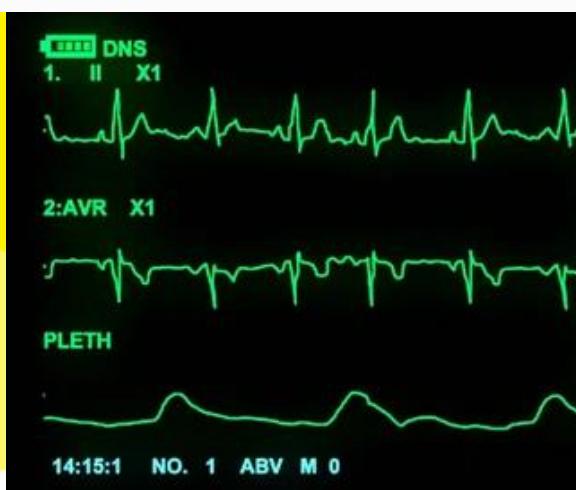
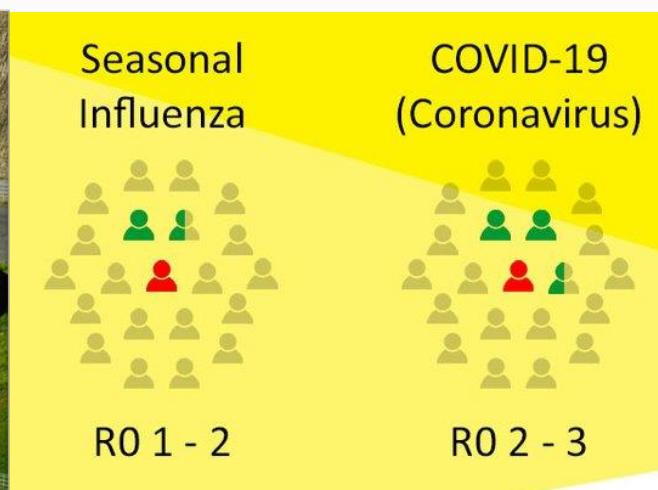


# Control de Sistemas Biológicos 2025

- Control de sistemas biológicos es una nueva materia introducida en el plan 2018 de Ingeniería Electrónica.
- El objetivo de la materia es estudiar problemas “reales” y cómo pueden ser abordados con herramientas de control e instrumentación como las aprendidas durante la carrera.



# Control de Sistemas Biológicos 2025

- Los problemas provienen del ámbito de los sistemas biológicos:
  - Biotecnología y bioprocessos:
    - Industrias de alimentos, productos y farmacéutica
    - Saneamiento de efluentes, gestión de deshechos y producción de energía.
  - Sistemas poblacionales:
    - Propagación de enfermedades
    - **Predador-presa**
  - Instrumentación biomédica
- Además, con profesores invitados, trataremos temas de:
  - Instrumentación biomédica
  - Procesamiento de señales biomédicas
  - Visita a fábrica de cerveza Dackel

# Control de Sistemas Biológicos 2025

- Bloque biotecnología y procesos:
  - Modelos de balance de masa (variable de estado no lineales).
  - Modos de operación de procesos (batch, fed-batch, continuo).
  - Estimación de estados mediante observadores.
  - Estimación de tasas mediante observadores.
  - Control adaptivo de variables biológicas.
  - **Control de variables ambientales.**
  - **Sensores y actuadores. Principios electroquímicos. Acondicionamiento.**
- Bloque sistemas poblacionales:
  - Modelos compartimentales.
  - Modelo SIR y variantes. Análisis de estabilidad
  - Estrategias de vacunación.
  - **Modelo predador-presa y sus aplicaciones.**
- Bloque bioingeniería:
  - **Origen de biopotenciales**
  - Seminarios

# Control de Sistemas Biológicos 2025

## Actividades

- Clases teóricas y prácticas
- Seminarios.
- Visita a industria

Teorías: martes de 14 a 17hs

Prácticas: viernes de 13 a 16hs

Fecha	Teoría	Práctica
4/3		
7/3	Introducción	
11/3	Modelos I	
14/3		TP Modelos
18/3	Modelos II	
21/3		TP Modelos
25/3	Sistemas de cultivo y alimentaciones	
28/3		
1/4	Estimación de estados y parámetros	
4/4		TP estimación
8/4	Estimación de estados y parámetros	
11/4		TP estimación
15/4	Sensores y actuadores	
18/4		
22/4	Consulta	
25/4	1er Parcial	
29/4	Consulta	
2/5		
6/5	Recuperatorio 2do parcial	
9/5		
13/5	Control de oxígeno y pH	
16/5		TP control O <sub>2</sub> y pH
20/5	Control biológico	
23/5		TP control bio
27/5	Control biológico	
30/5		TP control bio
3/6		
6/6		
10/6		
13/6		
17/6	Propagación de enfermedades	TP propagación de enfermedades
20/6	Feriado Belgrano	
24/6	Propagación de enfermedades	
27/6		TP propagación de enfermedades
1/7	Consulta	
4/7	2do Parcial	
8/7		
11/7	Consulta	
15/7	Recuperatorio 2do parcial	

# Control de Sistemas Biológicos 2025

- Requisitos:
  - Control Automático III (E1501)
- Evaluación:
  - Evaluaciones parciales para cada módulo de la materia en los períodos calendarios establecidos por la facultad.
  - Promoción con mínimo 6 en cada parcial.
  - Trabajos prácticos aprobados.
- Cronograma tentativo y material:
  - En Moodle
  - Martes y **viernes** de 14 a 17.

# Control de Sistemas Biológicos 2025

- Bibliografía:
  - *On-line Estimation and Adaptive Control of Bioreactors*, G. Bastin, D. Dochain
  - *Bioprocess Control*, D. Dochain (editor)
  - *Bioreaction engineering Modeling and Control*, K. Schügerl . K.H. Bellgardt
  - *Advanced Instrumentation, Data Interpretation, and Control of Biotechnological Processes*, Jan F. M. Impe, Peter A. Vanrolleghem, D. M. Iserentant
  - *Principles of Chemical Sensors*, J. Janata
  - *Modeling Infectious Diseases in humans and animals*, M. J. Keeling and P. Rohani
  - *Lectures on Mathematical Modelling of Biological Systems*, G. Bastin
  - *On modelling and control of mass balance systems*, G. Bastin

# Control de Sistemas Biológicos 2025

- Repositorios:

<https://perso.uclouvain.be/georges.bastin/>

Cuidado con los bots de Nexus Search y sci-hub en Telegram, porque dan copias pirata de los libros.

Lo mismo Anna's Archive

# Procesos biotecnológicos

Control de sistemas biológicos

# Introducción

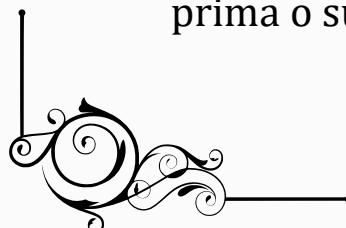
# Biotecnología y bioprocesos



La biotecnología, por definición, se puede asociar con cualquier tecnología que haga uso de organismos vivos, sistemas biológicos o parte de ellos para la generación de productos o servicios.

