



GRUPO POLIFENOLES



**MONOGRAFÍA: ESTADO ACTUAL DE LAS BIOTRANSFORMACIONES CON
MIRAS A LA APERTURA DE UNA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN EN EL
LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE
PEREIRA**

TRABAJO DE GRADO

Requisito parcial para optar al título de Tecnóloga Química

Presentado por

**Diana Carolina Duque Castaño
Eliana Marcela Ruiz Piedrahita**

**UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA
FACULTAD DE TECNOLOGÍAS
ESCUELA DE TECNOLOGÍA QUÍMICA
GRUPO POLIFENOLES
Pereira, Abril de 2016**



**MONOGRAFÍA: ESTADO ACTUAL DE LAS BIOTRANSFORMACIONES CON
MIRAS A LA APERTURA DE UNA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN EN EL
LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE
PEREIRA**

TRABAJO DE GRADO

Requisito parcial para optar al título de Tecnóloga Química

Presentado por

**Diana Carolina Duque Castaño
Eliana Marcela Ruiz Piedrahita**

Director

FRANCISCO JAVIER JIMÉNEZ GONZÁLEZ

**UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA
FACULTAD DE TECNOLOGÍAS
ESCUELA DE TECNOLOGÍA QUÍMICA
GRUPO POLIFENOLES
Pereira, Abril de 2016**



NOTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE GRADO

**MONOGRAFÍA: ESTADO ACTUAL DE LAS BIOTRANSFORMACIONES CON
MIRAS A LA APERTURA DE UNA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN EN EL
LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE
PEREIRA**

Presentado por

**Diana Carolina Duque Castaño
Eliana Marcela Ruiz Piedrahita**

El suscrito director y jurados del presente trabajo de grado, una vez revisada la versión escrita y presenciado la presentación oral, decidimos otorgar la nota de:

Para constancia firmamos en la ciudad de Pereira hoy

**El director: _____
Francisco Javier Jiménez González**

Jurado: _____



DEDICATORIA

A nuestras familias por ser pieza clave en cada paso que damos, porque gracias a su apoyo hemos aprendido a seguir adelante sin importar las dificultades que se puedan presentar en el camino, porque de su mano nos han permitido crecer personal y profesionalmente.



AGRADECIMIENTOS

A nuestras familias por su incondicional apoyo e inmensa paciencia durante éste proceso.

Al grupo de Polifenoles por permitirnos desarrollar nuestro trabajo de grado.

Al profesor Francisco Javier Jiménez González por acompañarnos y guiarnos para alcanzar este logro.

A Juan Pablo Romero Parra, Adrián Cabrera, Camila Arbeláez y Sandra Lineth Montoya por su acompañamiento y constante apoyo.

A Mowgli, Baloo, Lunita y Paco por ser nuestra alegría.

Al Centro de Recursos Informáticos y Educativos (CRIE) por su apoyo durante este proceso, en especial a Lyda Pulgarín y Ricardo Agudelo.

A los docentes, técnicos y compañeros de la Escuela de Tecnología Química por su contribución a nuestra formación académica y personal.

Juan Diego atesoramos los pocos pero inolvidables momentos que vivimos contigo, siempre recordaremos tu alegría.



Tabla de contenido

GLOSARIO	13
1 INTRODUCCIÓN	18
1.1 Justificación	19
1.2 Planteamiento del problema	21
1.3 Objetivos	22
1.3.1 Objetivo general.....	22
1.3.2 Objetivos específicos	22
2 BIOCATÁLISIS, UNA VISIÓN GENERAL.....	23
2.1 Enzimas aisladas y sistemas de células completas.....	23
2.2 Propiedades catalíticas de las enzimas	26
2.3 Ventajas catalíticas de las enzimas	26
2.4 Clasificación y nomenclatura de enzimas	29
2.5 Fuentes de enzimas.....	30
2.6 Biotransformaciones por sistemas de células completas.....	32
2.6.1 Algunas reacciones catalizadas por sistemas de células completas	33
2.6.1.1 Reducción	33
2.6.1.2 Oxidación	37
2.6.1.3 Hidroxilación	38
2.6.1.4 Desracemización	39
3 ESTADO ACTUAL	40
3.1 DESARROLLO HISTÓRICO DE LA BIOCATÁLISIS	40
3.2 TENDENCIAS ACTUALES SOBRE BIOTRANSFORMACIONES.....	41
3.2.1 Base de datos Scopus	42
3.2.1.1 Publicaciones por país	42
3.2.1.2 Publicaciones por área.....	43
3.2.1.3 Publicaciones por tipo de publicación	45
3.2.1.4 Publicaciones por año.....	46
3.2.1.5 Publicaciones por Empresa/Organización.	47
3.2.1.6 Publicaciones por fuente.....	48
3.2.2 Base datos Proquest.....	49
3.2.2.1 Publicaciones por país	49



3.2.2.2 Publicaciones por área.....	50
3.2.2.3 Publicaciones por tipo de publicación	51
3.2.2.4 Publicación por año	53
3.2.2.5 Publicaciones por Empresa/Organización.	54
3.2.3 Base de datos Web of Science.....	55
3.2.3.1 Publicaciones por área	56
3.2.3.2 Publicaciones por tipo de publicación	57
3.2.3.3 Publicaciones por año.....	58
3.2.3.4 Publicaciones por país.....	60
3.2.3.5 Publicaciones por Empresa/Organización.	61
3.2.4 Base datos Springer Journal.....	62
3.2.4.1 Publicaciones por área.....	62
3.2.4.2 Publicaciones por tipo de publicación	63
3.2.4.3 Publicaciones por año.....	65
3.2.5 Scielo	66
3.2.5.1 Publicaciones por área.....	66
3.2.5.2 Publicaciones por país.....	67
3.2.5.3 Publicaciones por año.....	68
3.2.6 Redalyc.....	69
3.2.6.1 Tipo de publicación	69
3.2.7 Publicaciones totales	69
3.2.7.1 Publicaciones totales por áreas.	69
3.2.7.2 Publicaciones totales por tipo de publicación.....	71
3.2.7.3 Publicaciones totales por año	72
3.2.7.4 Publicaciones totales por países.....	73
3.2.7.5 Publicaciones totales por Empresa/Organización.....	74
4. BIOCONVERSIÓN, BIOTRANSFORMACIÓN Y BIOCATALISIS EN COLOMBIA... ..	76
4.1 Situación actual de las biotransformaciones en la región Eje Cafetero	80
4.1.1 Caldas.....	80
4.1.2 Risaralda.....	81
5 PLANTEAMIENTO ESTRATÉGICO PARA LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN EN BIOTRANSFORMACIONES DEL LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA.....	83



5.1 Antecedentes del grupo Polifenoles en el uso de biotransformaciones.	83
5.2 Antecedentes para el planteamiento estratégico de la línea de investigación en biotransformaciones.....	83
5.3 Algunas claves de planes estratégicos de grupos con procesos de biocatálisis como líneas de investigación.....	85
5.3.1 Escalamiento de procesos en desarrollo	85
5.3.2 Unión de los enfoques de la química orgánica y la biología molecular.....	85
5.3.3 Uso y modificación de metabolitos secundarios presentes en la biodiversidad de la región.	85
5.3.4 Trabajo Interdisciplinar y con otras instituciones.....	86
5.3.5 Aislamiento y modificación química mediante reacciones simples de compuestos de origen natural que tienen ya en su estructura las funciones químicas de interés.....	86
5.3.6 Utilización de hongos celulolíticos y de residuos agroindustriales y agroforestales.	86
5.3.7 Fomento de la investigación en la agroindustria.	87
5.3.8 Fomento de la investigación en ciencia básica para fortalecer la investigación aplicada.	87
5.3.9 Fomento de la investigación en biorreactores.....	87
5.4 Algunas claves de planes estratégicos de otros grupos que utilizan o han utilizado procesos biocatalíticos.....	87
5.4.1 Valor agregado a productos industriales, adaptación de procesos usados a nivel internacional y búsqueda de fuentes de financiamiento para proyectos.	87
5.4.2 Investigación en áreas estratégicas para la región.	88
5.5 Consideraciones finales.....	88
BIBLIOGRAFÍA.....	91



Índice de Tablas

Tabla 1. Ventajas y desventajas de la utilización de enzimas aisladas y sistemas de células completas (Faber, 2011).....	25
Tabla 2. Clasificación de las enzimas. (Faber, 2011).	31
Tabla 3. Número de publicaciones por país Scopus.....	42
Tabla 4 Número de publicaciones por área Scopus	43
Tabla 5. Número de publicaciones por tipo de publicación Scopus	45
Tabla 6. Número de publicaciones por año Scopus.....	46
Tabla 7. Número de publicaciones por Empresa/Organización Scopus.	47
Tabla 8. Número de publicaciones por fuente Scopus.....	48
Tabla 9. Número de publicaciones por país Proquest	49
Tabla 10. Número de publicaciones por área Proquest.	50
Tabla 11. Número de publicaciones por tipo de publicación Proquest.....	51
Tabla 12. Número de publicaciones por año Proquest.	53
Tabla 13. Número de publicaciones por Empresa/Organización Proquest.....	54
Tabla 14. Número de publicaciones por área Web of Science.	56
Tabla 15. Número de publicaciones por tipo de publicación Web of Science.....	57
Tabla 16. Número de publicaciones por año Web of Science	58
Tabla 17. Número de publicaciones por país Web of Science.....	60
Tabla 18. Número de publicaciones por Empresa/Organización Web of Science ..	61
Tabla 19. Número de publicaciones por área Springer Journal.	62
Tabla 20. Número de publicaciones por tipo de publicación Springer Journal.....	63
Tabla 21. Número de publicaciones por año Springer Journal	65
Tabla 22. Número de publicaciones por área Scielo.....	66
Tabla 23. Número de publicaciones por país Scielo	67
Tabla 24. Número de publicaciones por año Scielo.....	68
Tabla 25. Número de publicaciones por tipo de publicación Redalyc.....	69
Tabla 26. Número de publicaciones totales por áreas.	70
Tabla 27. Número de publicaciones totales por tipo de publicación..	71
Tabla 28. Número de publicaciones totales por año.....	72
Tabla 29. Número de publicaciones totales por país.	73
Tabla 30. Número de publicaciones totales por Empresa/Organización.....	74
Tabla 31. Número de grupos del Programa Nacional de Ciencia y Tecnología que utilizan o han utilizado procesos de biocatálisis, por departamento.....	77
Tabla 32. Biocatalizadores utilizados por los grupos del Programa Nacional de Ciencia y Tecnología y número de grupos que los emplean... ..	78
Tabla 33. Grupos del Programa Nacional de Ciencia y Tecnología por tipo de producción en la que se utilizó biocatálisis... ..	79



Índice de Figuras

Figura 1. Hidrólisis enzimática de ésteres fosfato (Dolian, 2010).	27
Figura 2. Hidrólisis regioselectiva de ésteres catalizada por la lipasa pancreática porcina	28
Figura 3. Efecto biológico de los enantiómeros (<i>R</i>)-talidomida y (<i>S</i>)-talidomida	28
Figura 4. Reacción de hidrólisis estereoselectiva catalizada por <i>Pseudomonas</i> sp. (Dolian, 2010)	29
Figura 5. Reducción de derivados de aldehído cinámico por <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	34
Figura 6. Reducción de <i>E</i> -1-fenil-1,2-alkanedione 2-(<i>O</i> -metiloxima) por <i>Saccharomyces cerevisiae</i> inmovilizada en montmorillonita.	35
Figura 7. Reducción de 2-etil-1-fenilprop-2-en-1-ona adsorbido sobre Amberlite XAD-7™ por <i>Pichia stipitis</i>	35
Figura 8. Reducción de 2-X-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-etanona por <i>Rhodotorula glutinis</i>	36
Figura 9. Reducción enantocomplementaria de 1-(4-metoxifenil) etanol por hongo marino.....	36
Figura 10. Reducción de Idoacetofenonas por alga marina.....	37
Figura 11. Oxidación enantioselectiva de sulfuro por <i>Aspergillus terreus</i>	38
Figura 12. Hidroxilación de indiano y tetralina por <i>Mortierella isabellina</i>	38
Figura 13. Desracemización de (\pm)-1,2-octanodiol por <i>Aspergillus niger</i> , y <i>Candida albicans</i> ($k_1 \gg k_2$; $k_{-2} \gg k_{-1}$) y resolución cinética con <i>Bacillus pumilus</i> ($k_1 > k_2 > k_{-1}$ and k_{-2}).....	39
Figura 14. Número de publicaciones por país Scopus.	43
Figura 15. Número de publicaciones por área Scopus.	44
Figura 16. Número de publicaciones por tipo de publicación Scopus.....	45
Figura 17. Número de publicaciones por año Scopus.	47
Figura 18. Número de publicaciones por Empresa/Organización Scopus	48
Figura 19. Número de publicaciones por fuente Scopus	49
Figura 20. Número de publicaciones por país Proquest.	50
Figura 21. Número de publicaciones por área Proquest.....	51
Figura 22. Número de publicación por tipo de publicación Proquest	52
Figura 23. Número de publicaciones por año Proquest.....	54
Figura 24. Número de publicaciones por Empresa/Organización Proquest.....	55
Figura 25. Número de publicaciones por área Web of Science.	57
Figura 26. Número de publicaciones por tipo de publicación Web of Science.....	58
Figura 27. Número de publicaciones por año Web of Science.	59
Figura 28. Número de publicaciones por país Web of Science.....	59
Figura 29. Número de publicaciones por Empresa/Organización Web of Science.	62
Figura 30. Número de publicaciones por área Springer Journal.....	63
Figura 31. Número de publicaciones por tipo de publicación Springer Journal.	64
Figura 32. Número de publicaciones por año Springer Journal.....	64
Figura 33. Número de publicaciones por área Scielo.	66
Figura 34. Número de publicaciones por país Scielo.....	67



Figura 35. Número de publicaciones por año Scielo.....	68
Figura 36. Número de publicaciones por tipo de publicación Redalyc.....	69
Figura 37. Número de publicaciones totales por áreas.....	70
Figura 38. Número de publicaciones totales por tipo de publicación.	71
Figura 39. Número de publicaciones totales por año.....	73
Figura 40. Número de publicaciones totales por país	74
Figura 41. Número de publicaciones totales por Empresa/Organización.	75
Figura 42. Número de grupos del Programa Nacional de Ciencia y Tecnología que han utilizado catálisis, por departamento.	76
Figura 43. Número de grupos del Programa Nacional de Ciencia y Tecnología que hacen uso de cada sistema de Biocatálisis	79
Figura 44. Número de grupos del Programa Nacional de Ciencia y Tecnología por tipo de producción en la que se utilizó biocatálisis.....	80



Índice de anexos

Anexo I. Tabla de resumen de grupos de investigación del Programa Nacional de Ciencia y Tecnología de Colciencias que usan o han usado procesos de biocatálisis	95
--	-----------



GLOSARIO

ALGAS: Término tradicional para una serie de grupos de eucariotas fotosintetizantes, no relacionados, en los cuales faltan los órganos reproductivos multicelulares (excepto en carófitas). Las llamadas algas verde azuladas son cianobacterias, uno de los grupos de bacterias fotosintetizantes.

BASIDIOMICETOS: Filo (división) de hongos terrestres que tienen hifas septadas y sus esporas se encuentran en el exterior de los cuerpos productores de esporas (basidios). Estos a menudo se originan en unas estructuras fructificantes visibles. Los basidiomicetos incluyen a los hongos de la roya y del tizón, a los champiñones y demás setas comestibles, entre otros.

BIOCATÁLISIS: El uso de sistemas biológicos o sus componentes para la síntesis o transformación química.

BIOSÍNTESIS: Formación de compuestos orgánicos por seres vivos.

CATABOLISMO: Conjunto de reacciones bioquímicas que conducen a la producción de energía utilizable por la célula (normalmente ATP), comprende el metabolismo de degradación oxidativa de las moléculas orgánicas, cuya finalidad es la obtención de energía necesaria para que la célula pueda desarrollar sus funciones vitales. Debe existir una última molécula que capte los electrones o los hidrógenos desprendidos en las reacciones de oxidación. Si el aceptor de electrones es el oxígeno molecular la ruta o el catabolismo es aeróbico y si es otra molécula es catabolismo anaeróbico.

CATALIZADOR: Sustancia que modifica la velocidad de una reacción, sin consumirse en ella. Pueden ser elementos o sustancias inorgánicas u orgánicas, enzimas, coenzimas, vitaminas u hormonas, cada una de ellas con carácter específico.

ENZIMA: Proteína capaz de acelerar reacciones químicas específicas por la reducción de la energía de activación requerida, permaneciendo inalterada durante este proceso. Un catalizador biológico.

ESCALABILIDAD: Es la propiedad deseable de un sistema, una red o un proceso, que indica su habilidad para reaccionar y adaptarse sin perder calidad.



