

Mejoramiento de la producción de ácido clavulánico mediante el cultivo de *Streptomyces clavuligerus* en fermentación extractiva, usando biorreactores operados en lote alimentado

Jeferyd Yépes G. y Rigoberto Ríos E.

Grupo de Bioprocesos, Universidad de Antioquia

El ácido clavulánico (AC), es un potente inhibidor de enzimas β -lactamasas, y es obtenido mediante el cultivo del actinomiceto *Streptomyces clavuligerus* (*S. clavuligerus*). La producción de AC a escala industrial es tradicionalmente llevada a cabo en biorreactores de tanque agitado, donde el modo de operación ha demostrado ser un factor determinante para la obtención de altos rendimientos de producto. El desarrollo de fermentaciones en reactores operados en lote alimentado ha sido reportado como la mejor estrategia para la síntesis de AC, alcanzando concentraciones mayores a 1000 mg/L; sin embargo, no existe un consenso acerca de las condiciones óptimas de operación tales como diseño de medios, velocidad de suministro de sustrato, agitación, temperatura y aireación, que permitan alcanzar una alta concentración de producto.

De otra parte, los elevados costos asociados a las operaciones de separación/purificación del producto dejan ver la necesidad de contar con alternativas económicas para la recuperación del AC. En este sentido, la inclusión de resinas de intercambio iónico en el proceso productivo, ha promovido altos porcentajes de extracción, lo que ayuda a prevenir su degradación. En el presente estudio, se determinaron las condiciones nutricionales y medioambientales que favorecen la biosíntesis de AC, al igual que las mejores condiciones de temperatura, agitación y aireación, en fermentaciones a escala de matraz y de reactor de laboratorio (operado en lote y lote alimentado). Asimismo, se realizaron ensayos de separación y purificación de AC mediante la resina amberlita IRA 400 y, a partir de un diseño experimental, fue posible

Autor para correspondencia: jeffe107@hotmail.com

conocer el efecto de variables como pH, temperatura (isotermas de adsorción), relación sólido/líquido, cinéticas de adsorción y desorción, sobre el porcentaje de separación de AC. Asimismo, se encontró que los medios a base de proteína aislada de soya y concentraciones de glicerol de al menos 15 g/L favorecen la síntesis de AC, permitiendo niveles de producción de hasta 340 mg/L, tanto en cultivos en matraz como en cultivos en reactor de laboratorio. Adicionalmente, el modo de operación por lote alimentado, mediante pulsos de glicerol o suministro semi-continuo, incrementó la producción de AC hasta 4 veces respecto a cultivos operados en lote. Por último, la implementación de una estrategia de fermentación extractiva permitió obtener un máximo porcentaje adsorción de AC cercano al 55%; la máxima desorción fue del 65%.

Finalmente, las isotermas de adsorción demostraron que, a bajas temperaturas (cerca de 10°C), se beneficia el proceso de recuperación de AC. De esta manera, la estrategia de operación de reactor de laboratorio en lote alimentado por pulsos o suministro semi-continuo constituye una alternativa promisorio para la producción de AC, usando medios de cultivo enriquecidos a base de proteína aislada de soya; igualmente, la estrategia de recuperación de producto usando resina de intercambio iónico, constituye una alternativa viable en la formulación de sistemas de producción-recuperación simultánea de ácido clavulánico.

Este resumen es tomado del trabajo de grado presentado para optar por el título de Magíster en Ingeniería de la Universidad de Antioquia y es presentado en estas memorias con el fin de ilustrar el trabajo académico del graduado del programa de Biotecnología Jeferyd Yépes G., quien se vinculó con la feria a través de uno de los conversatorios realizados.