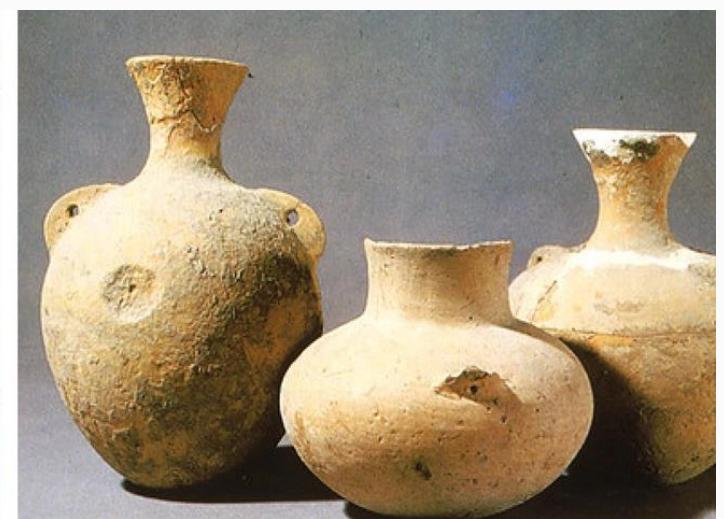
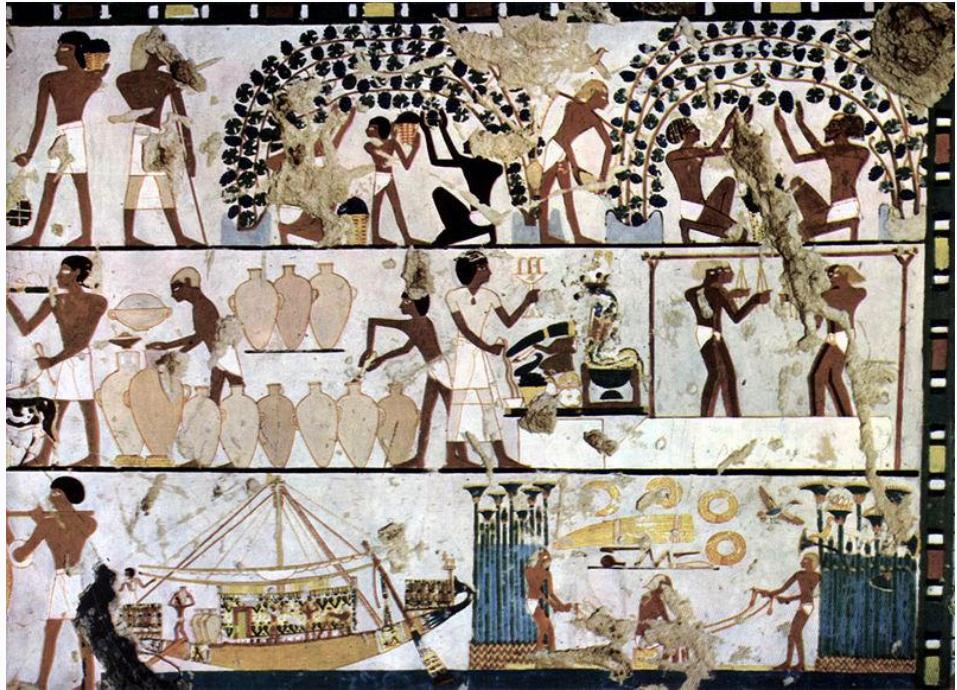


Los bioprocessos o fermentaciones son los procesos (industriales) en los que microorganismos (bacterias, levaduras, hongos, etc.) crecen a partir de una materia prima o sustratos, pudiendo dar lugar a los productos mencionados.



# Un poco de historia

- 7000 AC En China se inventa el Kui, bebida fermentada de arroz, miel y frutas.
- 4300 AC Receta de cerveza en tablas de arcilla babilónicas.
- 3500-300 AC Egipcios usan levaduras para levar pan y fermentar cerveza. También productos lácteos.
- 2000 AC Encurtidos en medio este.
- 300 AC Fermentación de vegetales en China
- 200 AC Fermentación de té en China (kombucha)
- 500-1000 DC Fermentación de legumbres o cereales. Miso, Sake.



# Un poco de historia

- 1683 Antonie Van Leeuwenhoek descubre la bacteria
- 1857 Louis Pasteur, crea la pasteurización, refuta teoría de generación espontánea, teoría germinal de la enfermedades infecciosas.
- 1900 Producción de glicerol, ácido láctico, acetona, butanol y etanol.
- 1928 Alexander Fleming descubre la penicilina.
- 1939 Producción en masa de antibióticos, enzimas y proteínas.
- 1980 Desarrollo de ingeniería genética, surgen los organismos genéticamente modificados y la producción de proteínas recombinantes.

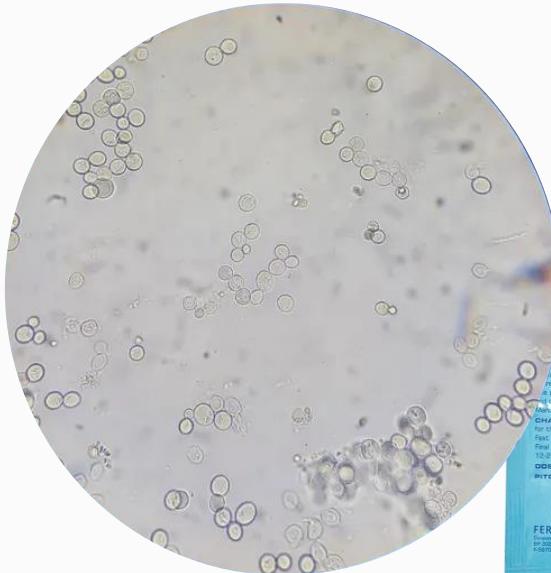


Louis Pasteur



# Algunos ejemplos: cerveza

Cereal – malta (azúcares)