ESTEREOISÓMERO: La estereoisomería ocurre cuando dos o más moléculas tienen el mismo arreglo básico de átomos (misma fórmula molecular) pero difieren en la orientación tridimensional de sus átomos en el espacio.

ESTEREOSELECTIVIDAD: Una reacción estereoselectiva es aquella que conduce a la formación preferente de un estereoisómero.

EXCESO ENANTIOMÉRICO (ee): Medida de pureza utilizada para sustancias quirales. Refleja el grado en el que la muestra contiene un enantiómero en mayor medida que el otro.

FERMENTACIÓN: Tipo de catabolismo anaeróbico cuya función es la síntesis de ATP por fosforilación a nivel de sustrato.

FLAVONOIDE: Cada uno de los diversos compuestos que tiene un esqueleto $C_6C_3C_6$, las partes C_6 son anillos bencénicos y la C_3 varía según los compuestos, el término agrupa a numerosos pigmentos vegetales hidrosolubles.

HETEROTROFÍA: Proceso de formación de materia orgánica sobre la base de carbono orgánico y nutrientes inorgánicos.

HIS-TAGGING: Es la estrategia más generalizada para la purificación de proteínas recombinantes para estudios bioquímicos y estructurales. Métodos de ADN recombinante se utilizan primero para diseñar la adición de un tramo corto de polihistidina (His-tag) al N terminal o C terminal de una proteína blanco. El His-tag es entonces utilizado para permitir la purificación de la proteína "etiquetada" por cromatografía de afinidad por metal inmovilizado (IMAC).

HONGO: Organismos eucariotas, productores de esporas, aclorófilos con nutrición absorptiva que generalmente se reproducen tanto sexual como asexualmente y cuyas estructuras somáticas, usualmente filamentosas, conocidas como hifas, típicamente están rodeadas por pared celular.

METABOLISMO: Suma de los cambios físicos y químicos que se producen en los organismos vivos. Estos cambios incluyen síntesis (anabolismo) y descomposición (catabolismo) de los elementos constitutivos del cuerpo. En un sentido más específico, son los cambios físicos y químicos que se desarrollan en una sustancia química dada dentro de un organismo.

POLIFENOL: Clase de compuestos, principalmente naturales, pero también sintéticos y semisintéticos, caracterizados por la presencia de múltiples unidades estructurales de fenol. El número y características de esas estructuras de fenol determinan las propiedades físicas, químicas y biológicas de los compuestos.



QUIRALIDAD: Propiedad de una molécula de no ser superponible con su imagen especular.

REGIOSELECTIVIDAD: Es la preferencia que tiene una reacción para romper o crear un enlace en una dirección en particular por encima de todas las demás posibles. Una reacción que puede dar lugar a diversos productos que son isómeros estructurales (o regioisómeros) será regioselectiva si da lugar casi exclusivamente a un único producto.

TERPENO: Amplia gama de compuestos orgánicos derivados de isopreno (2-metil-1,3-butadieno), pueden ser clasificados por el número de subunidades de isopreno presentes en la molécula. Son sintetizados en pequeñas cantidades por plantas y muchos tienen alto valor en las industrias de comida, cosmética, farmacéutica y biotecnológica.

SOBREEXPRESIÓN: Expresión de un gen en cantidad incrementada.

STREP-TAGGING: Método utilizado para la detección y purificación de proteínas recombinantes mediante una secuencia de péptidos que exhibe afinidad intrínseca hacia estreptavidina y se puede fusionar a proteínas recombinantes de varias formas. Este comportamiento permite el uso de condiciones muy suaves para la elución de una proteína fusionada a la secuencia en columna de afinidad de estreptavidina, simplemente mediante la aplicación de una solución diluida de biotina o uno de sus derivados químicos.



RESUMEN

En este estudio se realizó una búsqueda sobre el estado de las biotransformaciones a nivel mundial, en Colombia y en la región Cafetera.

En el primer capítulo se tratan algunas generalidades sobre las biotransformaciones, sistemas de biocatálisis como son enzimas y células completas, así como ventajas y desventajas de la utilización de los diversos sistemas biocatalíticos.

En el segundo capítulo se muestra el estado actual de las biotransformaciones en el mundo, los países con mayor número de publicaciones sobre el tema, las tendencias en la publicación sobre ésta temática en los últimos dos años, los tipos de publicación en los que se emplean biotransformaciones, las organizaciones que han publicado y las áreas que generan más investigación en éste campo.

En el tercer capítulo se indaga a través del Programa Nacional de Ciencia y Tecnología de Colciencias sobre la utilización de biocatálisis en los grupos de investigación del país, especialmente en la región Eje Cafetero.

En el cuarto capítulo se formula una serie de estrategias para el fortalecimiento de la línea de investigación en Biotransformaciones en el laboratorio Polifenoles de la Universidad Tecnológica de Pereira.

Palabras clave: Biocatálisis, Bioconversión, Biotransformación, Enzimas.



ABSTRACT

In this study a search about the state of biotransformations in the world, Colombia and the region was performed.

In the first chapter, some generalities on biotransformations are treated, biocatalysis systems: Enzymes and whole cells as well as advantages and disadvantages of using various biocatalytic systems are discussed.

In the second chapter the current state of biotransformations in the world, the countries that published on the subject, the behavior in the publication of research on this topic in recent years, the publication types in which biotransformations are used, companies, organizations that have been published, and the areas that generate more research in this field are shown.

In the third chapter is investigated through the National Program of Science and Technology of Colciencias, the use of biocatalysis by research groups in the country, especially in the Eje Cafetero region.

In the fourth chapter, a number of strategies to strengthen the biotransformations research line at the Polyphenols Laboratory of Universidad Tecnológica de Pereira is formulated.

Keywords: Biocatalysis, Bioconversion, Biotransformation, Enzymes.



1. INTRODUCCIÓN

El laboratorio de Fitoquímica perteneciente al grupo Polifenoles de la Universidad Tecnológica de Pereira ha realizado investigaciones como son la biotransformación del estragol mediada por *Escherichia coli*, biotransformación de *R(-)-carvona* por hongos del género *Aspergillus*, biotransformación de taninos hidrolizables de *Tibouchina multiflora* por hongos filamentosos nativos y la biotransformación de polifenoles de *Miconia coronata* por hongos filamentosos nativos. Con estos estudios se ha permitido mejorar la infraestructura para el desarrollo de experimentos y aplicación de nuevas estrategias para el avance en el conocimiento de las biotransformaciones en el grupo Polifenoles, lo que conlleva al fortalecimiento de las biotransformaciones como una nueva línea de investigación.

Con el fin de establecer la pertinencia de esta línea de investigación para el grupo Polifenoles, se realizó en el presente texto una contextualización histórica del surgimiento, uso y tendencias de investigación en la utilización de los métodos biocatalíticos aplicados a nivel internacional, además se evaluó el estado actual de la publicación en biotransformaciones por medio de una búsqueda sistemática en las bases de datos Scopus, Proquest, Web of Science, Springer Journal, Scielo, Redalyc y Scienti, las cuales permitieron establecer a nivel mundial y de América latina, quienes han realizado las publicaciones, en qué áreas se ha publicado, en qué tipo de publicaciones se han registrado, y las empresas u organizaciones que han financiado proyectos y cómo se han comportado las publicaciones en este tema a través de los últimos años. Además, a nivel nacional, se estableció en qué grupos de investigación se están utilizando o han utilizado métodos biocatalíticos, esto con el fin de determinar la relevancia del tema, los sistemas biocatalíticos que más se han utilizado y algunas claves en los planes estratégicos implementados que puedan ayudar al grupo Polifenoles a fortalecer su trabajo en biotransformaciones.

Por medio de este análisis se pretende brindar una herramienta para el fortalecimiento de la línea de investigación en biotransformaciones del grupo Polifenoles a través de claves estratégicas de grupos que vienen desarrollando la temática en el país, con una visión de conjunto del tema y su relevancia.



1.1 Justificación

Los procesos de biotransformación se definen como aquellos en los cuales se emplean sistemas biológicos para llevar a cabo transformaciones químicas de cualquier tipo. Estos sistemas se denominan biocatalizadores y se caracterizan por ser enzimas o células enteras, ya sean de microorganismos naturales o genéticamente modificados (Castellanos, 2007; Alcántara León & Sánchez Montero, 2009).

El desarrollo de nuevos métodos biocatalíticos es un área de continuo crecimiento en la química, microbiología e ingeniería genética debido al hecho de que los biocatalizadores son selectivos, fáciles de manipular y ambientalmente amigables (Asano, 2002). Gran cantidad de reacciones son catalizadas por microorganismos (Almeida, 2010). Tal es el caso de la producción de aminas enantioméricamente puras para la industria farmacéutica y agroquímica, encontrándose entre las más relevantes la síntesis biológica de (S)-1-feniletilamina a partir de L-alanina y acetofenona por *Acinetobacter* sp. MBA-15, la síntesis de alquil-1-(1-feniletil) carbamato en presencia de bacterias de los géneros *Rhodococcus* o *Arthrobacter* y la producción de 1-aril-2-aminopropano, ópticamente activo, por transferencia enantioselectiva del grupo amino en el racemato por medio de la amino transaminasa de *Bacillus megaterium* (Laumen, Kittelmann & Ghisalba, 2002). La transformación de un compuesto puede ser realizada en grupos funcionales con o sin degradación de su esqueleto. Estas modificaciones resultan en la formación de nuevas estructuras y compuestos que son difíciles o imposibles de obtener a través de la química convencional (Almeida, 2010; Loughlin, 2000).

A nivel mundial, cerca del 80% de todos los procesos químicos son realizados catalíticamente, llevando a un valor de producto anual de 400 billones de euros. (Faber, 2011). En este contexto, los métodos biocatalíticos representan el pilar principal de la biotecnología aplicada (Faber, 2011).

Según Scopus, una de las bases de datos para búsqueda bibliográfica de resúmenes y citas más grandes a nivel mundial, desde 1994 se generan más de 1000 publicaciones al año sobre biotransformaciones, principalmente artículos (81.6%) y revisiones (8.8%) (ver sección 3.2.1.3).

Por otro lado, a marzo de 2015, Colombia ocupa el puesto 53 entre los países con publicaciones sobre biotransformaciones a nivel mundial, el quinto lugar a nivel de Latinoamérica y el cuarto nivel de Sudamérica en la base de datos Scopus. Esto pone de manifiesto el incipiente aporte del país en la construcción de nuevo conocimiento sobre esta herramienta fundamental de biotecnología y supone, al mismo tiempo, un reto para el fortalecimiento de líneas de investigación sobre el tema.



Las biotransformaciones empleando microorganismos, tales como, células enteras, bacterias, levaduras y hongos, presentan ventajas en relación a la utilización de enzimas aisladas, pues los microorganismos presentan rápido crecimiento y fácil formación del sistema multienzimático, además de la facilidad de desarrollo experimental y la posibilidad de reutilización de las células microbianas (Almeida, 2010).

En el laboratorio de Fitoquímica de la Universidad Tecnológica de Pereira, se busca aplicar la biocatálisis y las biotransformaciones al desarrollo de estudios en el área de los productos naturales y sus derivados. Se pretende con este trabajo dar a conocer el panorama actual de los principales usos dados a la biocatálisis y biotransformaciones. Así como, examinar la viabilidad de utilizar algunos de estos métodos en trabajos posteriores a realizarse en el laboratorio, con miras a la apertura de una línea de investigación que convierta las biotransformaciones en el eje central alrededor del cual se realicen nuevos trabajos de investigación.



1.2 Planteamiento del problema

Los procesos de biotransformación a través de la biocatálisis, constituyen la base central de la biotecnología aplicada a nivel mundial y en países latinoamericanos como Brasil y México, los cuales tienen un papel protagónico en el desarrollo de nuevo conocimiento sobre el tema, ocupando respectivamente, el puesto 17 y el 27, entre los países con mayor número de publicaciones según reporta la base de datos Scopus a marzo de 2015.

En el grupo Polifenoles de la Universidad Tecnológica de Pereira se ha incursionado en la implementación de procesos de biotransformación (Erika Torres, 2012), sin embargo, la biocatálisis y los métodos biocatalíticos, no constituyen un eje temático central alrededor del cual se desarrollen en la actualidad proyectos o trabajos.

Tras la evaluación de la situación actual de la utilización de las biotransformaciones en bases de datos nacionales e internacionales, se plantea la siguiente pregunta objeto de estudio.

¿Es posible el desarrollo de una línea de investigación cuya temática central sean las biotransformaciones realizadas por microorganismos y cuyos reactivos y/o productos sean los productos naturales y sus derivados?



1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Documentar el estado actual de las biotransformaciones, como base para el desarrollo de una línea de investigación en el grupo Polifenoles de la Universidad Tecnológica de Pereira.

1.3.2 Objetivos específicos

1.3.2.1 Realizar búsquedas en las bases de datos internacionales Scopus, Web of Science, ProQuest, Springer Journal, en las bases de datos latinoamericanas Scielo y Redalyc, y en la plataforma colombiana ScienTi, para conocer el estado actual de las biotransformaciones a nivel internacional, en Colombia y en la región Eje Cafetero.

1.3.2.2 Documentar el estado actual de las biotransformaciones a nivel internacional y nacional, y con base en esto, fortalecer la línea de investigación en el grupo Polifenoles de la Universidad Tecnológica de Pereira, que contribuya al desarrollo de esta temática en la región Cafetera.

1.3.2.3 Recomendar los tipos de biotransformaciones más viables para una de investigación referente a biotransformaciones en el grupo Polifenoles de la Universidad Tecnológica de Pereira.



2. BIOCATÁLISIS, UNA VISIÓN GENERAL

El término biocatálisis es utilizado, generalmente, para referirse al uso de enzimas o células completas como catalizadores de la química sintética (Zhao, 2011). Algunos autores definen biocatálisis como la aplicación de enzimas y microorganismos en la química sintética para aplicaciones diferentes a las que realizan en su ambiente natural (Bornscheuer, Huisman, Kazlauskas, Lutz, Moore & Robins, 2012), sin embargo, algunos autores brindan un significado análogo al término biotransformación, que puede ser definido, a su vez, como transformación química regioselectiva y estereoespecífica que es catalizada por sistemas biológicos a través de sus eficaces estructuras de enzimas (Banerjee, Singh & Rahman, 2012) o como un proceso que utiliza células enteras o sistemas de enzimas para transformar un precursor químico relacionado con el producto deseado; donde el sistema enzimático puede ser crudo o purificado (Labuda, 2009). Por otro lado, para algunos autores, la conversión química de una sustancia utilizando métodos biológicos, se denomina de forma general como bioconversión. Si dicha bioconversión es realizada por células completas, se denomina biotransformación y si es realizada por enzimas aisladas se denomina biocatálisis (Leresche & Meyer, 2006).

Debido a su relación con el menor consumo de energía, menores emisiones de gases de efecto invernadero y menor generación de residuos, la biocatálisis se utiliza cada vez más en la industria farmacéutica, química, alimentaria, energética y las industrias agrícolas. En comparación con la catálisis química, una de las mayores ventajas de la biocatálisis es que los biocatalizadores son a menudo altamente regioselectivos, enantioselectivos o quimioselectivos, lo que puede evitar la necesidad de muchos pasos de bloqueo y desbloqueo que se requieren en síntesis asimétrica. Además, los biocatalizadores pueden operar en condiciones suaves y respetuosas del medio ambiente, lo que puede reducir significativamente la entrada de energía y generación de residuos (Zhao, 2011).

Para que los procesos basados en biocatálisis sean escalables, tienen que cumplir al menos tres requisitos (1) rendimiento industrialmente aceptable (eficiencia de volumen); (2) prevención de la inhibición del producto; (3) separación del producto por partición sin recurrir a cromatografía; y en el caso de resolución cinética, el enantiómero no deseado tiene que ser reciclado (Ikunaka, 2004).

2.1 Enzimas aisladas y sistemas de células completas

El estado físico de los biocatalizadores que se utilizan para biotransformaciones puede ser muy diverso. La decisión final sobre si se deben utilizar enzimas aisladas, más o menos purificadas, o sistemas de células completas (ya sea en forma libre o inmovilizada) depende de muchos factores, tales como el costo, el tipo de reacción, la existencia de cofactores para ser reciclados, y la escala en la



que la biotransformación tiene que llevarse a cabo (Faber, 2011). Las ventajas y desventajas generales de la utilización de enzimas aisladas frente a la utilización de sistemas de células completas (microbianas) se resumen en la tabla 1.

En conjunto, la bioquímica, la microbiología y la biotecnología, han llevado al desarrollo de rutas para la síntesis de una enorme cantidad de químicos que van de aminoácidos a penicilinas, a partir de fuentes de carbono baratas (como carbohidratos) utilizando células completas. Estas síntesis requieren una gran cantidad de pasos ya que constituyen una síntesis de *novo* en un sentido biológico (síntesis de moléculas complejas a partir de moléculas simples, tales como aminoácidos o azúcares, en lugar de reciclaje después de degradación parcial). En contraste, la mayoría de las biotransformaciones mediadas por microorganismos, a menudo a partir de moléculas orgánicas relativamente complejas, hace uso de una única (o unas pocas) etapas de síntesis bioquímica mediante la utilización del potencial enzimático del microorganismo para convertir un compuesto orgánico no natural en un producto deseado (Faber, 2011).

