismo microbiano y técnicas fundamentales de biología molecular. Se priorizarán perfiles orientados a la investigación aplicada y el desarrollo de bio-emprendimientos.

FUNDAMENTACIÓN: El curso propuesto busca fortalecer las capacidades de formación avanzada en biotecnología de levaduras industriales, abordando de manera integrada los aspectos experimentales, computacionales y de escalado de bioprocesos. La iniciativa responde a la creciente demanda de profesionales con competencias específicas en la optimización y modelado de fermentaciones, un área clave para las industrias de alimentos, bebidas, biocombustibles, bioinsumos y biotecnología aplicada. La propuesta se enmarca en el esfuerzo regional por modernizar las estrategias de producción biotecnológica, incorporando enfoques de diseño experimental, inteligencia artificial y control de procesos que aumenten la eficiencia, reproducibilidad y sustentabilidad de los sistemas fermentativos. Al mismo tiempo, promueve la valorización de la biodiversidad microbiana nativa y su aprovechamiento responsable conforme al Protocolo de Nagoya y a la legislación nacional sobre acceso y transferencia de recursos genéticos.

OBJETIVOS: Objetivo general: Brindar una formación avanzada y aplicada en biotecnología industrial de levaduras, integrando herramientas de diseño experimental, modelado estadístico y escalado de fermentaciones, con el fin de optimizar bioprocesos desde una perspectiva científica, tecnológica y sustentable.

Objetivos Específicos:

Módulo I: Comprender la diversidad genética, fisiológica y metabólica de las levaduras de interés industrial, su domesticación y adaptación a diferentes procesos fermentativos. Analizar estrategias de bioprospección, conservación de cepas nativas y su aprovechamiento responsable conforme al marco ético y regulatorio vigente.

Módulo II: Aplicar herramientas de diseño experimental, análisis estadístico y modelado asistido por inteligencia artificial para optimizar procesos fermentativos. Integrar metodologías de superficie de respuesta, modelado cinético y simulación predictiva para la toma de decisiones basadas en evidencia.

Módulo III: Comprender y aplicar los principios de operación y control de biorreactores, criterios de escalado y estrategias de transferencia tecnológica en procesos con levaduras. Evaluar críticamente la reproducibilidad, viabilidad económica y sostenibilidad ambiental de los bioprocesos a distintas escalas.

PROGRAMA ANALÍTICO: MÓDULO I

Diversidad y bioprospección de levaduras para la industria. Domesticación de cepas industriales. Estrategias de mejoramiento de cepas.

Biotechnología industrial de levaduras (metabolitos, enzimas, etc). Mecanismos de tolerancia al estrés en cepas industriales.

Principios microbiológicos y tecnológicos de fermentaciones alcohólicas. Fermentación alcohólica, fenómeno crabtree, levaduras como cultivos iniciadores, factores más relevantes en desempeño fermentativo.

Biotechnología industrial de vino y cerveza. Rol de levaduras no convencionales, co-inoculación, agregado de identidad regional con levaduras, entre otros.

Fermentaciones industriales de otras bebidas y alimentos (ej. kombucha, panificados, entre otros). Interacciones microbianas y modulación del perfil bioquímico y sensorial.

MÓDULO II

Principios del diseño experimental: definición de factores, niveles, réplicas y aleatorización.

Análisis de la varianza (ANOVA) y ajuste de modelos empíricos de primer y segundo orden.

Diseños factoriales, fraccionados, Plackett-Burman y metodologías de superficie de respuesta (RSM).

Análisis de superficies de respuesta y curvas de contorno.

Optimización, funciones de deseabilidad.

Modelado cinético de fermentaciones. Modelado matemático y predictivo. Optimización multirrespuesta y robustez del proceso. Modelado asistido por inteligencia artificial.

MÓDULO III

Biorreactores: tipos y modos de operación. Batch, fed-batch y continuo; perfiles de alimentación; control de μ y manejo metabólico (inducción/evitación de Crabtree en *Saccharomyces cerevisiae* control de sustrato y %DO).

Estrategias de control de cultivos. Sensores e instrumentación (pH, %DO, temperatura, off-gas CO_2/O_2 , OD_{600} /turbidez); calibración/verificación; controles PID, DO-stat, pH-stat. OTR vs. OUR y DO crítico.

Escalado piloto e industrial de cultivos de levaduras. Criterios geométricos e hidrodinámicos del escalado (p. ej., Re del impulsor, N_p); potencia específica (P/V); transferencia de oxígeno (k_La) y mezcla. Limitaciones comunes (espuma, viscosidad, gradientes).

Calidad y transferencia. CQAs y CPPs esenciales; SOPs mínimos para reproducibilidad;



criterios de aceptación entre escalas; checklist de transferencia. CAPEX / OPEX en bioprocesos.

ACTIVIDAD PRÁCTICA / SALIDA DE CAMPO:

Manipulación y conservación de cepas de levaduras: Aislamiento y caracterización morfológica de levaduras industriales: aislamiento desde bebidas fermentadas (cerveza, vino, kombucha), observación microscópica, cálculo de viabilidad y vitalidad en inóculo. Uso de la aplicación Microbrew.ar y Brewscopio (desarrollo propio).

Ensayo de evaluación de variables con influencia en la producción de etanol y otros metabolitos de interés en cepas convencionales y no convencionales para la producción de bebidas fermentadas.

Inoculación de microfermentaciones, seguimiento de fermentaciones y medición de parámetros fermentativos (pérdida de peso, consumo de azúcares, producción de etanol y ésteres/alcoholes superiores). Técnicas de medición de etanol (Anton Paar, GC-FID, otras).