*Saccharomyces cerevisiae*



↓ Azúcares  
↑ Alcohol



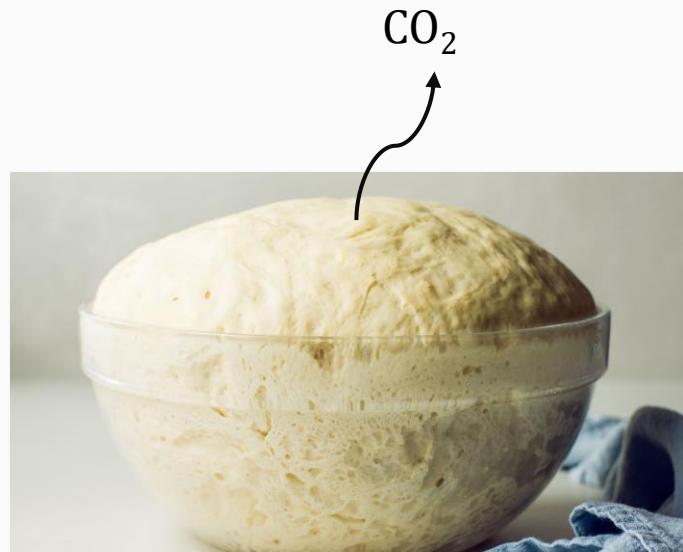
# Algunos ejemplos: panificados



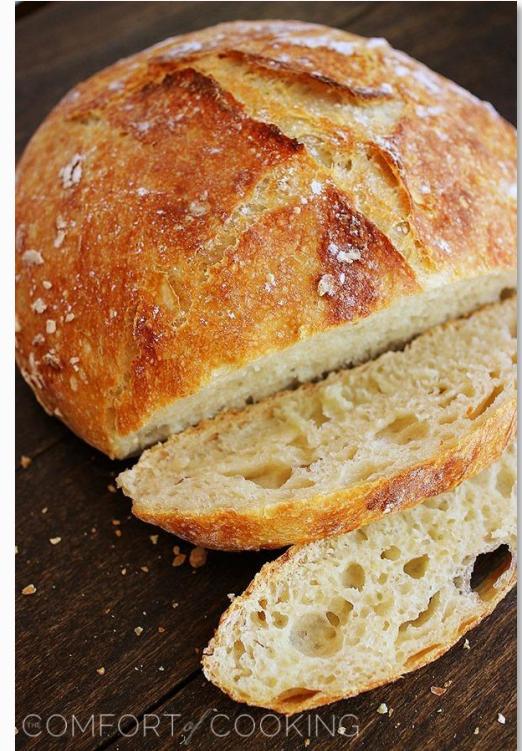
Harinas



*Saccharomyces cerevisiae*



Leudar/levar = fermentación



# Algunos ejemplos: antibióticos

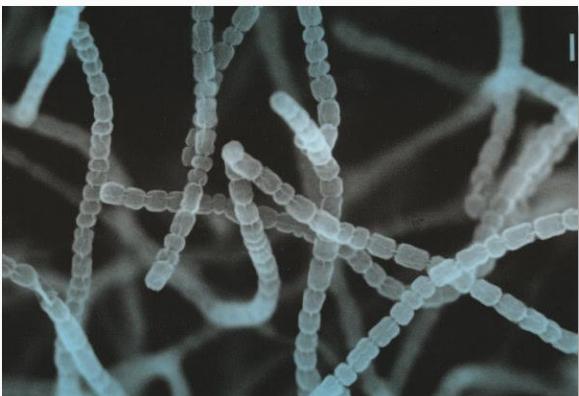
*Penicillium chrysogenum*



penicilina



*Streptomyces griseus*



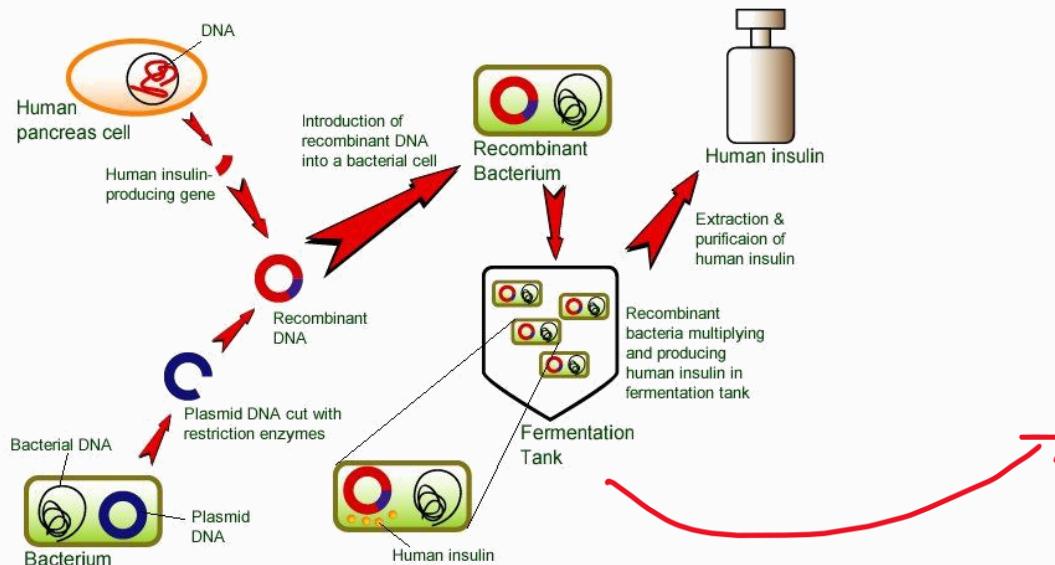
Streptomicina



Alexander Fleming

# Algunos ejemplos: hormonas y proteínas recombinantes

## Human Insulin Production



Se modifica genéticamente una bacteria para que produzca la proteína deseada.  
Cultivar la bacteria es más fácil y rápido.



Insulina



Eritropoyetina

**BIOSIDUS**

**ERITROPOYETINA 2,000 U.I.U.**

Eritropoyetina Alfa Humana Recombinante  
Recombinant Human Erythropoietin Alpha

Pólvola seco y soluble para solución inyectable.  
Freeze dried powder and water for injection.

Para inyección intravenosa o subcutánea.  
For intravenous or subcutaneous injection.

**CONTENIDO NETO:**  
1 vial con polvo y 1 ampolla con 2 ml. diluyente,  
1 jeringa desechable, 2 agujas desechables.

**Net content:**  
1 vial containing freeze dried powder, 1 ampoule with solvent 2 ml.,  
1 disposable syringe, 2 disposable needles.

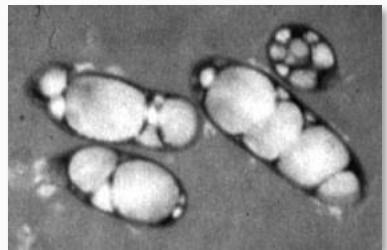
**Farmacia San Antonio**  
Apolo de Diamantino Peña