Facilitado por los rápidos avances en la biología molecular, la utilización de microorganismos de tipo salvaje aislados de entornos naturales que poseen >4000 genes (que a menudo muestran una disminución de los rendimientos y/o estereoselectividad debido a la actividad de las enzimas que compiten) disminuye constantemente, mientras que la aplicación de las células recombinantes que sobreexpresan la proteína deseada está aumentando rápidamente. Por consiguiente, la proteína catalítica se convierte en la fracción dominante en el proteoma de la célula y reacciones secundarias se convierten en reacciones insignificantes. Si es necesario, las enzimas en competencia pueden ser eliminadas por completo, siempre que no sean de vital importancia para el metabolismo primario (Faber, 2011).

A partir de la década de los 80's las enzimas comienzan a ocupar un lugar importante en la síntesis orgánica, lo que se ve reflejado en el hecho de que el 8% de todas las publicaciones sobre síntesis orgánica contengan elementos de biotransformación. Las enzimas no están limitadas a su rol natural y en general muestran una alta tolerancia de sustratos además de ser compatibles con otras enzimas (Catalán, 2007).

Las enzimas pueden catalizar la reacción de una gran cantidad de sustratos en un pequeño período de tiempo. Se ha informado que un mol de enzima puede reaccionar entre 1.000 y 10.000 veces por segundo con el sustrato. La rápida velocidad de reacción se debe a la afinidad de la enzima por su sustrato, la cual se refleja en la unión de ambos y en el rendimiento de los productos (Voet & Voet, 2006).

Muchas reacciones enzimáticas, en particular las oxidaciones y reducciones, requieren la utilización de cofactores, por ejemplo el NAD y NADP. Estos



cofactores son inestables y caros, por lo que es necesario reciclarlos. Si se trabaja con células enteras desaparece la necesidad de agregar y reciclar cofactores (Dolian, 2010).

Para que una enzima (E) actúe, es necesario que se forme un complejo entre ella y el sustrato (S). Este complejo (ES) se separa después, dejando en libertad los productos (P) de la reacción y la enzima sin alterar (Voet & Voet, 2006).

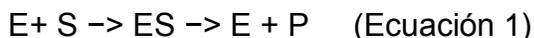


Tabla 1. Ventajas y desventajas de la utilización de enzimas aisladas y sistemas de células completas (Faber 2011).

Biocatalizador	Modalidad	Ventajas	Desventajas
Enzimas aisladas	En todas sus formas	Equipo simple, manejo experimental simple, mejor productividad debido a la tolerancia a altas concentraciones.	Necesidad de reciclar cofactores, si es el caso. Enzimas con estabilidad limitada.
	Disueltas en agua	Mayor actividad enzimática.	Posibles reacciones secundarias, sustratos lipófilos insolubles, necesidad de extracciones.
	Suspendidas en solventes orgánicos	Fácil de realizar, estudio diagnóstico fácil, sustratos lipófilos solubles, fácil recuperación de la enzima.	Actividad enzimática reducida.
	Inmovilizadas	Fácil recuperación de la enzima.	Pérdida de la actividad en la inmovilización.
Células completas	En todas sus formas	No hay necesidad de reciclar cofactores, ni purificación de la enzima.	Equipos costosos, tratamiento final tedioso debido a grandes volúmenes, baja productividad debido a la tolerancia a concentraciones bajas, baja tolerancia a solventes orgánicos, reacciones secundarias probablemente debido al metabolismo incontrolado.
	Cultivo creciente	Actividades superiores.	Gran biomasa, metabolismo mejorado, más subproductos, difícil control de proceso.
	Células en reposo	Estudio diagnóstico fácil, metabolismo reducido, menos subproductos.	Menores actividades.
	Células inmovilizadas	Posible reutilización celular.	Menores actividades.



Por otra parte, el uso de enzimas aisladas incrementa la productividad, ya que la tolerancia a mayor concentración de sustrato es mayor y además pueden ser ventajosas en cuanto a costos, porque en general no es necesario que estén puras (Dolian, 2010).

La mayor parte de las enzimas utilizadas en biotransformaciones se emplean en forma cruda. Las preparaciones enzimáticas contienen 1% a 30% de enzima, y el resto son carbohidratos, lípidos, sales o proteínas del medio del cual han sido aisladas. Se ha encontrado que las preparaciones enzimáticas crudas tienen más actividad que las enzimas purificadas, esto se debe a que en el crudo las enzimas se encuentran más estabilizadas (Dolian, 2010).

2.2 Propiedades catalíticas de las enzimas

In vitro, moléculas de gran diversidad molecular son susceptibles de ser reconocidas por enzimas, propiedad de gran importancia para la química orgánica y que ha llevado al incremento en la incorporación de enzimas en síntesis convencionales.

2.3 Ventajas catalíticas de las enzimas

- *Las enzimas son catalizadores muy eficientes:* Las reacciones mediadas por enzimas pueden incrementar su velocidad en un factor de 10^8 a 10^{10} . En general los biocatalizadores se utilizan en concentraciones de 0,001% a 0,0001%, mientras que los catalizadores químicos se emplean en valores de 0.1% a 1%. Por lo tanto las reacciones catalizadas por enzimas son más eficientes por varios órdenes de magnitud que las que se llevan a cabo con catalizadores químicos (Dolian, 2010).

- *Las enzimas son catalizadores amables con el medio ambiente:* A diferencia de otros catalizadores químicos, las enzimas son biodegradables y su utilización no genera riesgos de contaminación ni formación de residuos tóxicos. Desde hace varios años se presta especial énfasis en el desarrollo de nuevas tecnologías químicas que permitan el crecimiento sostenido, generando lo que se llamó “Green Chemistry” (término acuñado en EEUU en la década de los 90’s) o, preferiblemente, “Química Sustentable”. Desde entonces, se desarrolla una muy intensa actividad para la recuperación de medios contaminados y la generación de tecnologías benignas (Dolian, 2010).

- *Las enzimas actúan bajo condiciones suaves de reacción:* Las enzimas actúan en un rango de pH entre 5 y 8, cercano a la neutralidad. Además son capaces de actuar a temperaturas entre 20°C y 60°C. De esta manera, se minimiza la aparición de productos secundarios, debido a descomposiciones, isomerizaciones



o racemizaciones que suelen ocurrir en condiciones más extremas de pH, temperatura y presión. Por otro lado, utilizar condiciones suaves disminuye los costos en los procesos de escalado de las reacciones (Dolian, 2010).

- *Pueden ser compatibles con diferentes biocatalizadores:* Las enzimas funcionan bajo idénticas o similares condiciones, lo que facilita que muchas reacciones de biocatálisis puedan ser llevadas a cabo secuencialmente en un mismo recipiente. Esto es factible utilizando un sistema multienzimático con el fin de simplificar el proceso de reacción (Dolian, 2010).
- *Catalizan una gran cantidad de reacciones* y muchas enzimas pueden utilizarse para catalizar tanto una reacción como la inversa, como las hidrolasas (Dolian, 2010).
- *Reconocen como sustratos a moléculas de estructura muy variada:* Las enzimas aceptan una amplia variedad de sustratos no naturales de estructuras diversas y pueden actuar en medios diferentes a los naturales. Muchas enzimas, como las lipasas, poseen actividad en solventes orgánicos (Dolian, 2010).
- *Los biocatalizadores poseen una alta selectividad:* Esta ventaja posibilita que las reacciones aumenten su rendimiento y se facilita la separación y purificación del producto, con respecto a una reacción no selectiva. De esta manera los costos y tiempos de reacción se reducen de forma significativa (Dolian, 2010).

Las enzimas presentan tres tipos de selectividad.

Quimioselectividad: Se produce cuando en sustratos con grupos funcionales de reactividad química similar, hay un grupo que presenta preferencia a reaccionar. Un ejemplo de quimioselectividad es la hidrólisis enzimática de ésteres fosfato (fig. 1) (Dolian, 2010).

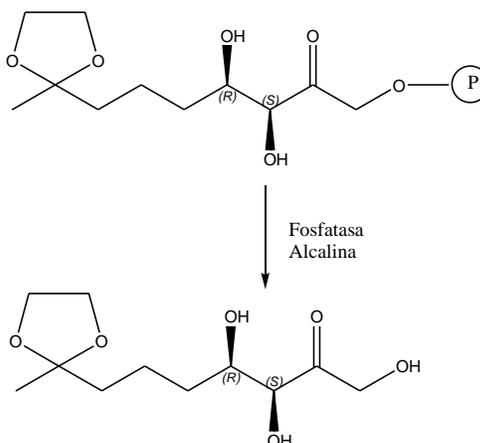


Figura 1. Hidrólisis enzimática de ésteres fosfato (Dolian, 2010).



Regioselectividad: Si una molécula posee varios grupos funcionales iguales, las enzimas pueden distinguir entre ellos, para producir mayoritariamente uno o varios isómeros estructurales sobre todos los que se pueden formar. Un ejemplo de regioselectividad (fig. 2), es la hidrólisis de ésteres derivados de hidratos de carbono catalizada por la lipasa pancreática porcina (Dolian, 2010).

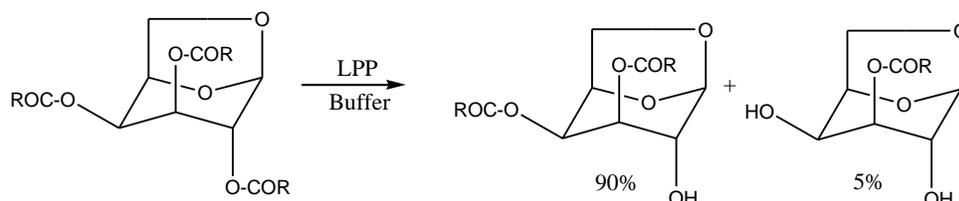


Figura 2. Hidrólisis regioselectiva de ésteres catalizada por la lipasa pancreática porcina.

Estereoselectividad: Se da en las reacciones que tienen como productos uno o algunos de todos los estereoisómeros posibles. Los enantiómeros de los compuestos activos de productos farmacéuticos, agroquímicos y de la industria alimenticia suelen causar distintos efectos biológicos. Separar enantiómeros es difícil, las biotransformaciones son un método sencillo para lograr este objetivo porque la mayoría de las enzimas presentan una alta selectividad con respecto a la quiralidad del sustrato cuyas reacciones catalizan, y esto es una de las propiedades más importantes en la aplicación de biotransformaciones (Dolian, 2010)

Probablemente el más conocido y trágico ejemplo de una droga en la que su enantiómero causó serios efectos fue la Talidomida, la cual fue administrada como mezcla racémica en los años 60's. No se sabía que el efecto analgésico residía en el enantiómero *R* pero el *S* era altamente teratogénico (fig. 3) (Dolian, 2010).

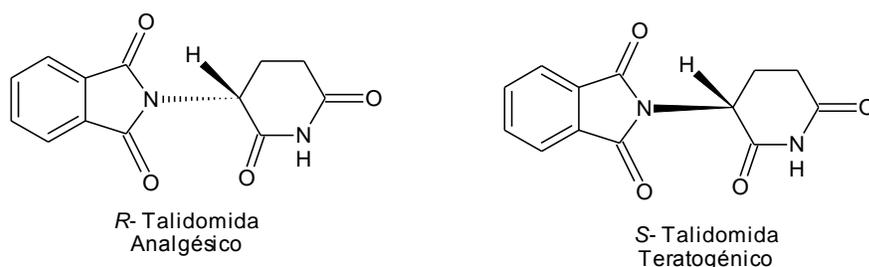


Figura 3. Efecto biológico de enantiómeros *R* y *S* de la talidomida.

A modo de ejemplo de una biotransformación estereoselectiva cabe citar la siguiente reacción (Fig 4) (Dolian, 2010).

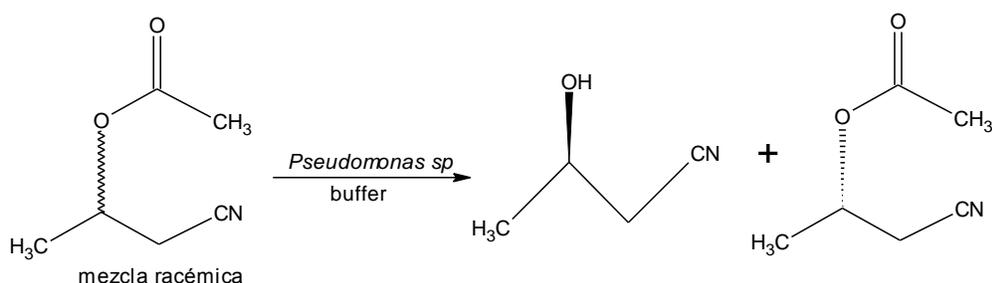


Figura 4. Reacción de hidrólisis estereoselectiva catalizada por *Pseudomonas sp* (Dolian, 2010).

A pesar de los muchos beneficios de trabajar con enzimas, éstas presentan desventajas como la propensión a sufrir inhibiciones por sustratos o productos, con disminución del rendimiento del proceso e inactivación en condiciones de temperatura o pH extremos.

2.4 Clasificación y nomenclatura de enzimas

Cerca de 25.000 enzimas son las que se estiman existentes en la actualidad, pero solo 3.700 de éstas, es decir, solo un 14.8% han sido reconocidas por la Unión Internacional de Bioquímica y Biología Molecular (IUBMB), lo que deja un gran camino por recorrer ya que la mayor parte de estos biocatalizadores aún no han sido reconocidos y están a la espera de ser utilizados. Alrededor del 10% de las enzimas ya investigadas están disponibles comercialmente, pero esta cifra va en aumento (Dolian, 2010).

Para identificar las enzimas, cada una posee un código de 4 dígitos en la forma general [CE A.B.C.D], donde CE son las siglas de “Comisión de Enzimas” (Faber, 2011), y A, B, C y D se codifican así:

- A. Denota el principal tipo de reacción (ver tabla 3).
- B. Significa el subtipo, indicando la clase de sustrato o el tipo de molécula transferido.
- C. Indica la naturaleza del co-sustrato.
- D. Es el número individual de la enzima.

La tabla 3 muestra la clasificación de las enzimas en 6 categorías de acuerdo al tipo de reacción que pueden catalizar (Faber, 2011).

Alrededor del 80% de las enzimas utilizadas en procesos industriales pertenecen a la clase de las hidrolasas (enzimas que catalizan la ruptura hidrolítica de enlaces



principalmente del tipo C-O, C-N, C-C y, en algunos casos, P-O), ocupando un amplio campo dentro de las biotransformaciones (Alcántara León & Sánchez Montero, 2010). A ello contribuyen de manera especial todas las ventajas inherentes a su utilización, a saber:

- Ausencia de necesidad de cofactores (caros y que deben ser reciclados).
- Buena disponibilidad comercial (un gran número y económicos).
- Capacidad de reconocimiento muy específico de sustratos a veces muy alejados de la estructura de sus sustratos “naturales”.
- Posibilidad de utilización en procesos en disolventes no acuosos (especialmente en el caso de las lipasas), lo que permite llevar la biocatálisis en el sentido de la acilación en lugar de la hidrólisis.

Las oxidorreductasas ocupan el segundo lugar, y el resto de clases están por debajo, pero su utilidad está incrementando (Loughlin, 2000).

2.5 Fuentes de enzimas

Las principales fuentes de enzimas de biotransformación son:

- La industria de los detergentes produce proteasas y lipasas en grandes cantidades. Éstas son muy utilizados como aditivos para detergentes para efectuar la hidrólisis de impurezas proteínogénicos y de ácidos grasos en el proceso de lavandería (Faber, 2011).
- La industria alimentaria utiliza proteasas y lipasas para el procesamiento de carne y queso y para la mejora de las grasas y aceites. Glicosidasas y descarboxilasas son predominantemente empleadas en las industrias de elaboración de cerveza y horneado (Faber, 2011).
- Numerosas enzimas se pueden aislar a partir de residuos de mamíferos, tales como el riñón o el hígado (Faber, 2011).
- Las fuentes más ricas y más convenientes de enzimas son los microorganismos. Un número impresionante de biocatalizadores de origen bacteriano y fúngico se derivan de fermentaciones económicas (Faber, 2011).



Tabla 2. Clasificación de las enzimas (Faber, 2011).