Diseño y simulación de experimentos utilizando Design Expert. Análisis de sistemas experimentales propios de los participantes y propuestos en el curso.

Seguimiento de fermentaciones a escala de laboratorio: fermentaciones de bajo y alto alcohol, medición de variables (etanol, ésteres, acidez, CO₂, azúcares residuales). Selección de variables, diseño de los experimentos y análisis de datos.

Ajuste de modelos cinéticos a datos experimentales reales. Implementación de un modelo predictivo de fermentación mediante IA.

Operar un biorreactor con *S. cerevisiae* en cultivo estacionario; de modo de inducir/evitar el efecto Crabtree modulando μ (D), concentración de sustrato y %DO.

Operar bioreactor con *S. cerevisiae* en cultivo fed-batch; monitorear DO, azúcares y etanol; al finalizar calcular rendimientos (Y_{x/s}) y tasas específicas.

Estimar parámetro k_{La} por desoxigenación/reoxigenación; estimar $\mu_{m\acute{a}x}$ en chemostat incrementando D hasta el punto de washout; relacionar y discutir los parámetros con el desempeño observado en continuo y fed-batch, y sus implicancias de escalado.

Se trabajará en grupos, promoviendo la discusión crítica y la integración de saberes.

Las prácticas de laboratorio se realizarán en los laboratorios del CRELTEC, IPATEC (CONICET - UNComahue).

EVALUACIÓN Y ACREDITACIÓN: Acreditación: se requiere participación en 80% de las actividades prácticas y el trabajo final aprobado. Los participantes deberán presentar un informe final individual de las actividades de laboratorio, incluyendo el análisis de los resultados obtenidos en las microfermentaciones. Deberán interpretar los datos aplicando los conceptos aprendidos a lo largo del curso, identificar las variables más relevantes del proceso y elaborar conclusiones fundamentadas sobre el desempeño de las cepas y las condiciones fermentativas evaluadas. Adicionalmente se proponen presentaciones orales grupales integradoras donde los participantes informarán los resultados de los ensayos en biorreactores, donde integren lo aprendido en escalado y modelado.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA:

Berry, D. R., Russell, I., & Stewart, G. C. (2012). Yeast biotechnology. Springer Science &

Business Media.

Dyson, A., & Harris, J. (2002). Ethics & biotechnology. Routledge.

García-Ochoa, F., & Gómez, E. (2009). Bioreactor scale-up and oxygen transfer rate in microbial processes: An overview. *Biotechnology Advances*, 27(2), 153–176.

Giordano, P. C., Goicoechea, H. C., & Olivieri, A. C. (2017). SRO_ANN: An integrated MatLab toolbox for multiple surface response optimization using radial basis functions. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 171, 198-206.

Kim, O. D., et al. (2018). A review of dynamic modeling approaches and their applications in metabolic engineering. *Frontiers in Microbiology*, 9, 1690.

Kurtzman, C., Fell, J. W., & Boekhout, T. (Eds.). (2011). *The yeasts: A taxonomic study*. Elsevier.

Mandenius, C.-F., & Brundin, A. (2008). Bioprocess optimization using design-of-experiments methodology. *Biotechnology Progress*, 24(6), 1191–1203.

Myers RH, Montgomery DC, Anderson-Cook CM (2009) *Response surface methodology: process and product optimization using designed experiments*, 3rd edn. Wiley, New Jersey

Parapouli, M., Vasileiadis, A., Afendra, A.-S., & Hatziloukas, E. (2020). *Saccharomyces cerevisiae* and its industrial applications. *AIMS Microbiology*, 6(1), 1–31.

Ratledge, C., & Kristiansen, B. (Eds.). (2001). *Basic biotechnology*. Cambridge University Press.

Saha, B. C. (Ed.). (2003). *Fermentation biotechnology*. American Chemical Society.

Satyanarayana, T. (2009). *Yeast biotechnology: Diversity and applications*. Springer Science.

Singh, U. S. (2010). *Microbial biotechnology*. Oxford Book Company.

Wittmann, C., & Liao, J. C. (2016). *Industrial biotechnology: Products and processes*. John Wiley & Sons.

Wolf, K. (2012). *Nonconventional yeasts in biotechnology: A handbook*. Springer Science & Business Media.

BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA U OPTATIVA:

Albino, M., Albæk, M. O., Gargalo, C. L., Krühne, U., Nadal-Rey, G., & Gernaey, K. V. (2024). Hybrid modeling for on-line fermentation optimization and scale-up: A review. *Processes*, 12(8), 1635.

Chen, Y., Li, F., & Nielsen, J. (2022). Genome-scale modeling of yeast metabolism: Retrospectives and perspectives. *FEMS Yeast Research*, 22(1).

Du, Y.-H., Wang, M.-Y., et al. (2022). Optimization and scale-up of fermentation processes driven by models. *Bioengineering*, 9(9), 473.

Nienow, A.-W., Nordkvist, M., & Boulton, C. (2011). Scale-down/scale-up studies leading to improved commercial beer fermentation. *Biotechnology Journal*, 6(8), 911–925.

Wolf, K., Breunig, K. D., & Barth, G. (Eds.). (2012). *Non-conventional yeasts in genetics, biochemistry and biotechnology: Practical protocols*. Springer Science & Business Media.

APOYO TÉCNICO REQUERIDO: no se requiere

SOPORTE: ZOOM

CARGA HORARIA TOTAL: 80



Horas Asincrónicas: no

CRONOGRAMA: Se adjunta.

Andrea Trochine

DEPARTAMENTO DE POSTGRADO

Universidad Nacional del Comahue
Centro Regional Universitario Bariloche

Quintral 1250

Tel: 0294 – 4423374 / 4428505- Interno 454

deptopostgradocrub@gmail.com