**ASTA MEDICA**  
Gentileza de Asta Medica S.A.

# Algunos ejemplos: bioplásticos



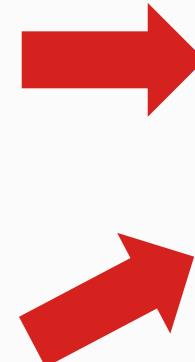
Residuos orgánicos



*Cupriavidus necator*



PHB y PHA

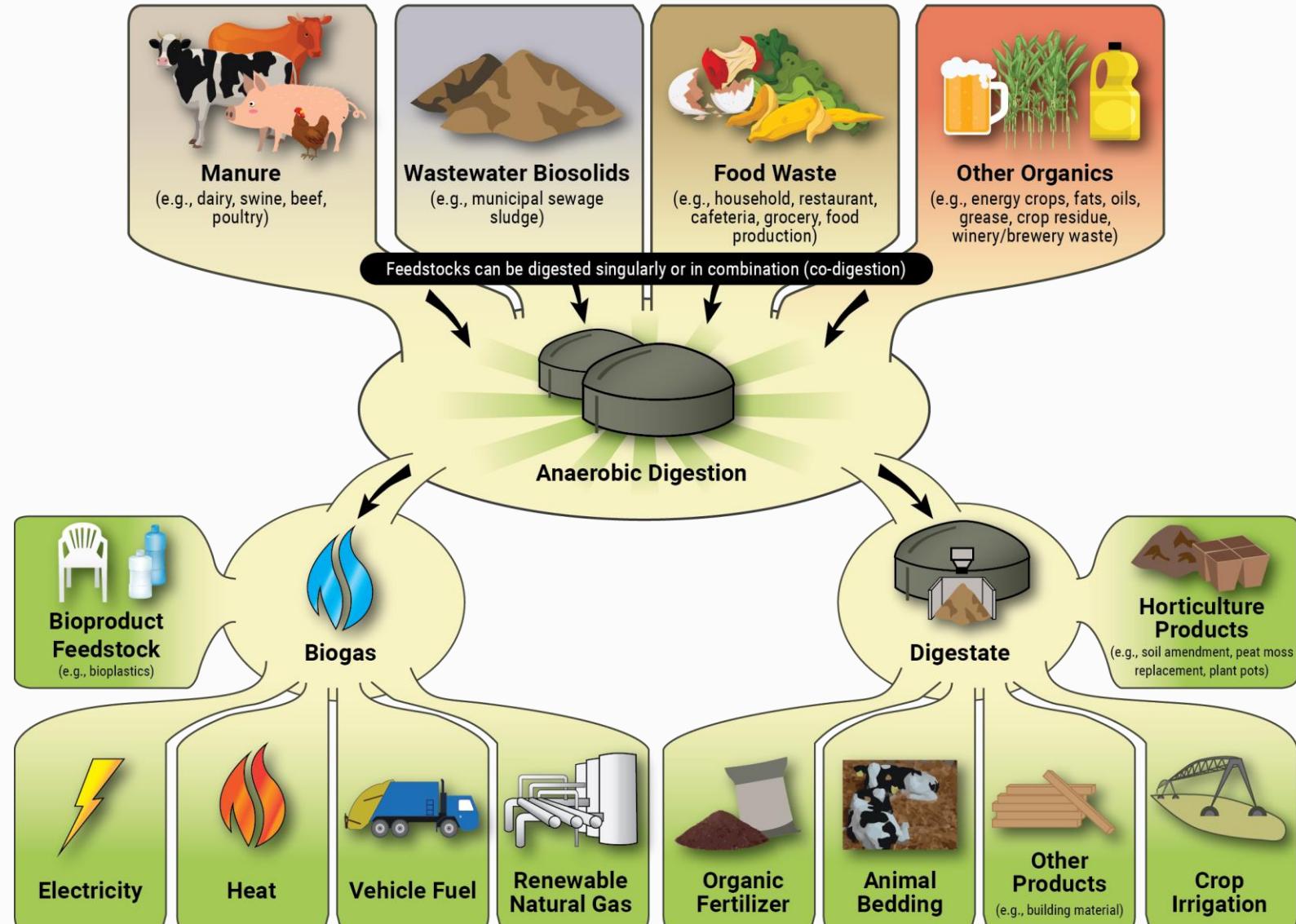


También PLA



# Algunos ejemplos: energía

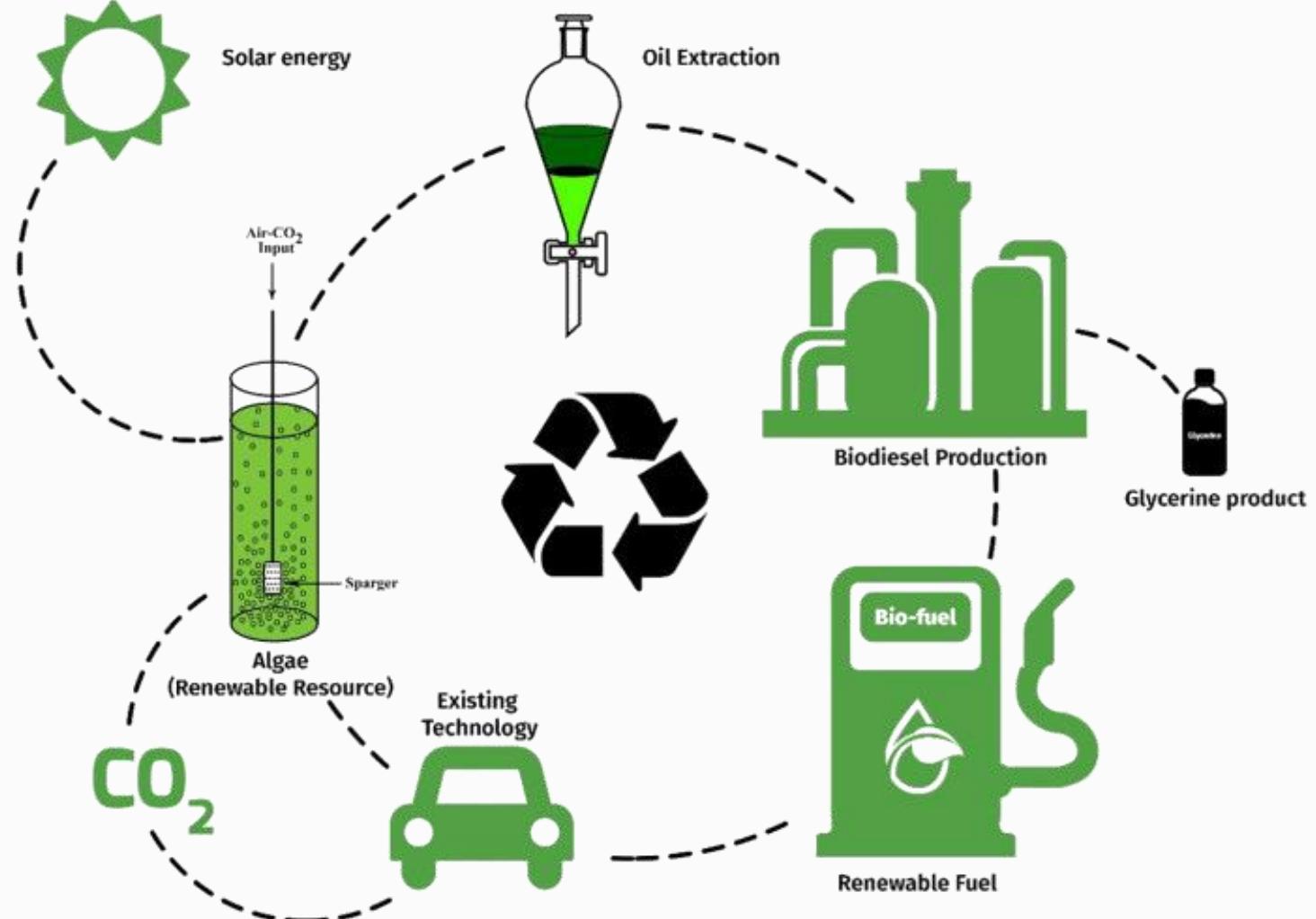
Planta de biodigestión



# Algunos ejemplos: energía



Raceway para producción de microalgas



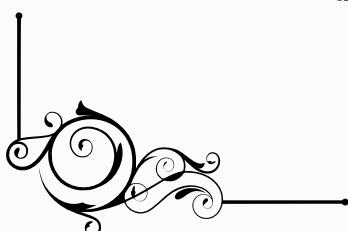
# En resumen



De manera simplificada, podríamos definir a los bioprocessos como el crecimiento de microorganismos (levaduras, bacterias) a partir del consumo de nutrientes o sustratos (fuentes de carbono, nitrógeno, fósforo, etc.).



La actividad microbiana es solamente posible bajo condiciones ambientales favorables (pH, temperatura, concentración de nutrientes).



# Componentes principales



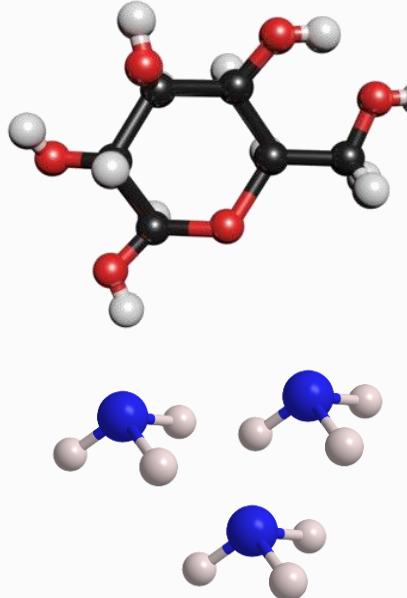
En un bioproceso, una población de microorganismos (bacterias, levaduras, microalgas, etc.) crece a partir de elementos nutritivos (nutrientes, sustratos) y bajo determinadas condiciones ambientales favorables (temperatura, pH, aireación, etc.).



Implica la transformación de sustancias (principalmente sustratos de carbono) en productos, como resultado de la actividad de las células.