Clase de enzima	Número		Tipo de reacción	Utilidad ^a	Ejemplos
	Clasificado	Disponible			
Óxidoreductasas	~700	~100	Oxidación-reducción, oxigenación de enlaces C-H, C-C y C=C o la eliminación total o adición de equivalentes de átomos de hidrógeno	+++	Deshidrogenasas, oxigenasas y oxidasas
Transferasas	~750	~100	Transferencia de grupos acilo, aldehído, azúcar, cetonas, fosforilos, metilos y amonio	++	Transaminasas
Hidrolasas	~650	~180	Hidrólisis y formación de ésteres, amidas, lactamas, lactonas, péptidos, enlaces glicosídicos. Hidrólisis de epóxidos y nitrilos.	+++	Lipasas, esterasas, acilasas, proteasas, fosfolipasas, glicosidasas
Liasas	~300	~40	Reacciones de adición y eliminación de pequeñas moléculas a dobles enlaces (C=C, C=O, C=N)	++	Aldolasas, fumarasas
Isomerasas	~150	~6	Isomerizaciones tales como la racemización, epimerización, reordenamiento	++	Fosfoglucosa isomerasa
Ligasas	~80	~5	Formación-escisión (ruptura) de enlaces C-O, C-S, C-N y C-C con la concomitante escisión de trifosfato	+/-	Piruvato carboxilasa

^a La "utilidad" estimada de una clase de enzimas para la transformación de sustratos no naturales varía de + + + (muy útil) +/- (Poco uso) (Faber, 2011).

- Sólo una pequeña proporción de las enzimas utilizadas en biotransformaciones se obtiene de fuentes vegetales, tales como frutas (higos, papaya, piña) y verduras (tomate, papa). Cultivos de células vegetales fueron usados en el pasado, enzimas de plantas se clonaron en un microorganismo resistente para la producción (Faber, 2011).



- Las enzimas puras suelen ser costosas y en su mayoría se venden de forma individual, mientras que las preparaciones crudas son enviadas a menudo en grandes cantidades. Puesto que las técnicas de purificación de proteínas a través de His-tagging (Loughran & Walls, 2011) y Strep-tagging (Skerra & Schmidt, 2000) (Schmidt & Skerra, 2007) es cada vez más fácil y económica, el uso (parcialmente) de enzimas purificadas en biotransformaciones está incrementando rápidamente (Faber, 2011).

2.6 Biotransformaciones por sistemas de células completas

Las biotransformaciones se esfuerzan por aprovechar la asombrosa diversidad catabólica microbiana para transformar una enorme variedad de compuestos (Madigan, Martinko & Parker, 2003). El alcance de los estudios de transformación microbiana está aumentando significativamente, convirtiéndose en un área altamente activa en la química actual. Una bioconversión (las propiedades de biotransformaciones y bioconversiones son muy similares y, en muchos casos, los términos se citan como intercambiables) utiliza la actividad catalítica de los organismos vivos y por lo tanto puede implicar varios pasos de reacción química (Hegazy, Mohamed, ElShamy, Mohamed, Mahalel, Reda, Shaheen, Tawfik, Shahat, Shams, Abdel-Azim & Hammouda, 2015). Los microorganismos son capaces de producir gran variedad de enzimas en un corto período de tiempo, como resultado de su característica natural para multiplicarse. También es posible obtener y cultivar microorganismos que pueden sobrevivir en ambientes extremos, tales como temperaturas bajas o altas y/o condiciones ácidas o alcalinas (Hegazy et al., 2015).

Durante las últimas décadas, se han desarrollado numerosos bioprocesos basados en células completas que resultaron en la expansión sustancial de los productos accesibles a través de biocatálisis. Los bioprocesos de células enteras se pueden clasificar en biotransformación y enfoques de fermentación que se refieren a la conversión de sustratos arbitrarios, no nativos en los productos deseados y a la síntesis de productos a partir de sustratos de crecimiento que implican el metabolismo nativo, respectivamente. Para las fermentaciones, los esfuerzos de ingeniería metabólica normalmente tienen como objetivo la optimización de la ruta para la sobreexpresión del metabolito, así como para la expansión de la cartera de productos. Para las biotransformaciones, un enfoque de múltiples etapas basado en un biocatalizador no sólo da acceso a nuevos compuestos sino que también permite la simplificación del proceso y la intensificación evitando el aislamiento costoso de intermediarios (Ladkau, Schmid & Bühler, 2014).

Se pueden obtener muchos beneficios a través de estudios de transformaciones microbianas. El proceso requerido en la transformación microbiana muy probablemente pueda tener la capacidad de operar a pH casi neutro, temperatura



ambiente y presión atmosférica estándar. Los microorganismos tienen un gran potencial para generar sistemas de enzimas innovadores capaces de convertir sustratos poco explorados. Por lo tanto, muchos estudios pueden ser realizados para aumentar el conocimiento sobre diferentes especies hacia alteraciones químicas de moléculas y compuestos de interés. Por ejemplo, el genoma de una nueva especie de hongos termófilos se puede evaluar para acceder a secuencias de genes que codifican para las enzimas termotolerantes, que son más estables a variaciones de temperatura de reacción (Hegazy et al., 2015). La capacidad de los microorganismos de producir enzimas únicas que son estables frente a calor, álcalis y ácidos, se evidencia en estudios como el realizado con la arquea hipertermofila *Pyrobaculum calidifontis* la cual produce una esterasa termoestable (Hegazy et al., 2015).

Los biocatalizadores más importantes son altamente específicos, enantiómero-específicos y regio-específicos (Collins & Kennedy, 1999). Esto es principal y directamente en referencia a la estructura química de un compuesto que se requiere obtener específicamente. Varios microorganismos versátiles pueden ser utilizados para llevar a cabo conversiones muy específicas utilizando sustratos de bajo costo en reacciones básicas que incluyen reacciones de adición, eliminación, sustitución, pericíclicas, de transposición y redox (Rozenbaun, Patitucci, Antunes & Pereira, 2006).

2.6.1 Algunas reacciones catalizadas por sistemas de células completas

2.6.1.1 Reducción

La reducción estereoselectiva biocatalizada es una herramienta sintética importante, ya que introduce quiralidad de una manera respetuosa con el medio ambiente en moléculas que pueden ser intermediarios en la síntesis de productos farmacéuticos, agroquímicos y fragancias (Birolli, Ferreira, Alvarenga, Santos, Matos & Comasseto, 2015).

• Reducciones con *Saccharomyces cerevisiae*

Uno de los primeros estudios en biocatálisis desarrollados en Sudamérica hacia inicios de los noventa, emplearon *Saccharomyces cerevisiae* para la reducción de cetonas (Birolli et al., 2015). Células libres de *Saccharomyces cerevisiae* se han empleado en la reducción enantioselectiva de derivados de aldehído cinámico, que se pueden utilizar como bloques de construcción quirales para la síntesis de

algunos inhibidores de la proteasa del VIH, produciendo α -sustituido-3-fenil-1-propanol (fig. 5) (Birolli et al., 2015).

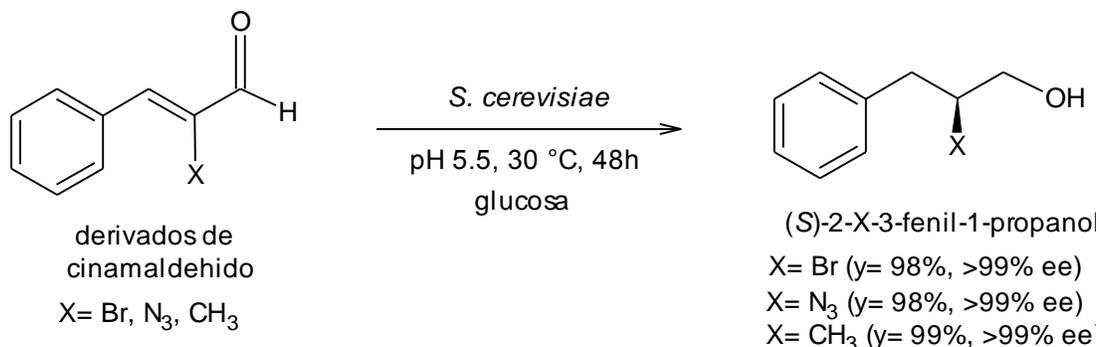


Figura 5. Reducción de derivados de aldehído cinámico por *Saccharomyces cerevisiae*

Otras levaduras han sido utilizadas en diversas reacciones de reducción, como por ejemplo la levadura del pan utilizada en la reducción de 1-fenil-1,2-propanodiona dando una mezcla de (*R*)-1-hidroxi-1-fenil-2-propanona y anti- (1*R*,2*S*)-1-fenil-1,2-propanodiol, así como para llevar a cabo la reducción de compuestos α -metileno- β -cetoésteres usando cepas de levadura libres (Birolli et al., 2015).

La matriz de celulosa puede ser empleada con éxito en estas reacciones biocatalíticas y células libres de *Saccharomyces cerevisiae* se pueden emplear en reducciones regio y enantioselectivas de cetonas con excelentes rendimientos (Birolli et al., 2015).

El alginato es un soporte ampliamente utilizado para la inmovilización de *Saccharomyces cerevisiae*. Células inmovilizadas de esta levadura han sido empleadas en varias reacciones mediante el uso de técnicas tradicionales tales como la adsorción, enlace covalente, atrapamiento, encapsulación y reticulación, utilizadas para la inmovilización de enzimas y que pueden ser utilizados para la inmovilización de células enteras (Birolli et al., 2015).

Otro material utilizado para la inmovilización de células de *Saccharomyces cerevisiae* es montmorillonita, por ejemplo, la reducción de (*E*)-1-fenil-1,2-alcanodiona 2-(*O*-metiloxima), por *Saccharomyces cerevisiae* inmovilizada en este soporte, genera *R*-alcoholes ópticamente activos (fig. 6) (Birolli et al., 2015).

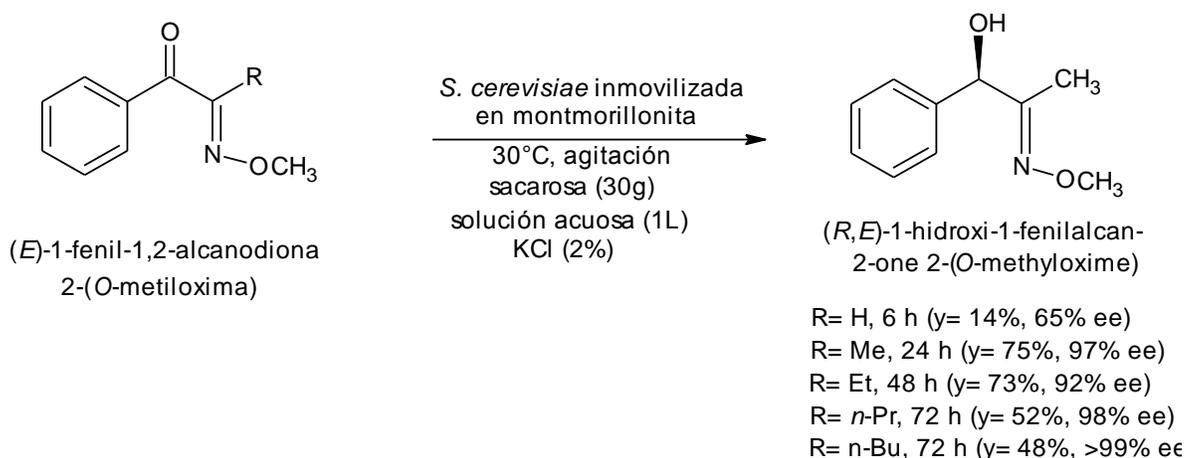


Figura 6. Reducción de (*E*)-1-fenil-1,2-alcanediona 2-(*O*-metiloxima) por *Saccharomyces cerevisiae* inmovilizada en montmorillonita.

• Reducciones utilizando otros microorganismos

La búsqueda de nuevos microorganismos es una estrategia importante para el descubrimiento de reacciones biocatalíticas eficientes, y varios métodos han sido desarrollados para la selección de los biocatalizadores adecuados que conducen a los productos con altos rendimientos y excesos enantioméricos (Birolli et al., 2015).

Pichia stipitis ha sido utilizada en la reducción de cetonas con alta enantioselectividad y quimioselectividad, por ejemplo, en la preparación de (*S*)-2-etil-1-fenilprop-2-en-1-ol por la reducción de 2-etil-1-fenilprop-2-en-1-ona adsorbido sobre Amberlite XAD-7 (fig. 7) (Birolli et al., 2015).

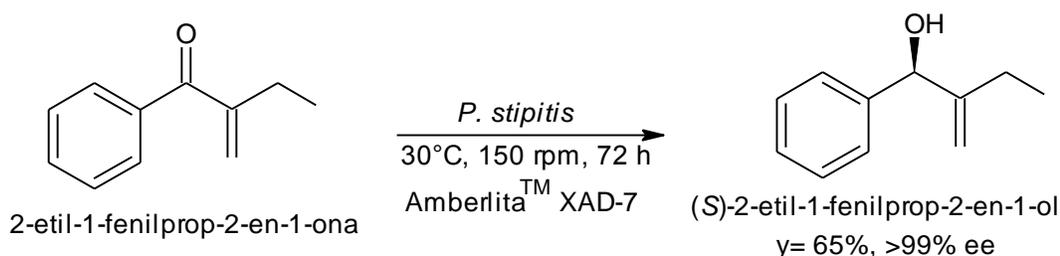


Figura 7. Reducción de 2-etil-1-fenilprop-2-en-1-ona adsorbido sobre Amberlite XAD-7 por *Pichia stipitis*.

Diferentes sustratos son reducidos con *Rhodotorula glutinis* y *Trichosporon cutaneum* como la reducción enantioselectiva de 2-X-1-(5-il-1,3-benzodioxol)-1-



etanona (X= Cl, Br, N3) a los correspondientes *R*-alcoholes (fig. 8) (Birolli et al., 2015).

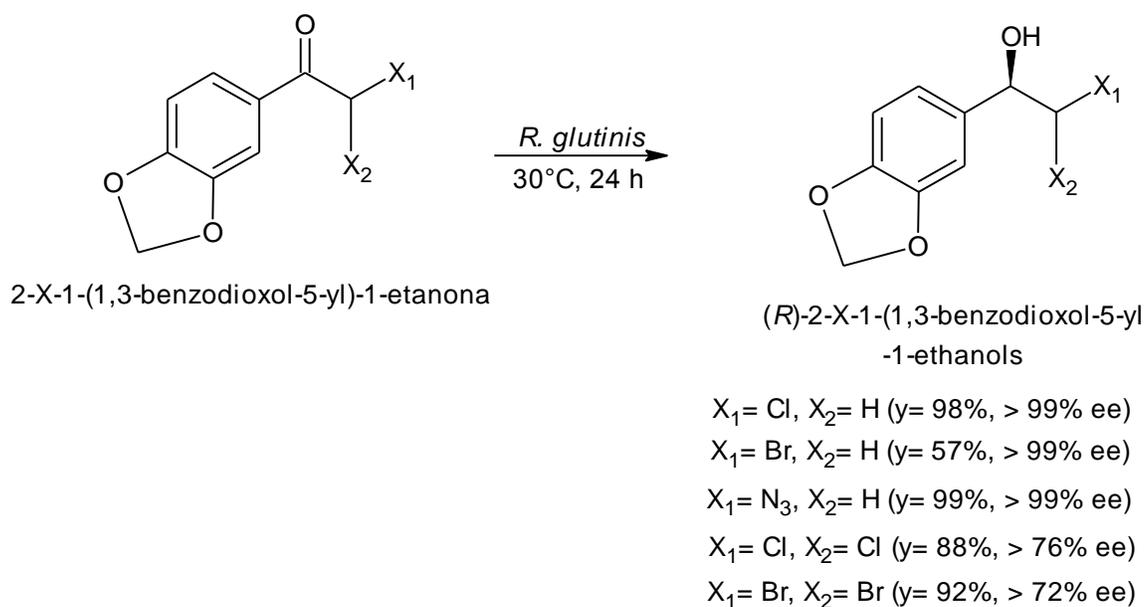


Figura 8. Reducción de 2-X-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-etanona por *Rhodotorula glutinis*.

Cepas de hongos marinos han sido utilizados en reducciones asimétricas como la de 1-(4-metoxifenil)-etanona a 1-(4-metoxifenil)-etanol (fig. 9) (Birolli et al., 2015).

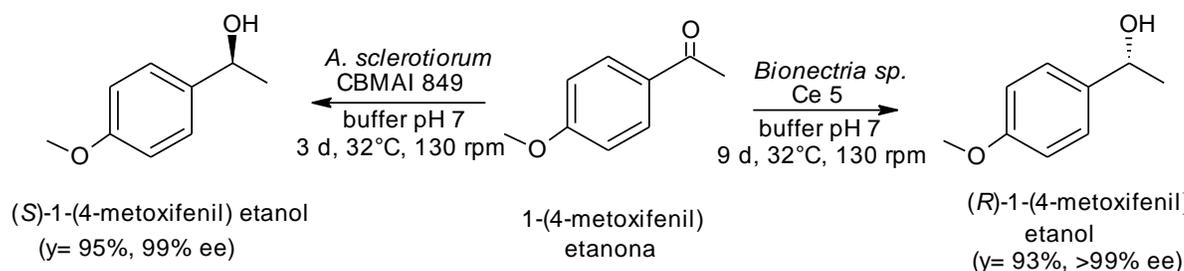


Figura 9. Reducción enantiocomplementaria de 1-(4-metoxifenil)-etanol por hongo marino.

También se utilizan células de hongos marinos en la reducción quimioselectiva de chalconas (Birolli et al., 2015).

La biomasa de algas es también utilizada en reacciones de biorreducción como en la reducción de derivados de acetofenona por *Bostrychia tenella* y *Bostrychia radicans* produciendo alcoholes enantioméricamente puros. Se han aislado cepas



bacterianas asociadas con estas algas que también catalizan la reducción de los derivados de acetofenona con alto exceso enantiomérico (fig. 10) (Birolli et al., 2015).

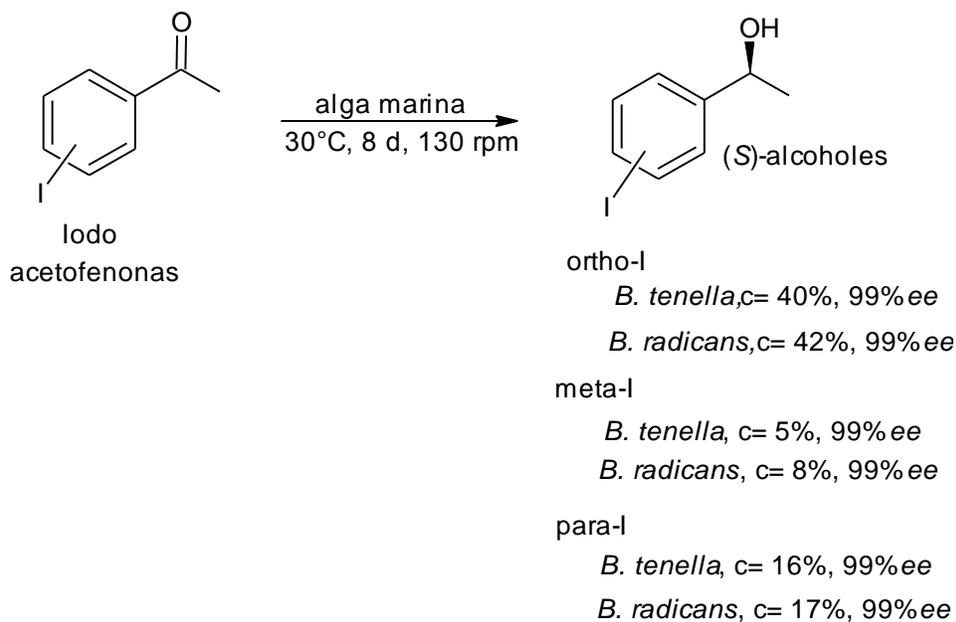


Figura 10. Reducción de Iodoacetofenonas por alga marina.

Compuestos orgánicos de selenio se han propuesto como intermedios sintéticos importantes en la síntesis total de fármacos potenciales para el tratamiento de patologías y se han sintetizado una serie de acetofenonas organoselénicas, que se redujeron a los alcoholes correspondientes usando células enteras de *Rhizopus oryzae*, *Aspergillus terreus* y *Emericella nidulans*. Otros compuestos enantiopuros que contienen selenio se han obtenido por reducción biocatalítica de selenociclohexanona racémica usando basidiomicetos nativos de Brasil (Birolli et al., 2015).

2.6.1.2 Oxidación

Microorganismos como *Aspergillus terreus* son usados en la oxidación biocatalítica de compuestos como sulfuros, los cuales oxidan a una mezcla de sulfóxidos y sulfonas (fig. 11) (Birolli et al., 2015).

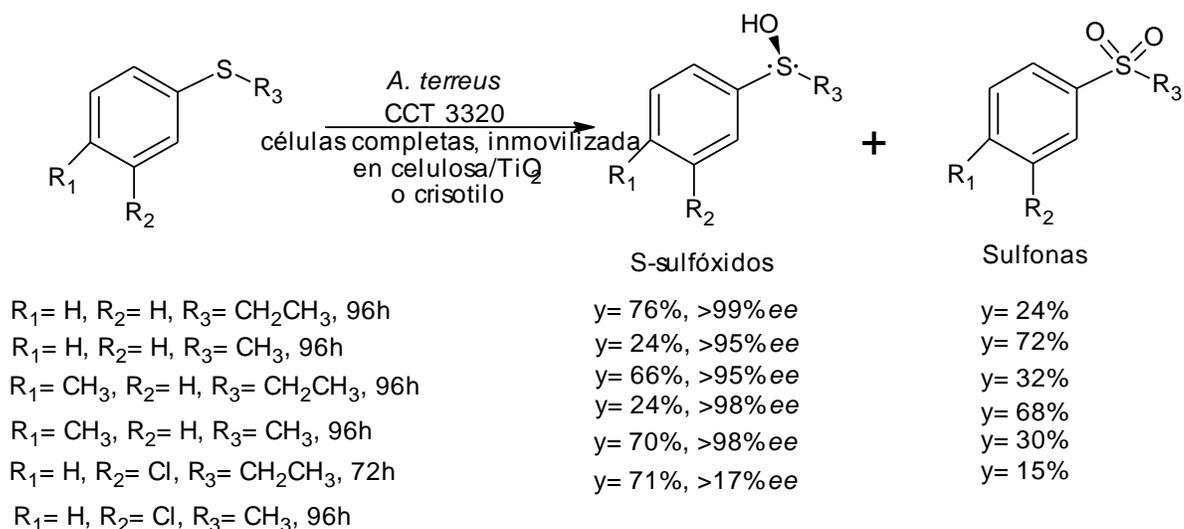


Figura 11. Oxidación enantioselectiva de sulfuro por *Aspergillus terreus*.

2.6.1.3 Hidroxilación

Un reto formidable para la química orgánica sintética es la hidroxilación selectiva de enlaces sp^3C-H en compuestos orgánicos saturados por métodos químicos tradicionales. En estas reacciones, la biocatálisis ganó atención, ya que las enzimas catalizan la funcionalización regioselectiva y estereoselectiva de compuestos orgánicos bajo condiciones de reacción suaves. Esta catálisis, es llevada a cabo también, por sistemas de células completas, como por ejemplo, la hidroxilación de hidrocarburos (indano y tetralina) utilizando células enteras de *Mortierella isabellina* (fig. 12), *Mortierella ramanniana* y *Beauveria bassiana* (Birolli et al., 2015).

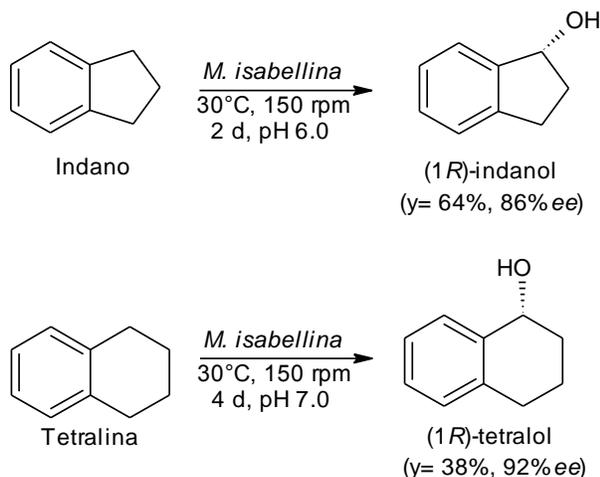


Figura 12. Hidroxilación de indano y tetralina por *Mortierella isabellina*.



2.6.1.4 Desracemización

La desracemización por estereoinversión enantioselectiva de un racemato de alcohol produciendo un producto enantioméricamente enriquecido es una herramienta importante en la producción de alcoholes ópticamente activos (Chen et al., 2008). Las desracemizaciones biocatalíticas pueden ser realizadas por enzimas aisladas o por células completas de microorganismos, sin embargo, sólo un número limitado de microorganismos son capaces de promover con éxito esta reacción. Tal es el caso del proceso de desracemización de (\pm) -1,2-octanodiol para dar (S)-1,2-octanodiol en grandes excesos enantioméricos utilizando cepas de *Aspergillus niger*, *Candida albicans* y *Bacillus pumilus*. *Aspergillus niger* y *Candida albicans* producen sólo el (S)-diol, mientras que la resolución cinética fue promovido por *Bacillus pumilus* (fig. 13) (Chen et al, 2008).

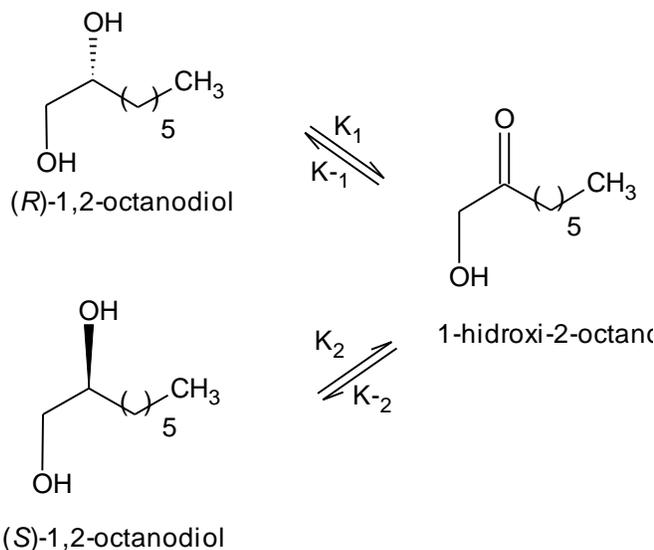


Figura 13. Desracemización de (\pm) -1,2-octanodiol por *Aspergillus niger* y *Candida albicans* ($k_1 \gg k_2$; $k_{-2} \gg k_{-1}$) y resolución cinética con *Bacillus pumilus* ($k_1 > k_2 > k_{-1}$ y k_{-2}).



3 ESTADO ACTUAL

3.1 DESARROLLO HISTÓRICO DE LA BIOCATÁLISIS

El campo de la biocatálisis ha alcanzado su nivel actual probado a escala industrial, a través de varias tendencias de investigación tecnológica e innovación.

Durante la primera tendencia de desarrollo en biocatálisis, que inició hace más de un siglo, los científicos reconocieron que los componentes de células vivas podían ser aplicados a transformaciones químicas útiles (en contraste con el proceso de la fermentación, que había sido común por ya un milenio). Por ejemplo Rosenthaler sintetizó (*R*)-mandelonitrilo a partir de benzaldehído y cianuro de hidrógeno empleando el extracto de una planta; la hidroxilación de esteroides que ocurre dentro de células microbianas también era conocida. Ejemplos más recientes son el uso de proteasas en detergentes para ropa, glucosa isomerasa para convertir glucosa en fructosa que posee un sabor más dulce, y penicilina G acilasa para hacer antibióticos semisintéticos. El reto principal para estas aplicaciones es la limitada estabilidad de la biocatálisis, y tales deficiencias fueron superadas primariamente por la inmovilización de enzimas, lo que también facilitó su uso (Bornscheuer, Huisman, Kazlauskas, Lutz, Moore & Robins, 2012).

Durante la segunda tendencia de desarrollo en biocatálisis, en los 80's y 90's, tecnologías iniciales de la ingeniería de proteínas, típicamente basada en estructura, amplió la gama de sustratos de las enzimas para permitir la síntesis de intermediarios sintéticos inusuales. Este cambio expandió la biocatálisis a la producción de intermediarios farmacéuticos y productos para química fina. Los ejemplos incluyen la resolución catalizada por lipasa de precursores quirales para la síntesis de Diltiazem (un medicamento para la presión arterial), la síntesis catalizada por hidroxinitril liasas de intermediarios para herbicidas, la síntesis catalizada por carbonil reductasas de alcoholes enantiopuros para medicamentos con estatina reductores del colesterol, síntesis catalizada por lipasa de ésteres de ceras tales como miristato de miristilo ricinoleato de cetilo para cosméticos, y la hidratación catalizada por nitrilo hidratasa de acrilonitrilo a acrilamida para polímeros (donde se obtuvo nitrilo hidratasa a partir de células enteras de *Rhodococcus rhodochrous*). Además de la estabilización, los desafíos incluyen ahora la optimización del biocatalizador para los sustratos no naturales (Bornscheuer *et al.*, 2012).

La tercera, y presente, tendencia de desarrollo en biocatálisis empezó con el trabajo de Pim Stemmer y Frances Arnold a mediados y finales de la década del 90. Fueron pioneros en métodos de biología molecular que rápida y extensamente modificaron la biocatálisis mediante una versión *in vitro* de evolución Darwiniana. Los métodos son ahora comúnmente llamados evolución dirigida, aunque este término ha estado en uso desde los experimentos con células completas en 1972. Las versiones iniciales de esta tecnología implican ciclos iterativos de cambios



aleatorios de aminoácidos en una proteína, seguido por la selección o cribado de bibliotecas para las variantes de la enzima resultantes con una estabilidad mejorada, especificidad de sustrato y enantioselectividad. Los desarrollos posteriores, se han centrado en mejorar la eficiencia de la evolución dirigida para crear bibliotecas “más inteligentes”. A escala industrial la biocatálisis centrada principalmente en hidrolasas, unas pocas cetoreductasas (KREDs), y la regeneración de cofactores y estabilidad de proteínas en disolventes orgánicos. En algunos casos, las vías metabólicas fueron optimizadas, por ejemplo, la combinación de genes de diferentes cepas naturales para producir 1,3-propanodiol (un monómero para poliésteres) en un nuevo huésped hizo posible que cambiara de glicerol a glucosa (más conveniente) como material de alimentación (Bornscheuer *et al.*, 2012). Como resultado de los avances realizados durante la actual tendencia de desarrollo en biocatálisis, notables capacidades nuevas pueden ser ahora diseñadas en las enzimas, tales como la capacidad de aceptar sustratos previamente inertes (una KRED para el Montelukast o una transaminasa para la Sitagliptina) o para cambiar la naturaleza del producto que se forma (variantes en terpeno ciclasas que favorecen diferentes terpenos o metabolismo de aminoácidos que genera alcoholes para biocombustibles). Ahora se requieren nuevas enzimas para convertir la biomasa en biocombustibles de segunda y tercera generación, productos químicos y materiales. Los principales desarrollos que permitieron esta tercera tendencia fueron la ingeniería avanzada de proteínas (incluyendo la evolución dirigida), la síntesis de genes, análisis de secuencias, la bioinformática y las herramientas de modelado por ordenador, y el avance conceptual de que las mejoras en las enzimas pueden ser más pronunciadas de lo previamente esperado. Enzimas modificadas pueden mantenerse estables a 60 °C en soluciones que contengan solventes orgánicos, puede aceptar nuevos sustratos y pueden catalizar nuevas reacciones no naturales. Esta ingeniería puede tomar ahora sólo unos pocos meses, ampliando así enormemente las posibles aplicaciones (Bornscheuer *et al.*, 2012). En el pasado, un proceso basado en enzimas era diseñado alrededor de las limitaciones de la misma; hoy, la enzima está diseñada para adaptarse a las especificaciones del proceso (Leresche & Meyer, 2006).

3.2 TENDENCIAS ACTUALES SOBRE BIOTRANSFORMACIONES

Se evaluaron tendencias a nivel internacional de publicaciones en las que se encontrara el término “biotransformation” (Biotransformación), en Scopus, la mayor base de datos de resúmenes y citas de literatura revisada por pares: revistas científicas, libros y actas de congresos; Web of Science, un servicio en línea de información científica que facilita el acceso a un conjunto de bases de datos con citas de artículos de revistas científicas, libros y otros tipos de material impreso que abarcan todos los campos del conocimiento académico; Springer Journal, base de datos que proporciona acceso a millones de documentos científicos de revistas, libros, series, protocolos y obras de



referencia. Se realizó la búsqueda del término “Biotransformación” en Redalyc (Red de Revistas Científicas de América Latina y El Caribe, España y Portugal), una base de datos y biblioteca digital de publicaciones de libre acceso cuyo objetivo es la construcción de un sistema de información científica integrada por las principales revistas de todas las áreas de conocimiento editadas en y sobre América Latina y en SciELO (Scientific Electronic Library Online o Biblioteca Científica Electrónica en Línea), biblioteca electrónica, iniciativa de la Fundación para el Apoyo a la Investigación del Estado de São Paulo, Brasil (FAPESP) y del Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud (BIREME), que permite el acceso a ediciones completas de las revistas científicas. Se utilizaron distintos filtros de búsqueda para realizar el análisis de informaciones de interés como publicaciones por país, áreas, empresas u organizaciones, fuentes, tipo de publicaciones y año de publicación.

3.2.1 Base de datos Scopus

3.2.1.1 Publicaciones por país

Tabla 3. Número de publicaciones por país Scopus.