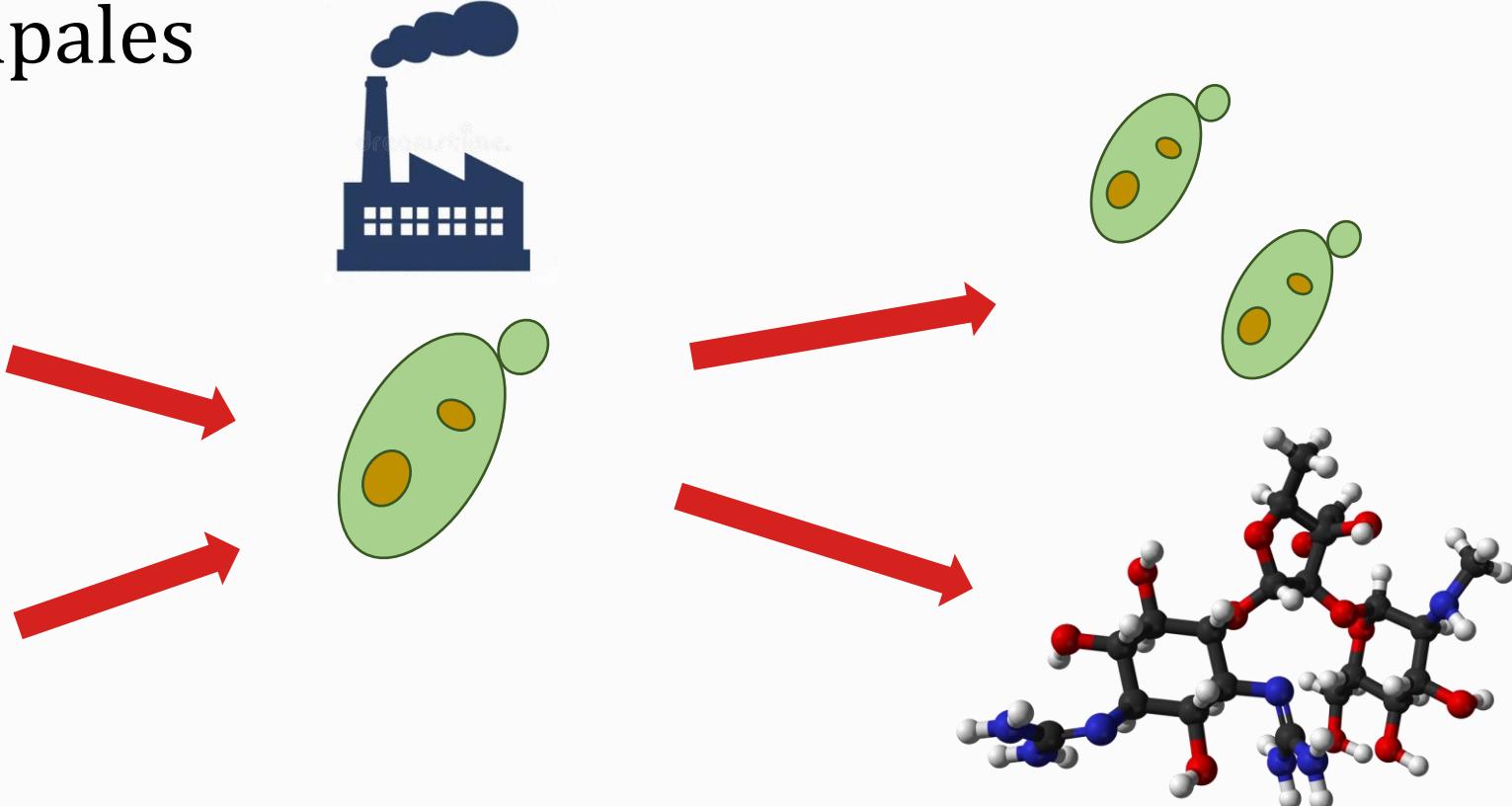


# Componentes principales



**Sustratos ( $S_i$ ):**

Las materias primas y nutrientes esenciales necesarios para el crecimiento.



**Agentes biológicos o biomasa**

**microbiana ( $X_i$ )**: La masa de microorganismos

**Productos ( $P_i$ ):**

Compuestos obtenidos como resultado de la actividad microbiana (internos o externos).

# Algunos productos o servicios

## Alimentos

- Cerveza (cebada, cereales)
- Vino (uva)
- Sake (arroz)
- Lácteos (yogurt, queso)

## Industria

- Enzimas
- Proteínas
- Aminoácidos
- Ácidos orgánicos
- Pigmentos

## Salud

- Probióticos
- Antibióticos
- Hormonas
- Proteínas recombinantes

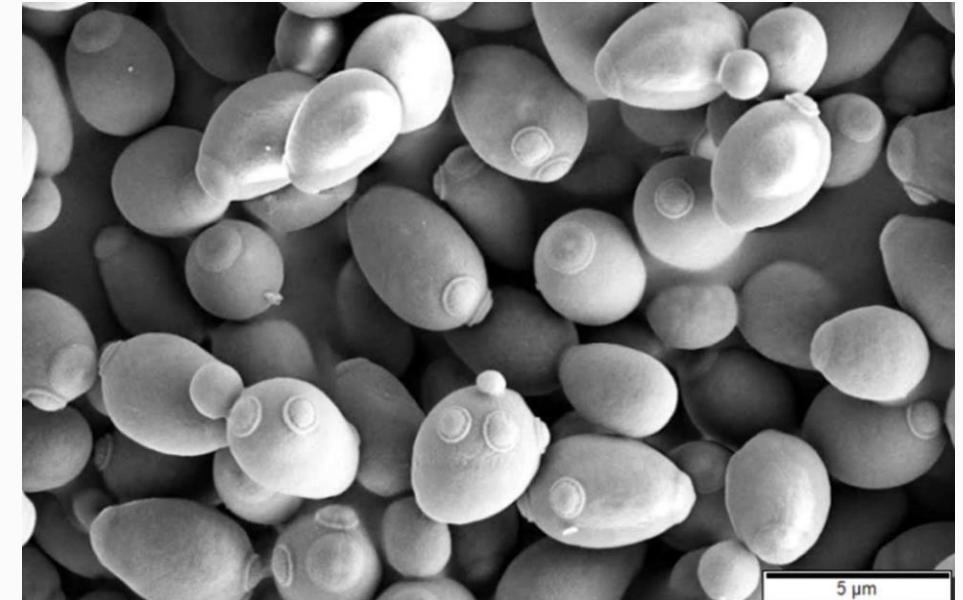
## Energía

- Alcoholes
- Biodiesel
- Biogás

# Agentes biológicos

## Levaduras

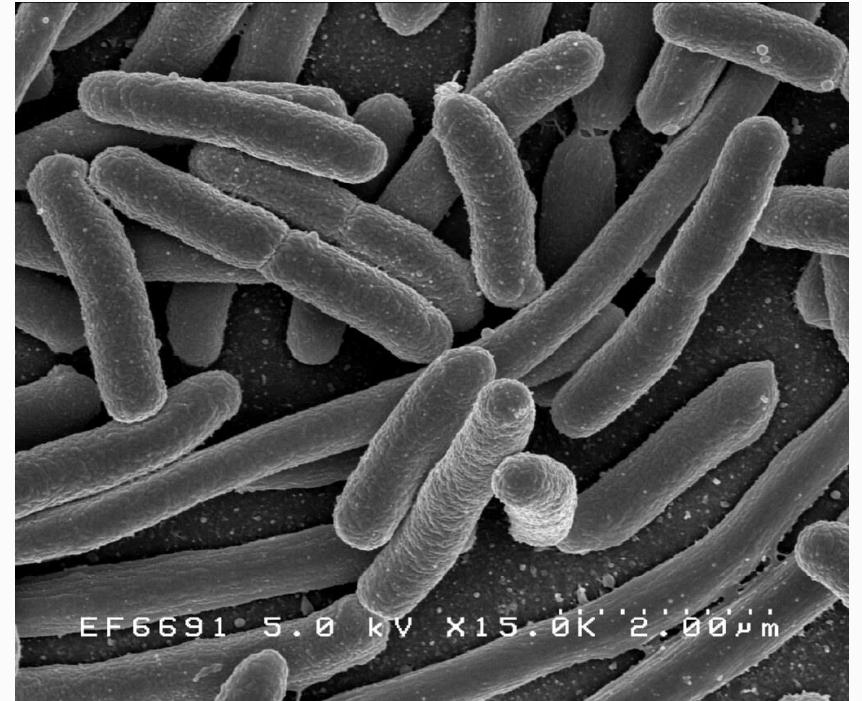
- Hongos microscópicos unicelulares eucariotas
- Típicamente diámetro 3-4um (hasta 40um)
- Reproducción asexual (gemación)
- Usos típicos: producir alcohol, enzimas, proteínas, antibióticos.
- Ej:
  - *Saccharomyces cerevisiae*
  - *Pichia pastoris*



# Agentes biológicos

## Bacterias

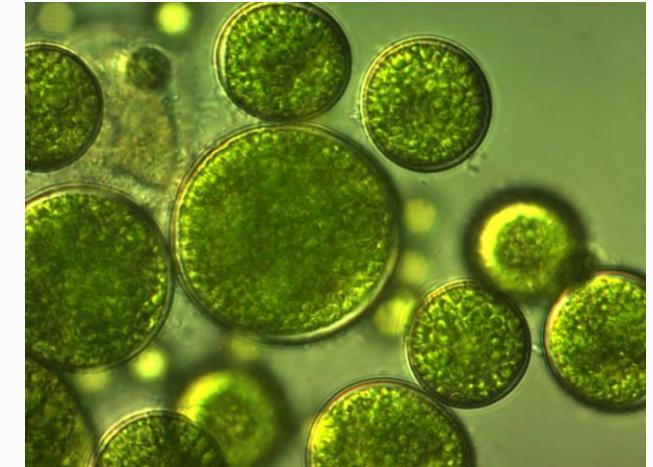
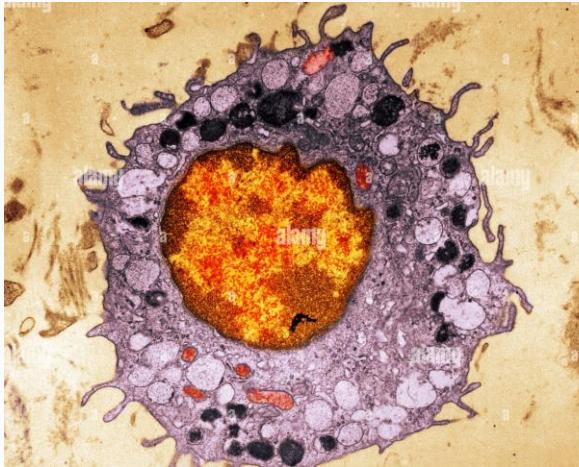
- Microorganismos procariotas
- Típicamente diámetro 0,5-5um de longitud
- Reproducción asexual (gemación)
- Usos típicos: probióticos, ácido láctico, ácido acético, hormonas, bioplásticos, tratamientos de efluentes.
- Ej:
  - *Escherichia coli*
  - *Streptococcus thermophilus*
  - *Lactobacillus bulgaricus*
  - *Streptomyces*



# Agentes biológicos

## Otros

- Microalgas
- Hongos filamentosos
- Células animales
- Enzimas



La mayoría de los procesos a nivel industrial usan una única especie (cultura pura), usualmente inoculados.

Existen procesos con múltiples especies compitiendo por los recursos (culturas mixtas), usualmente no inoculados.

# Sustratos

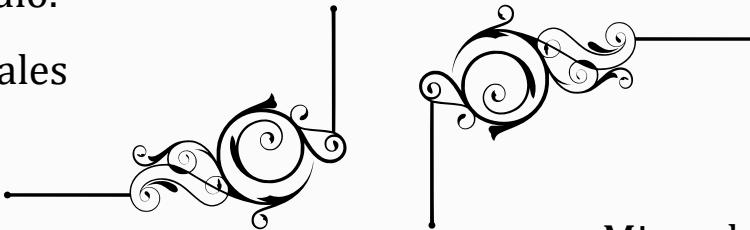
Se pueden clasificar según las concentraciones necesarias en el medio de cultivo, su naturaleza y función:

- Fuente de carbono y energía (FCE):
  - Suministra el carbono y la energía necesarios para llevar a cabo los procesos metabólicos internos.
  - El carbono constituye el 50% del peso seco de un microorganismo estándar.
  - Azúcares fermentables como la glucosa, fructosa, sacarosa, etc.
  - Alcoholes como el glicerol y sorbitol.
- Fuente de nitrógeno (FN):
  - El nitrógeno constituye aproximadamente un 12% del peso seco del microorganismo estándar.
  - Requerido para la síntesis de proteínas, ácidos nucleicos y componentes de la pared celular.
  - Compuestos inorgánicos como amoníaco, amonio y dinitrógeno.
  - Compuestos orgánicos como aminoácidos, urea y peptonas.

**Suelen ser sustratos limitantes**

# Sustratos

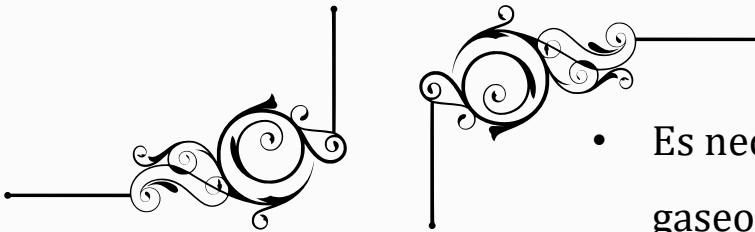
- Macroelementos:
  - Nutrientes que se adicionan en concentraciones del orden de los gramos por litro.
  - Los principales macronutrientes son fósforo, azufre, calcio, magnesio, potasio y sodio.
  - Se proporcionan en forma de **fichas sales**



- Microelementos:
  - Nutrientes necesarios en concentraciones pequeñas, del orden de miligramos por litro o menos.
  - Minerales como el cinc, hierro y manganeso.
  - Compuestos orgánicos como aminoácidos y vitaminas

# Sustratos

- Oxígeno:
  - Esencial para microorganismos aeróbicos y opcional para microorganismos facultativos.
  - En general, compone un 20% del peso seco.
  - El microorganismo lo asimila disuelto en la fase líquida.



- Es necesario favorecer el intercambio entre fase gaseosa y líquida.
- Baja solubilidad ( $7,6\text{mg/L}$ )
- En procesos aeróbicos el oxígeno siempre es limitante.
- Es necesario un control que lo mantenga por encima de los valores críticos.

# Sustratos

- Interesa la generación de productos industriales obtenidos a partir de usar residuos industriales o agrícolas como FCE.
- Ejemplos:
  - Bagazo y glicerol provenientes de la producción de bioetanol.
  - Suero de leche y otros productos lácteos.
  - Vinazas y almidón (proveniente de residuos de cosechas).
- Se pueden obtener:
  - Hidrógeno.
  - Ácidos orgánicos.
  - Lípidos para producción de biocombustibles.
  - Butanol
  - Ácido láctico



# Objetivos

Objetivos posibles de los bioprocessos:

- Crecimiento microbiano: obtener más microorganismos. Ejemplo, producir levadura de panificación.
- Producción de metabolitos: sintetizar un producto usando la célula como fábrica. Ejemplo: etanol, estreptomicina, etc.
- Consumo de sustrato: degradar el sustrato o eliminar algún compuesto indeseado. Ejemplos: procesos de descontaminación, ingredientes alimenticios.
- Estudios fenomenológicos: estudiar comportamiento, cinética, adaptación de microorganismos.

# Técnicas involucradas en la biotecnología

## 1. Microbiología e ingeniería genética

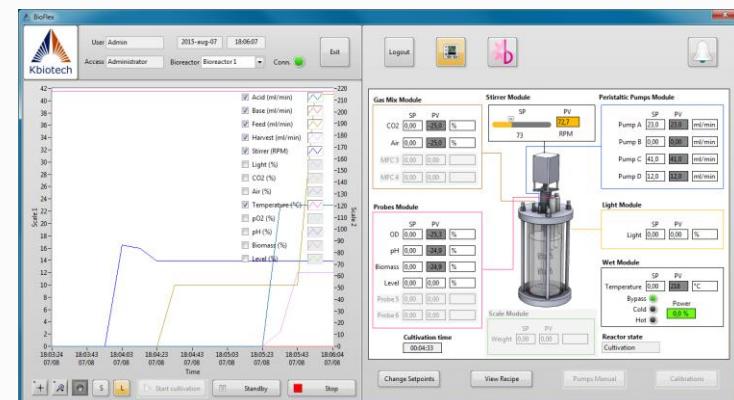
Desarrollo y selección de microorganismos -> Nuevos productos, mayor calidad, mayor cantidad

## 2. Ingeniería de bioprocessos

Diseño de procesos, modos de operación, reactores, -> Incrementar producción y mejorar productividad

## 3. Control de bioprocessos

Monitoreo y control -> Incrementar producción y mejorar productividad (tiempo real).



# Problemas generales para el control

Los requerimientos son similares a los de otras industrias de procesos:

- Supervisión
  - Control
  - Monitoreo
- } Optimizar la operación y detectar desperfectos

Sin embargo, el nivel de aplicación es bajo:

1. Procesos complejos que involucran organismos vivos --> difícil de modelar.
  - Dinámicas no lineales y no estacionarias.
  - Baja reproducibilidad y gran incertidumbre (inexactitud de medidas).
  - Parámetros varían en el tiempo (cambios metabólicos o fisiológicos).

# Problemas generales para el control

Los requerimientos son similares a los de otras industrias de procesos:

- Supervisión
  - Control
  - Monitoreo
- } Optimizar la operación y detectar desperfectos

Sin embargo, el nivel de aplicación es bajo:

2. Baja disponibilidad de sensores baratos y confiables (*online*) :
  - Variables internas (biológicas): solamente mediante análisis de laboratorio (*offline*).
  - Variables ambientales: hay sensores y lazos de control comerciales. Muchas estrategias son controles indirectos de la fermentación a través de variables ambientales.

# Biorreactores

Los biorreactores son los dispositivos físicos o recintos donde se llevan a cabo los bioprocessos.