País	N° de publicaciones
Estados Unidos	15308
Alemania	4550
Japón	3665
Reino Unido	3439
China	3346
Canadá	2425
Francia	2301
Italia	1782
India	1612
Holanda	1507
España	1308
Suiza	1079
Suecia	1008
Corea del Sur	985
Polonia	799
Australia	786
Brasil	708
Bélgica	700
República Checa	548
Finlandia	510

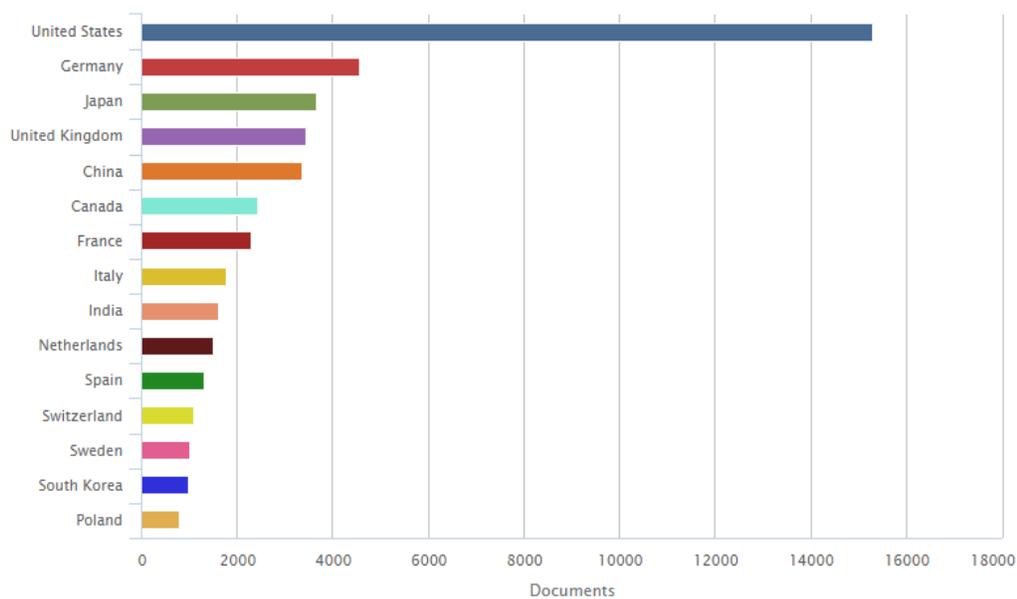


Figura 14. Número de publicaciones por país Scopus.

A nivel mundial, los países que mayor número de publicaciones poseen sobre el término biotransformación son: Estados Unidos, Alemania, Japón, Reino Unido y China (fig. 14).

3.2.1.2 Publicaciones por área

Tabla 4. Número de publicaciones por área Scopus.

Área	N° de publicaciones
Bioquímica, Genética y Biología Molecular	21198
Farmacología, Toxicología y Farmacéutica	19891
Medicina	14458
Ciencias Ambientales	9807
Química	9046
Inmunología y Microbiología	6008
Ingeniería Química	5015
Agricultura y Ciencias biológicas	4071
Neurociencias	1127
Indefinido	176
Otros	4565

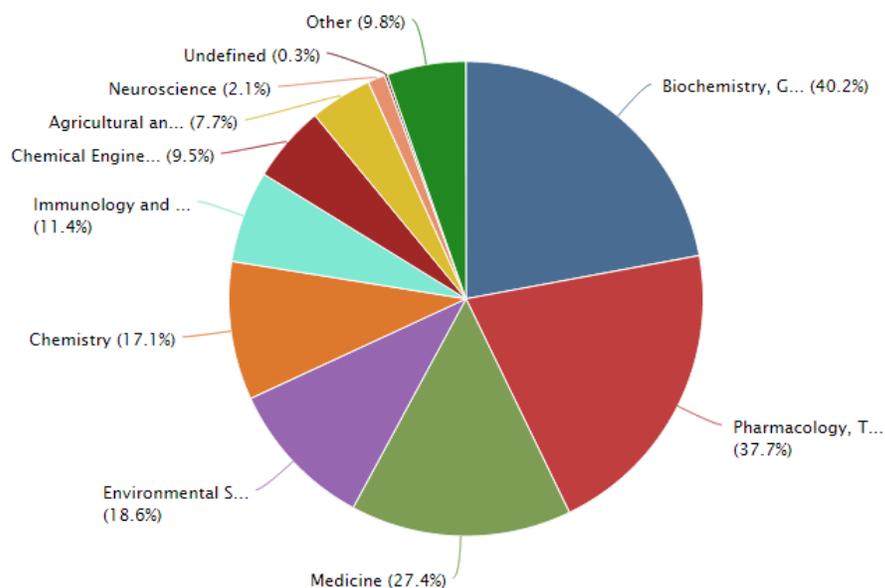


Figura 15. Número de publicaciones por área Scopus.

Las áreas con mayor cantidad de publicaciones que contienen el término biotransformación (fig. 15) corresponden a la categoría integrada por Bioquímica, Genética y Biología Molecular (40% de las publicaciones), seguida por la categoría conformada por Farmacología, Toxicología y Farmacéutica (38%), y las categorías de Medicina (27%) y Ciencias Ambientales (18%).

El mayor número de publicaciones que contienen el término biotransformación (fig. 16) corresponde a artículos (82%) seguida de lejos por revisiones (9%).

Se muestra una marcada tendencia en el aumento de publicaciones anuales que contienen el término biotransformación a partir del año 2008 (fig. 17) (la consulta se realizó durante el primer trimestre del 2015).



3.2.1.3 Tipo de publicación

Tabla 5. Número de publicaciones por tipo de publicación Scopus.

Tipo de documento	N° de documentos
Artículo	43073
Revisión	4633
Documento de conferencia	1897
Indefinido	1702
Estudio corto	371
Carta	254
Editorial	246
Capítulo de libro	173
Artículo en prensa	168
Nota	168
Otros	77
Total	52762

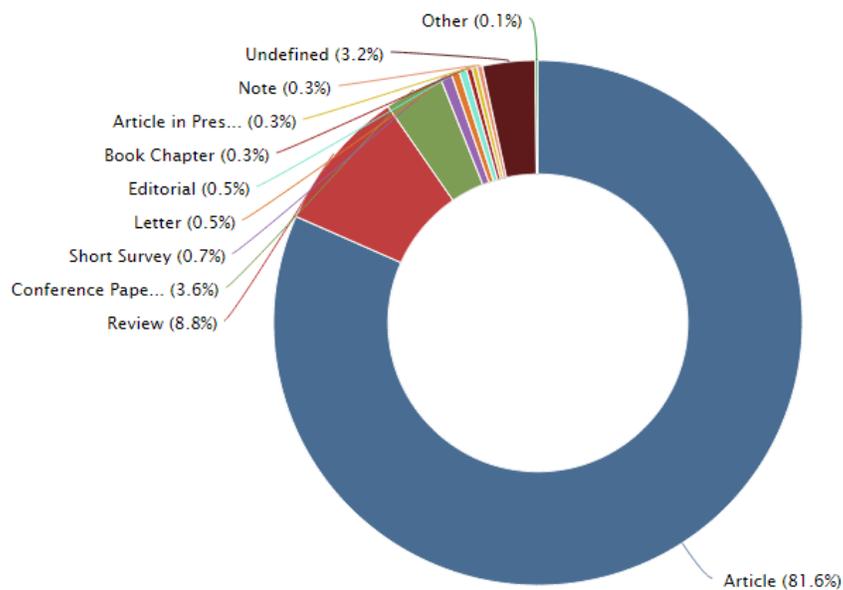


Figura 16. Número de publicaciones por tipo de publicación Scopus.



3.2.1.4 Publicaciones por año

Tabla 6. Número de publicaciones por año Scopus.

Año de publicación	Número de publicaciones
Hasta 1990	16245
1991	1072
1992	968
1993	1015
1994	1141
1995	1203
1996	1210
1997	1238
1998	1191
1999	1219
2000	1272
2001	1250
2002	1434
2003	1470
2004	1432
2005	1374
2006	1459
2007	1574
2008	1527
2009	1757
2010	1974
2011	2252
2012	2545
2013	2503
2014	2090
2015	347
Total	52762

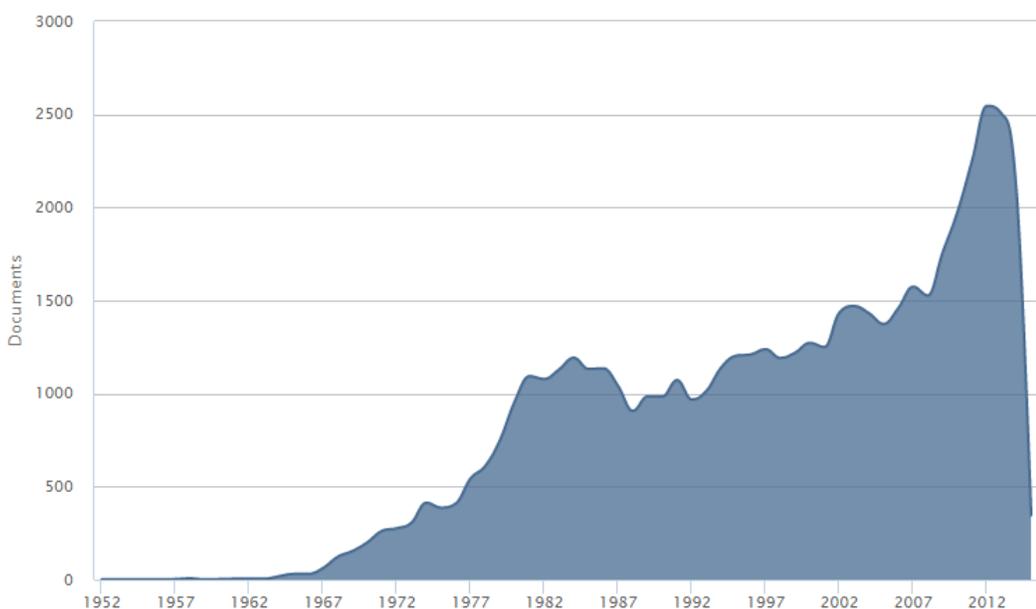


Figura 17. Número de publicaciones por año Scopus.

3.2.1.5 Publicaciones por Empresa/Organización

Tabla 7. Número de publicaciones por Empresa/Organización Scopus.

Empresa/organización	N° de documentos
Pfizer	433
University of Washington Seattle	327
Wageningen University and Research Centre	292
University of Toronto	286
United States Environmental Protection	277
National Cancer Institute	276
Merck Research Laboratories	264
Universidade de Sao Paulo - USP	246
Julius-Maximilians-Universität Würzburg	233
University of California, San Francisco	229
National Institute of Environmental Health	227
National Center for Toxicological Research	226
University of Minnesota Twin Cities	225
VA Medical Center	220
University of Arizona	216
Otros	16639

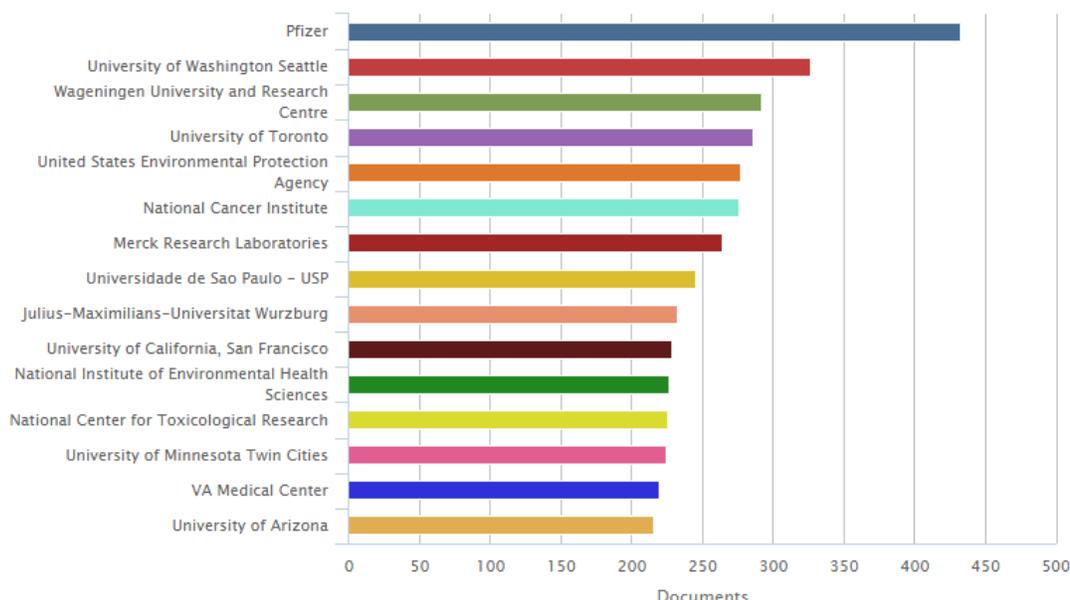


Figura 18. Número de publicaciones por Empresa/Organización Scopus.

Pfizer es la empresa con el mayor número de publicaciones (433), seguida por La Universidad de Washington Seattle (327) y por cinco instituciones (la Universidad y Centro de Investigación de Wageningen, la Universidad de Toronto, la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, el Instituto Nacional del Cáncer y los laboratorios de Investigación de Merck) que poseen entre 300 y 250 publicaciones. Ocho instituciones más (de la Universidad de São Paulo a la Universidad de Arizona) poseen entre 200 y 250 publicaciones, otras instituciones han realizado 16639 trabajos.

3.2.1.6 Publicaciones por fuente

Tabla 8. Número de publicaciones por fuente Scopus.

Fuente	Nº de publicaciones
Metabolismo y disposición de fármacos	1585
Microbiología y Biotecnología aplicada	880
Xenobiótica	873
Farmacología Bioquímica	750
Ciencia y Tecnología del Medio Ambiente	688

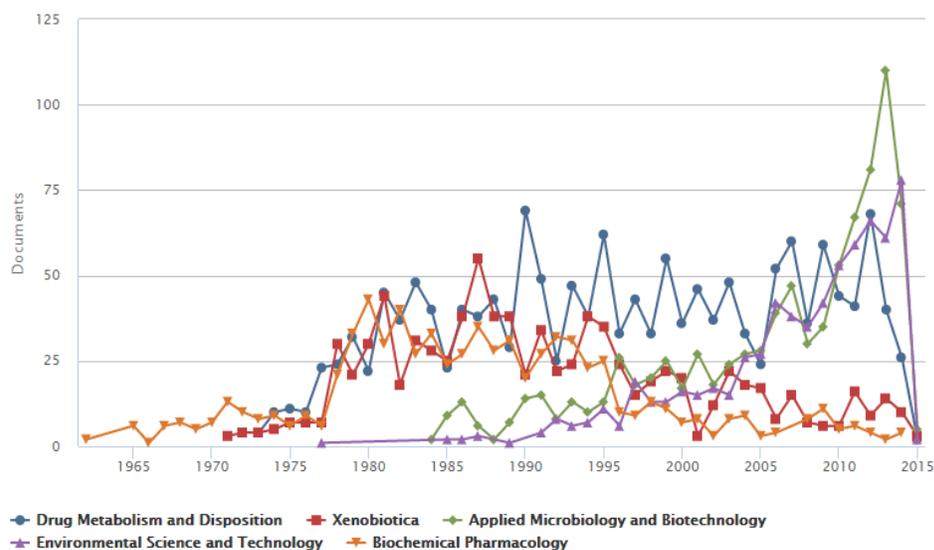


Figura 19. Número de publicaciones por fuente Scopus.

La fuente que más publica sobre biotransformaciones es metabolismo y disposición de fármacos.

3.2.2 Base datos Proquest

3.2.2.1 Publicaciones por país

Tabla 9. Número de publicaciones por país Proquest.

País	Nº de publicaciones
Estados Unidos	471
China	436
Canadá	152
India	138
Alemania	113
Japón	73
Brasil	69
España	58
Francia	52
Corea del Sur	50
Reino Unido	49
Portugal	49
Italia	46
Suiza	40
Taiwán	30

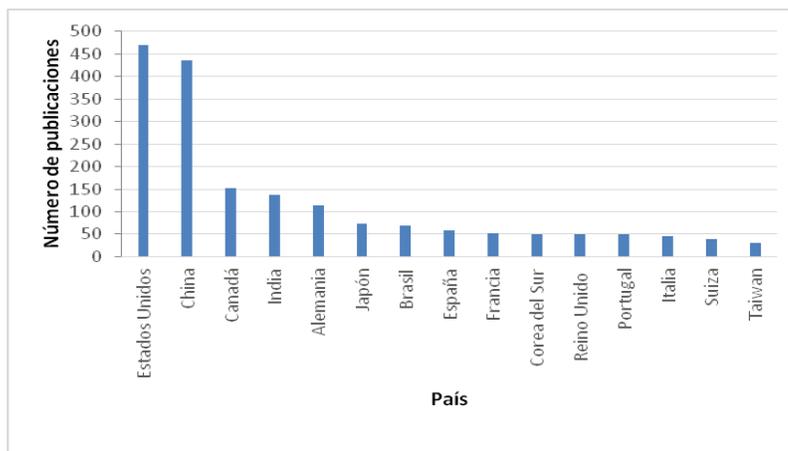


Figura 20. Número de publicaciones por país Proquest.