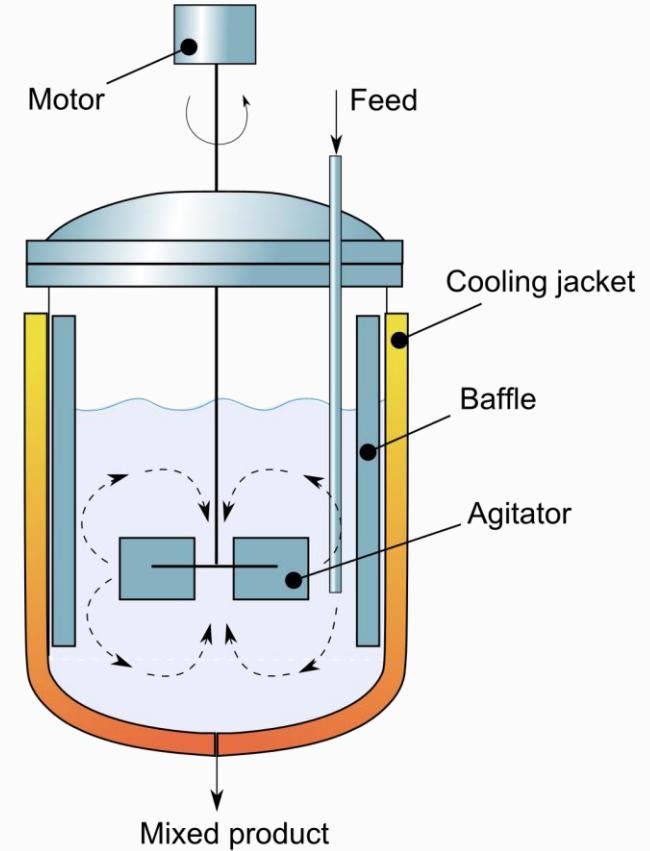
Normalmente deben:

- Proveer ambiente adecuado para la actividad de los microorganismos de interés (T, pH, O<sub>2</sub>, etc.).
- Mantener distribución homogénea de células y nutrientes.
- Proveer una buena transferencia de oxígeno\*.
- Mantener la esterilidad del cultivo\*.
- Permitir el control automático de variables del proceso (temperatura, pH, O<sub>2</sub> disuelto, etc.).
- Debe tener una configuración tal que pueda ser escalado.



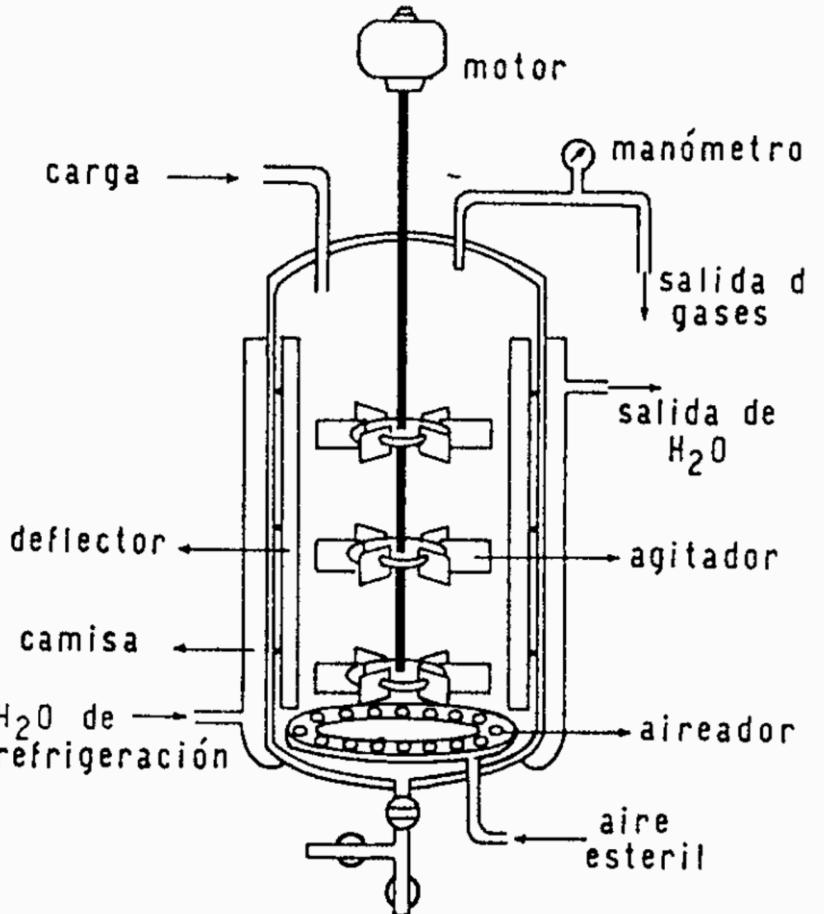
# Biorreactores: Reactor de tanque agitado (STR)

- Tanque de vidrio o acero inoxidable
- Agitación mecánica mediante paletas acopladas a un eje accionado por un motor.
- Placas deflectoras cortan el flujo generando turbulencia.



# Biorreactores: Reactor de tanque agitado (STR)

- Entradas y salidas:
  - Difusor de aire filtrado (estéril).
  - Salida de gases
  - Ingreso de  $H^+$ ,  $OH^-$ , medio de cultivo, antiespumante, etc.
  - Muestreo y descarga.
- Sistema de refrigeración mediante camisa o serpentín.
- Calentamiento mediante resistencia.
- Puertos para sensores



# Biorreactores: Reactor de tanque agitado (STR)

Escala de laboratorio del orden de un par de litros



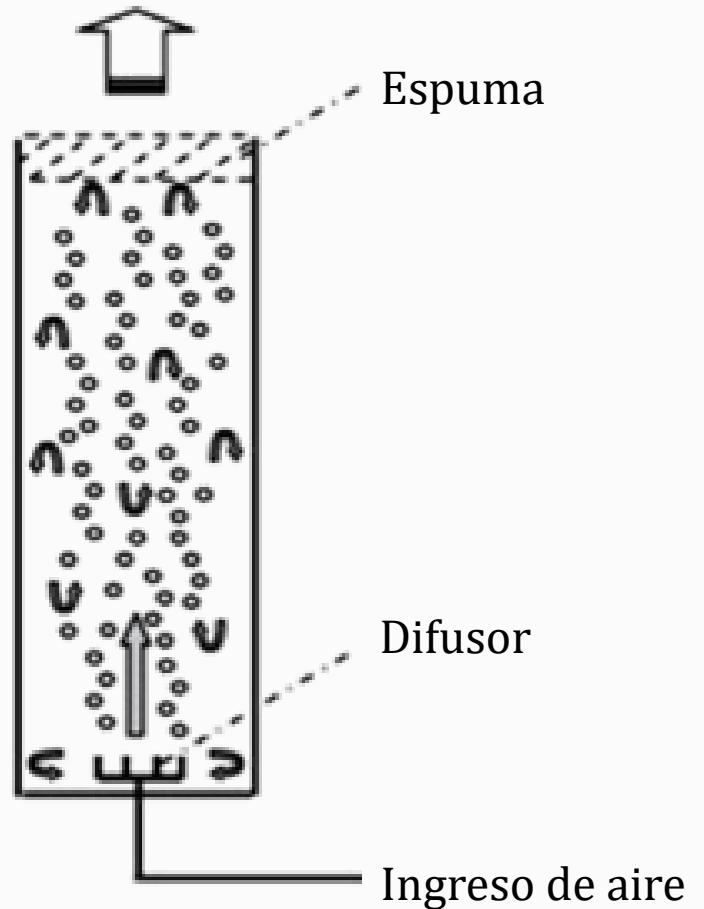
# Biorreactores: Reactor de tanque agitado (STR)

Escala industrial, hasta decenas de m<sup>3</sup>



# Biorreactores: columna de burbujeo

- Volúmenes mayores a los de un STR (hasta 500 m<sup>3</sup>).
- Energía para agitación y mezclado proviene de la expansión del aire comprimido y corrientes de aire.
- Columna con una relación de entre 4:1 y 10:1
- Hay que controlar la velocidad de flujo para evitar flujos heterogéneos
- Velocidad del líquido lenta y el patrón de mezclado indefinido = mezclado poco eficaz.