Estados Unidos es el país con mayor número de publicaciones que contienen el término biotransformación (fig. 20). Este resultado coincide con el de la base de datos Scopus, sin embargo, China y Canadá ocupan el segundo y tercer lugar, respectivamente (en la base de datos Proquest) mientras en la base de datos Scopus Alemania y Japón ocupan segundo y tercer lugar, respectivamente.

3.2.2.2 Publicaciones por área

Tabla 10. Número de publicaciones por área Proquest.

Área	N° de publicaciones
Farmacología	2228
Experimental / teórica	1903
Toxicología	1844
Ciencia Ambiental	1781
Ingeniería Ambiental	1248
Bioquímica	1148
Microbiología	1020
Biología molecular	1001
Otros	16376
Total	28549

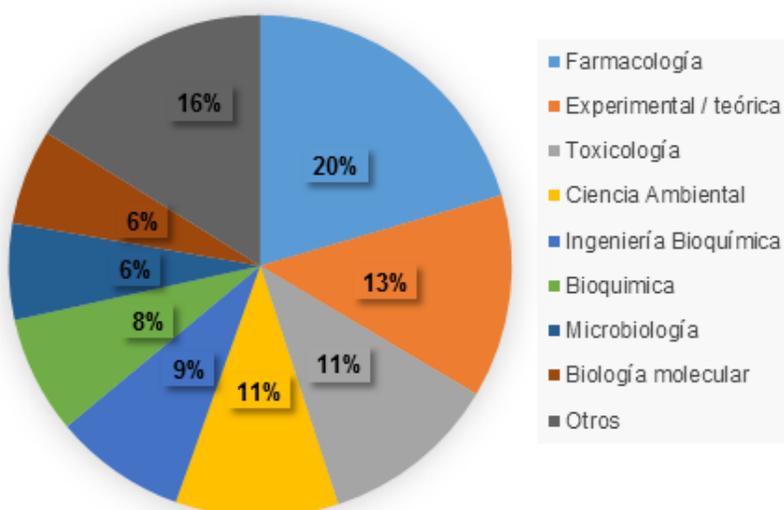


Figura 21. Número de publicaciones por área Proquest.

El mayor número de publicaciones que contienen el término biotransformación, corresponden a la categoría farmacología, seguida por la categoría experimental/teórica y en tercer lugar la categoría Toxicología.

Al igual que en Scopus (donde la categoría integrada por Farmacología, Toxicología y Farmacéutica comprende el 38% de las publicaciones), Toxicología es una categoría con un alto porcentaje de publicaciones.

3.2.2.3 Tipo de publicación

Tabla 11. Número de publicaciones por tipo de publicación Proquest.

Tipo de publicación	N° de publicaciones
Artículo	51987
Artículo principal	50476
Disertación/tesis	10713
Noticias	6387
Reseña/Revisión	4660
Otros	2637
Total	126860

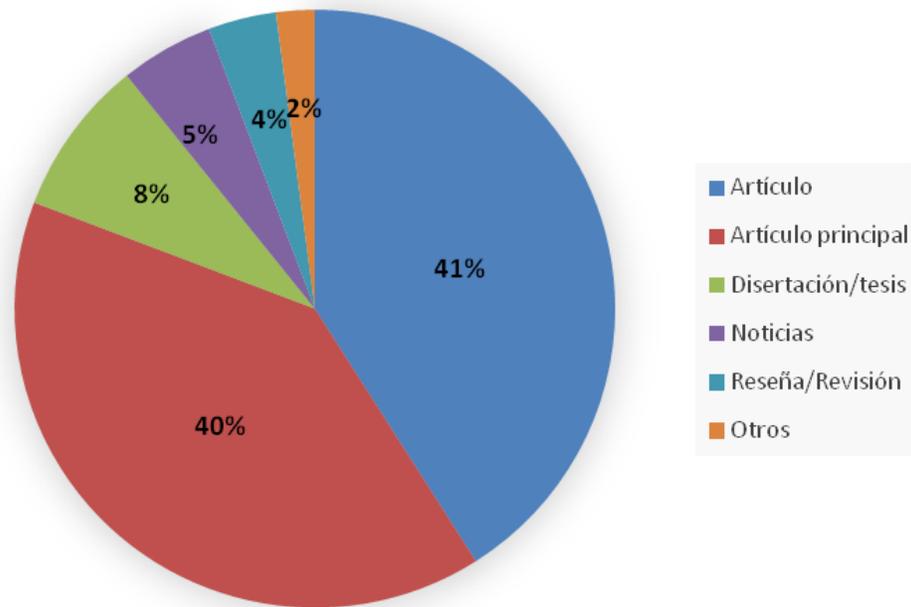


Figura 22. Número de publicación por tipo de publicación Proquest.

Se nota un claro predominio de los artículos de revistas especializadas sobre las otras categorías.

De acuerdo a la fecha de la recolección de estos datos, iniciando el tercer mes del año 2015, se puede notar aumento en las publicaciones sobre biotransformación con base al año anterior en la base de datos Proquest.



3.2.2.4 Publicación por año

Tabla 12. Número de publicaciones por año Proquest.

Año	Nº de publicaciones
Hasta 1990	15920
1991	984
1992	849
1993	899
1994	1003
1995	1120
1996	1191
1997	1360
1998	1399
1999	1494
2000	1602
2001	1702
2002	1721
2003	1959
2004	2058
2005	2459
2006	2524
2007	2693
2008	3442
2009	3043
2010	3591
2011	3803
2012	4408
2013	4422
2014	3854
2015	560

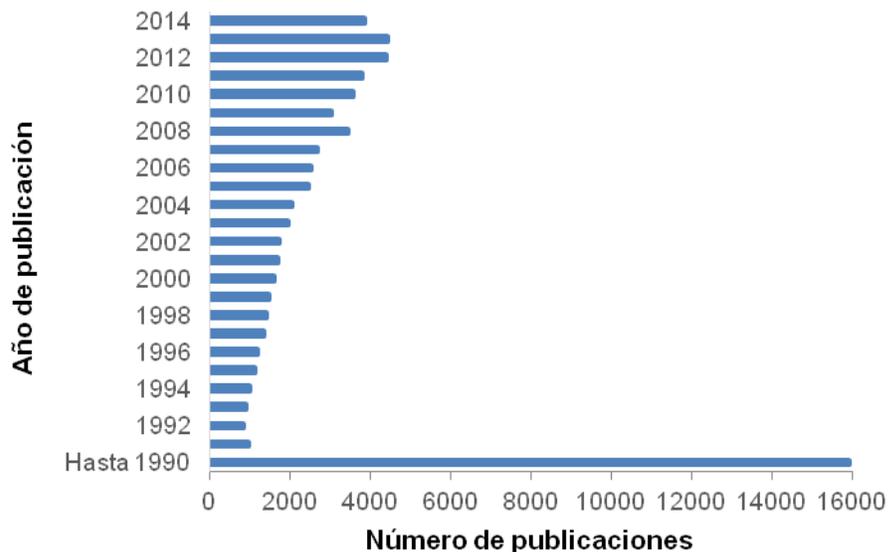


Figura 23. Número de publicaciones por año Proquest.

3.2.2.5 Publicaciones por Empresa/Organización

Tabla 13. Número de publicaciones por Empresa/Organización Proquest.

Empresa/Organización	N° de publicaciones
Merck & Co Inc	37
World Health Organization	36
Food & Drug Administration	33
American Broadcasting Cos	21
Environmental Protection Agency-EPA	21
Ontogeny Inc	15
Lonza Ltd. (Switzerland)	14
Environmental Science & Technology	13
Proteus	13
National Academy of Sciences	12
M2 Communications Ltd	11
National Institutes of Health	11
Novamass Analytical Ltd	10
University of Iowa	9
Bristol-Myers Squibb Co	7



Figura 24. Número de publicaciones por Empresa/Organización Proquest.

3.2.3 Base de datos Web of Science

En la base de datos Web of Science, el área de química, biotecnología y microbiología aplicada poseen el mayor número de publicaciones.

Predominio de los artículos de revistas científicas con un 88%.

Se observa una notable tendencia en el aumento en la investigación de la biotransformación. Aunque en el año 2014 disminuyó con respecto al año anterior.



3.2.3.1 Publicaciones por área

Tabla 14. Número de publicaciones por área Web of Science.

Campo: Áreas de Investigación	N° de Publicaciones
Química	2676
Farmacología-Farmacía	2646
Biotecnología-Microbiología Aplicada	2259
Bioquímica-Biología Molecular	2093
Ciencias Ambientales-Ecología	1979
Toxicología	1721
Ingeniería	1024
Tecnología de las Ciencias de Alimentos	646
Microbiología	544
Agricultura	406
Botánica	2677
Biología de Agua dulce-Marina	307
Endocrinología-Metabolismo	230
Oncología	209
Recursos Hídricos	195
Genética-Herencia	176
Ciencias Veterinarias	150
Combustibles-Energía	149
Medio ambiente-Salud ocupacional	145
Biofísica	137
Nutrición-Dietética	136
Ciencia, Tecnología, Otros	136
Biología Celular	124
Medicina	119
Espectroscopia	107

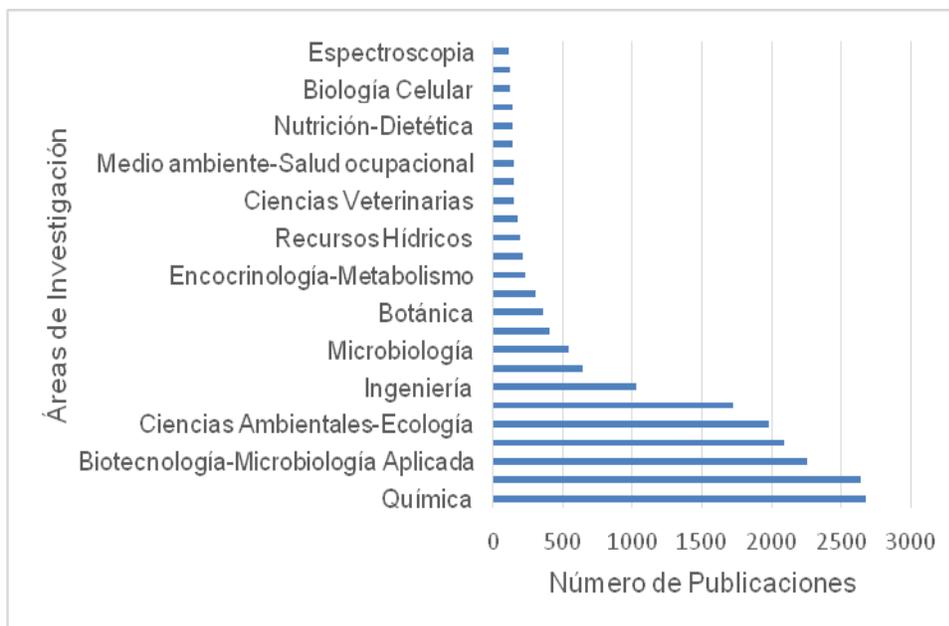


Figura 25. Número de publicaciones por área Web of Science.

3.2.3.2 Tipo de publicación

Tabla 15. Número de publicaciones por tipo de publicación Web of Science.

Tipo de documento	N° de publicaciones
Artículo	10563
Revisión	936
Documento en proceso	479
Resumen	343
Material de editorial	55
Capítulo de libro	33
Carta	17
Corrección	12
Noticias	3

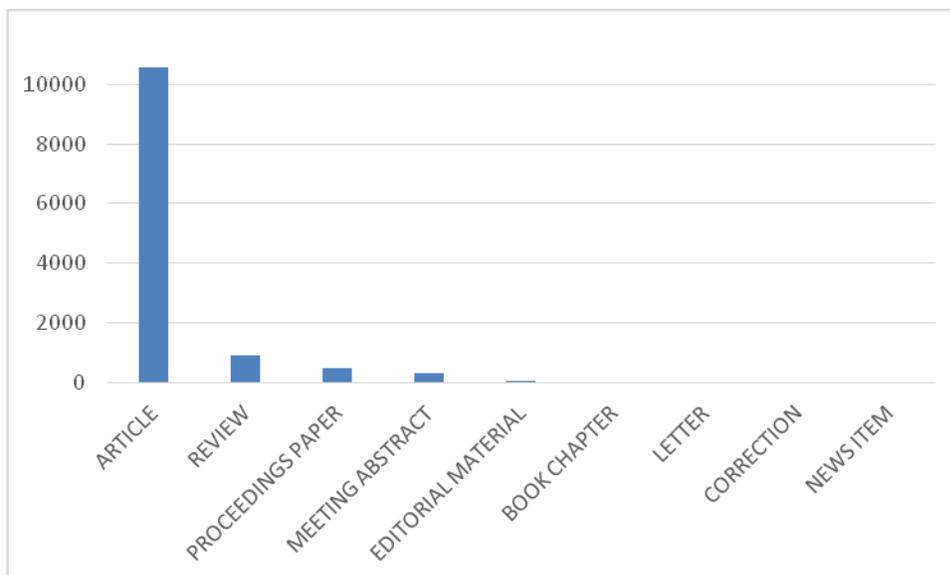


Figura 26. Número de publicaciones por tipo de publicación Web of Science.

3.2.3.3 Publicaciones por año

Tabla 16. Número de publicaciones por año Web of Science.

Año	Nº de publicaciones
2001	613
2002	614
2003	657
2004	687
2005	692
2006	794
2007	844
2008	844
2009	901
2010	951
2011	995
2012	1050
2013	1128
2014	1037
2015	124

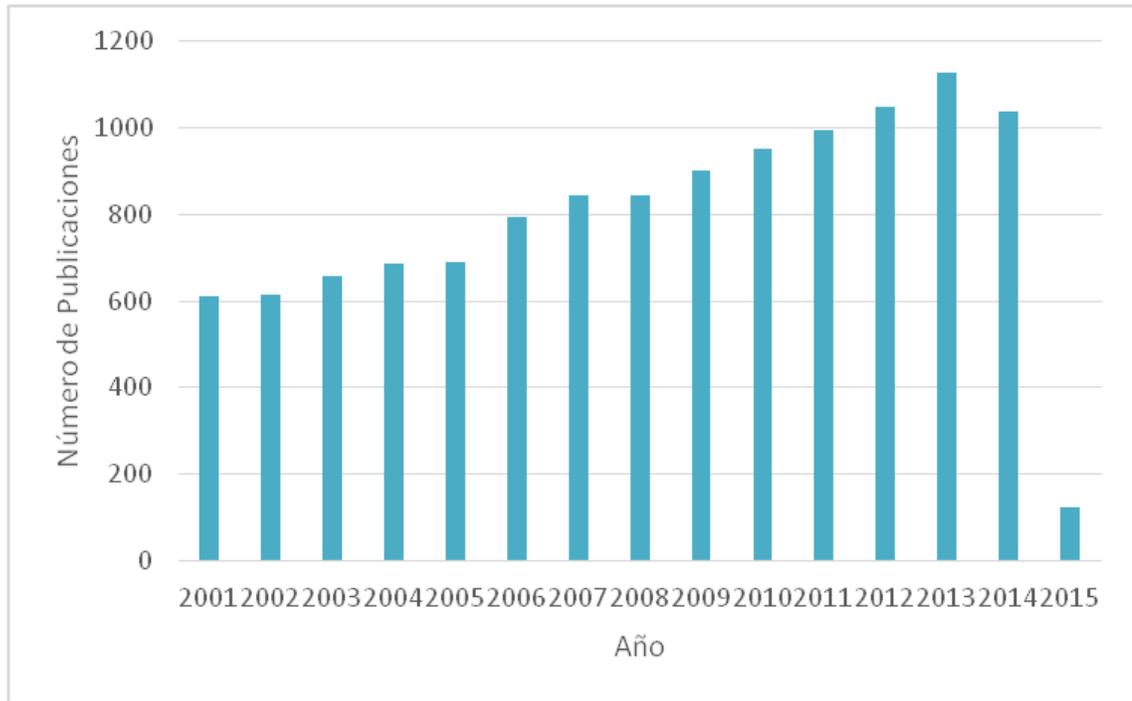


Figura 27. Número de publicaciones por año Web of Science.

Nuevamente se observa el dominio de Estados Unidos, Alemania y Japón en las publicaciones sobre biotransformación.