# Biorreactores: columna de burbujeo

Columna de burbujeo escala laboratorio

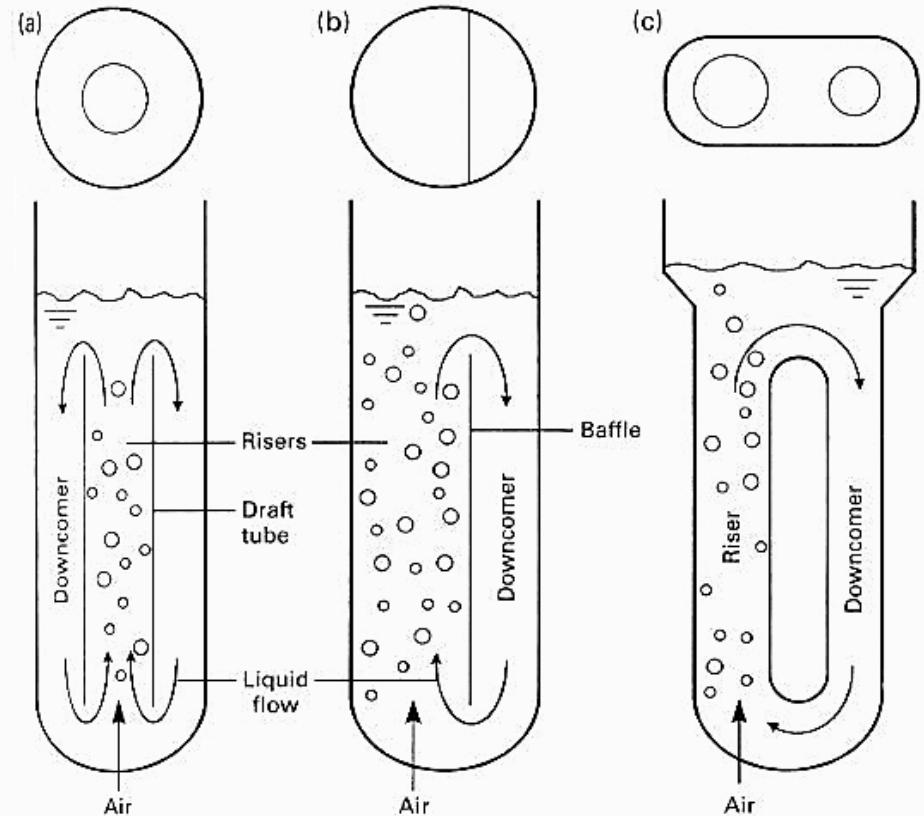


Columna de burbujeo escala industrial



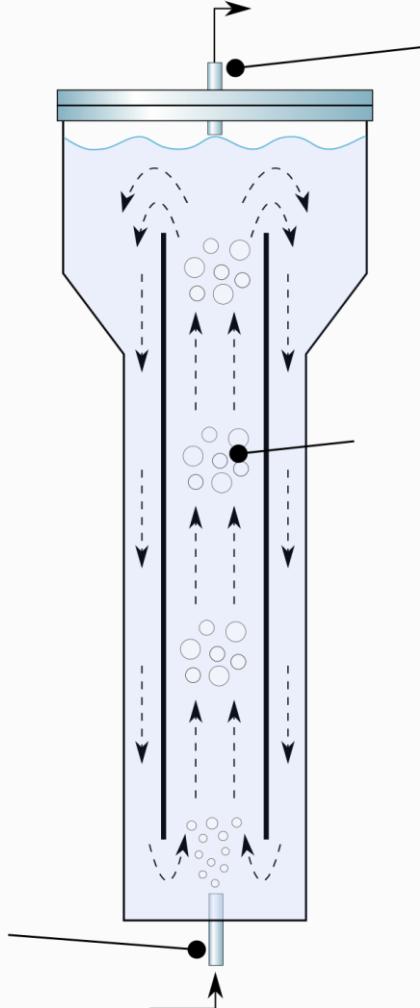
# Biorreactores: *airlift*

- Es una columna de burbujeo donde el mezclado se lleva a cabo por la aireación y la circulación forzada de líquido.
- Mejoran el mezclado al incorporar un tubo interior por donde circulan los gases injectados.
- Hay una zona de baja densidad donde se insufla aire (*riser*) y una zona de mayor densidad donde no hay aire (*downcomer*).
- Como resultado de este gradiente el líquido es forzado a circular de una zona a otra.



# Biorreactores: *airlift*

- Tiene mayor capacidad de mezclado que una columna de burbujeo y menor *shear* y requerimiento energético que un tanque agitado.
- Desventaja: ausencia de gases en *downcomer* puede resultar en limitaciones de oxígeno disuelto en esa zona.



# Biorreactores: *airlift*

Air lift escala laboratorio

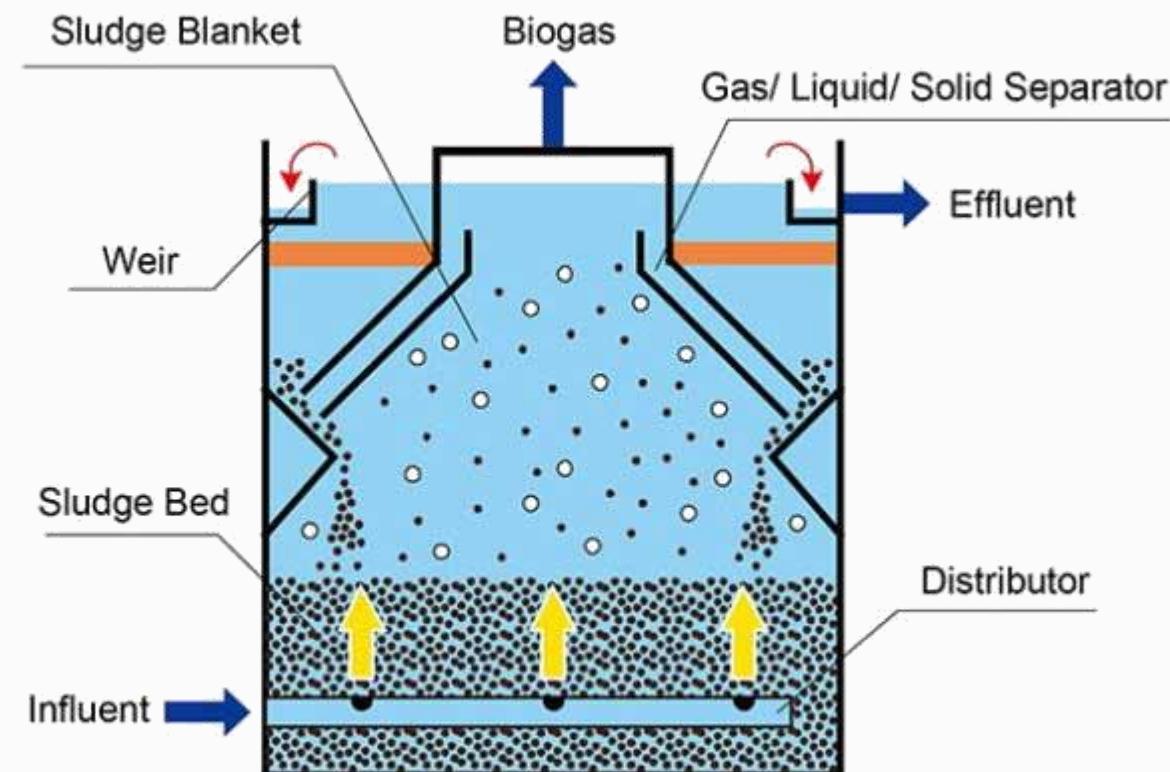


Air lift escala industrial



# Biorreactores: retención celular y filtrado

- Si es de interés mantener al agente biológico (células o enzimas).
- Por ejemplo, si se desea transformar un sustrato en otro compuesto, o para generar un producto no ligado al crecimiento.
- Filtrando o centrifugando las células del caudal de salida y reingresándolas al biorreactor.
- Inmovilizar las células en soportes sólidos frecuentemente esferas de polímeros insolubles o *flocs*).
- Inclusión en membranas semipermeables.



# Biorreactores: retención celular y filtrado



Planta de tratamiento de efluentes



Biodigestores

# Próximas clases

- Modelado de bioprocessos
- Estimación de estados y parámetros
- Control de bioprocessos
- Instrumentación