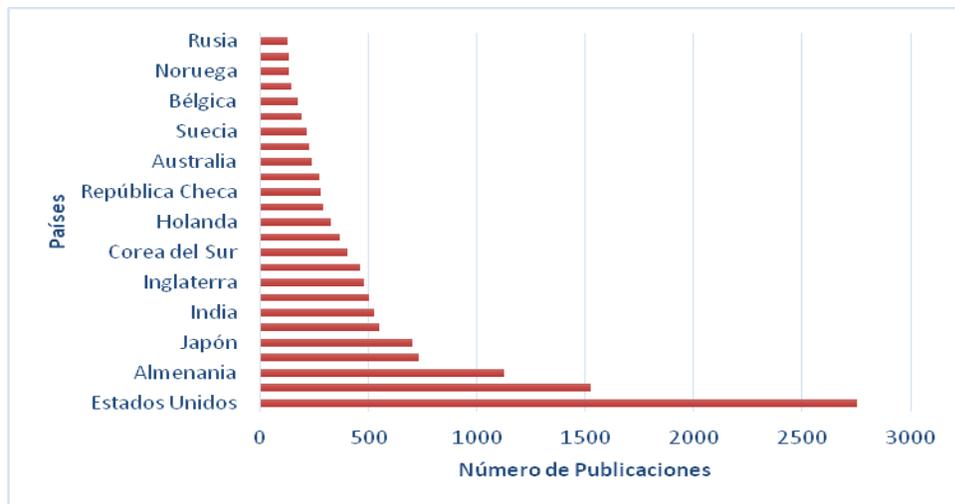


Figura 28. Número de publicaciones por país Web of Science



3.2.3.4 Publicaciones por país

Tabla 17. Número de publicaciones por país Web of Science.

Países	N° de Publicaciones
Estados Unidos	2751
China	1525
Alemania	1123
Canadá	734
Japón	705
Francia	551
India	526
España	500
Inglaterra	476
Italia	463
Corea del Sur	400
Brasil	368
Holanda	326
Polonia	291
República Checa	278
Suiza	272
Australia	238
Portugal	225
Suecia	212
Austria	189
Bélgica	174
Finlandia	143
Noruega	135
México	133
Rusia	125



3.2.3.5 Publicaciones por Empresa/Organización

Tabla 18. Número de publicaciones por Empresa/Organización Web of Science.

Afiliación	N° de publicaciones
CHINESE ACADEMY OF SCIENCES	361
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE CNRS	218
UNIVERSITY OF CALIFORNIA SYSTEM	174
CHARLES UNIVERSITY PRAGUE	151
COUNCIL OF SCIENTIFIC INDUSTRIAL RESEARCH CSIR INDIA	140
INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE INRA	132
UNIVERSIDADE DE SAO PAULO	131
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS CSIC	130
UNIVERSITY OF TORONTO	120
UNITED STATES DEPARTMENT OF ENERGY DOE	117
UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY	111
HELMHOLTZ ASSOCIATION	110
FLORIDA STATE UNIVERSITY SYSTEM	102
PEKING UNIVERSITY	101
PFIZER	99
CZECH ACADEMY OF SCIENCES	88
UNIVERSITY SYSTEM OF GEORGIA	85
MERCK COMPANY	83
UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA	78
RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES	76
CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS Y TECNICAS CONICET	74
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH	74
ENVIRONM CANADA	72
NATIONAL RESEARCH COUNCIL CANADA	71
UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE USDA	71

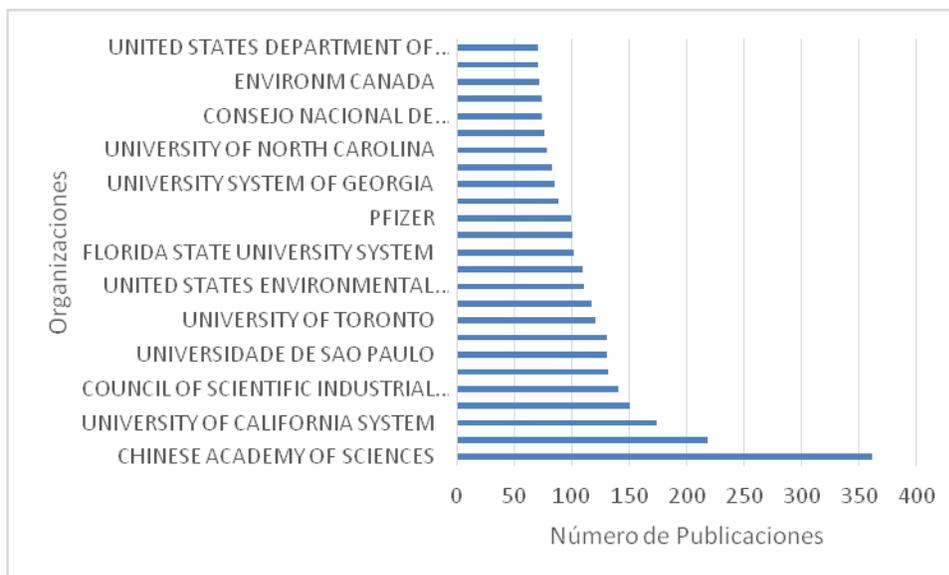


Figura 29. Número de publicaciones por Empresa/Organización Web of Science.

Se evidencia un notable dominio de Chinese Academy of Sciences (Academia China de Ciencias) y también se repiten organizaciones que aparecen en la base de datos Scopus como Pfizer, Merck, entre otras.

3.2.4 Base datos Springer Journal

3.2.4.1 Publicaciones por área

Tabla 19. Número de publicaciones por área Springer Journal.

Área	N° de publicaciones
Ciencias Biomédicas	10554
Ciencias de la vida	10449
Medicina	8731
Química	6899
Ciencias Ambientales	4578
Geografía y Ciencias de la tierra	1657
Otros	3953
Total	46821

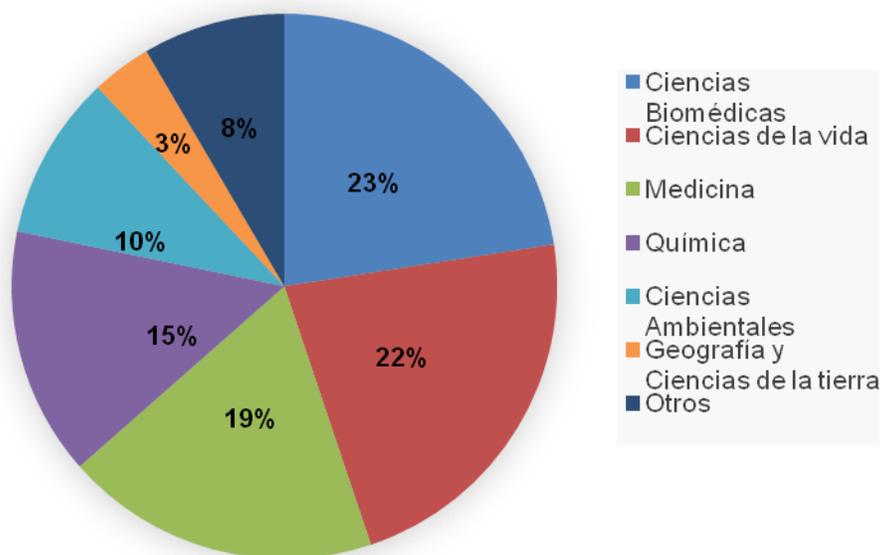


Figura 30. Número de publicaciones por área Springer Journal.

Se hallan que las áreas de ciencias biomédicas y ciencias de la vida que en su corpus de estudio abarca la biología, medicina biomédica, bioquímica, biodiversidad entre otros predominan sobre las demás categorías. De modo que se puede concluir que la superioridad de estos campos es dada porque un artículo puede estar clasificado con varias áreas y por tanto la bioquímica, medicina, química y ambiental pertenecen a su vez a las ciencias de la vida.

3.2.4.2 Publicaciones por tipo de publicación

Tabla 20. Número de publicaciones por tipo de publicación Springer Journal.

Tipo de publicación	N° de publicaciones
Artículo	16938
Capítulo	8178
Otros	609
Total	25725

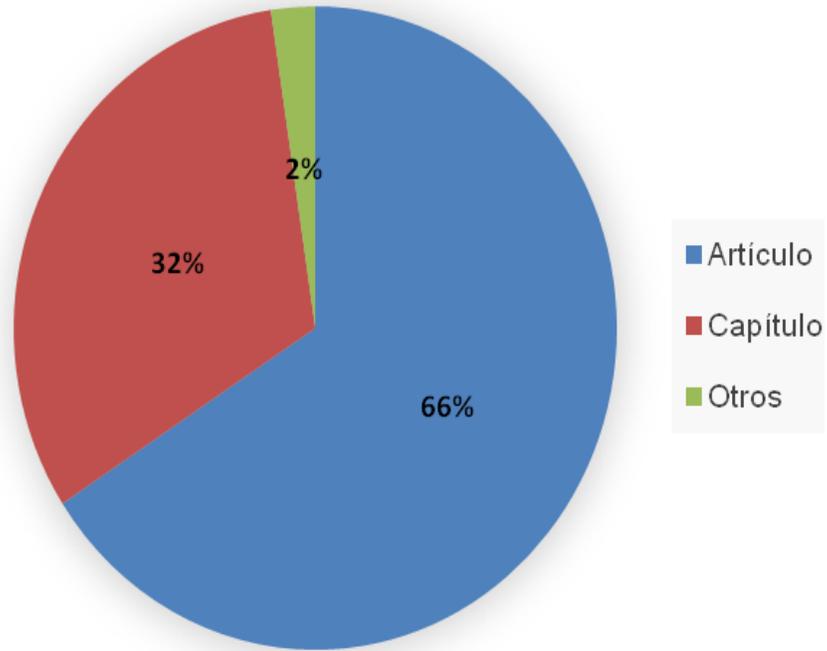


Figura 31. Número de publicaciones por tipo de publicación Springer Journal.

Los artículos científicos tienen una clara superioridad con respecto a los demás tipos de publicación.

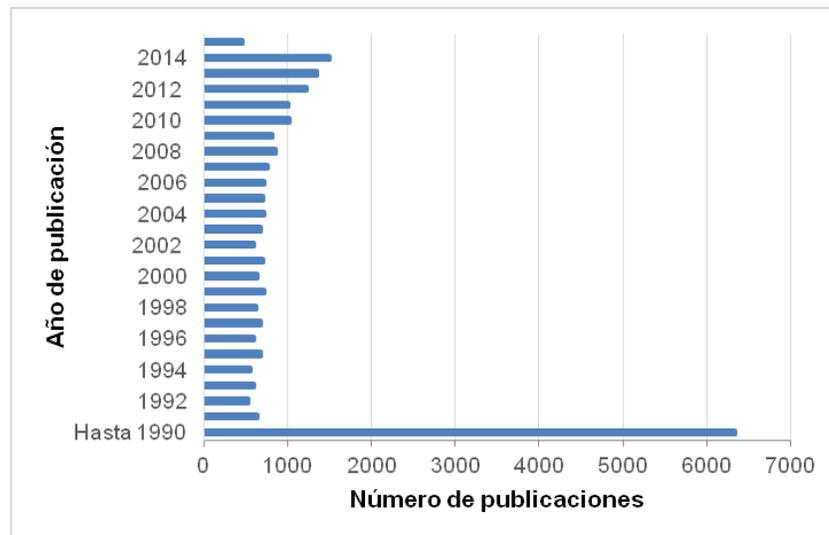


Figura 32. Número de publicaciones por año Springer Journal.



Se muestra una tendencia al aumento de publicaciones en los últimos años en biotransformación.

3.2.4.3 Publicaciones por año

Tabla 21. Número de publicaciones por año Springer Journal.

Año de publicación	N° de publicaciones
Hasta 1990	6333
1991	641
1992	530
1993	602
1994	561
1995	686
1996	600
1997	675
1998	624
1999	718
2000	637
2001	702
2002	597
2003	677
2004	715
2005	712
2006	723
2007	763
2008	855
2009	818
2010	1023
2011	1001
2012	1224
2013	1343
2014	1501
2015	464
Total	25725



3.2.5 Scielo

3.2.5.1 Publicaciones por área

Tabla 22. Número de publicaciones por área Scielo.

Área	N° de publicaciones
Química	27
Microbiología	11
Salud pública, ambiental y ocupacional	11
Farmacología	8
Biología	7
Biotecnología y microbiología aplicada	7
Sociología	6
Otros	52
Total	129

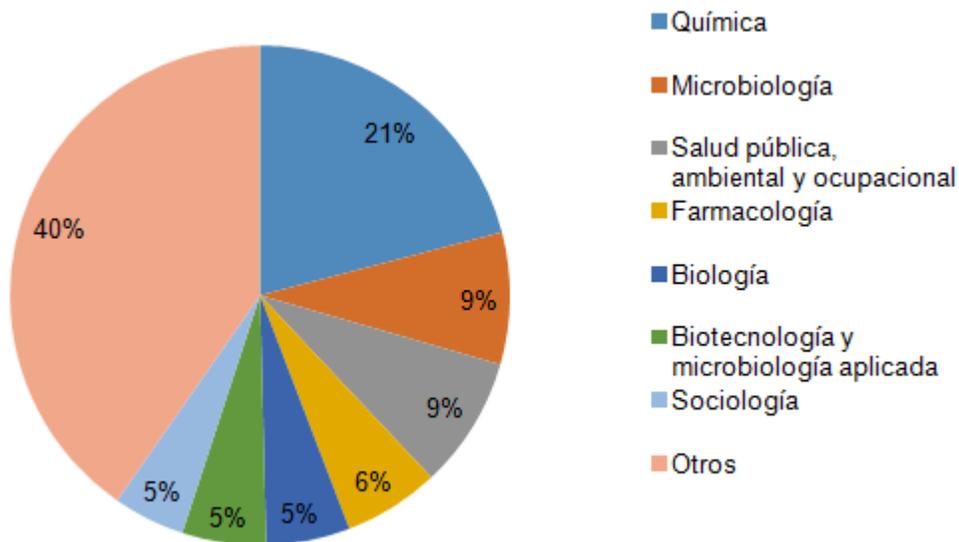


Figura 33. Número de publicaciones por área Scielo.

En la anterior tabla y gráfica se puede notar como el área de nombre “otros” supera a todas las demás, evidenciando una débil clasificación, sin embargo el área de química muestra un notable dominio en las publicaciones.



3.2.5.2 Publicaciones por país

Tabla 23. Número de publicaciones por país Scielo.

País	N° de publicaciones
Brasil	70
Chile	16
Colombia	15
Cuba	5
Venezuela	5
México	2
Perú	2
Otros	8
Total	123

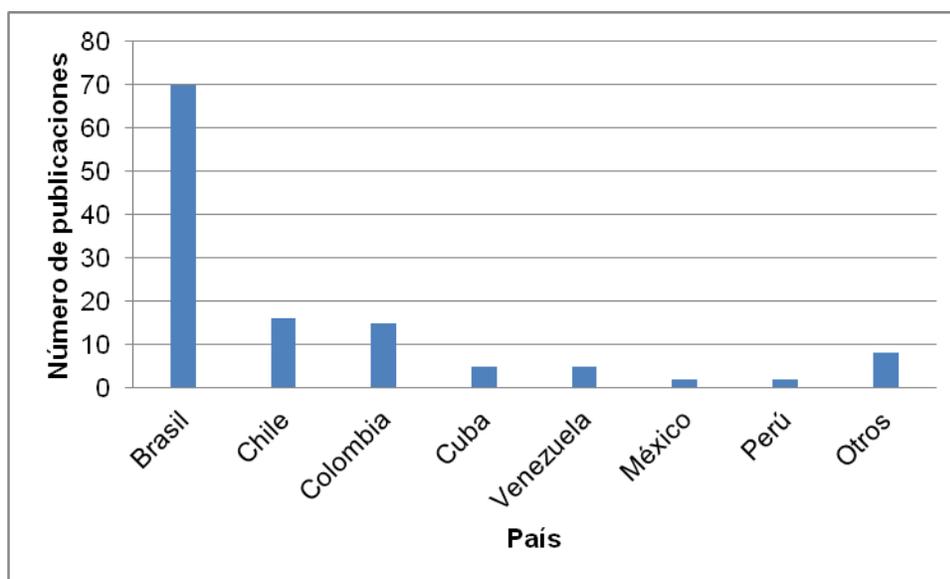


Figura 34. Número de publicaciones por país Scielo.

La Base de datos Scielo permite observar cómo se encuentran las biotransformaciones en América Latina, estableciendo como una potencia inminente en publicaciones a Brasil y otorgando a Colombia un tercer lugar después de Chile.



3.2.5.3 Publicaciones por año

Tabla 24. Número de publicaciones por año Scielo.

Año	N° de publicaciones
Hasta el 2000	13
2002	4
2003	4
2004	5
2005	7
2006	11
2007	9
2008	10
2009	10
2010	10
2011	16
2012	6
2013	9
2014	9
Total	123

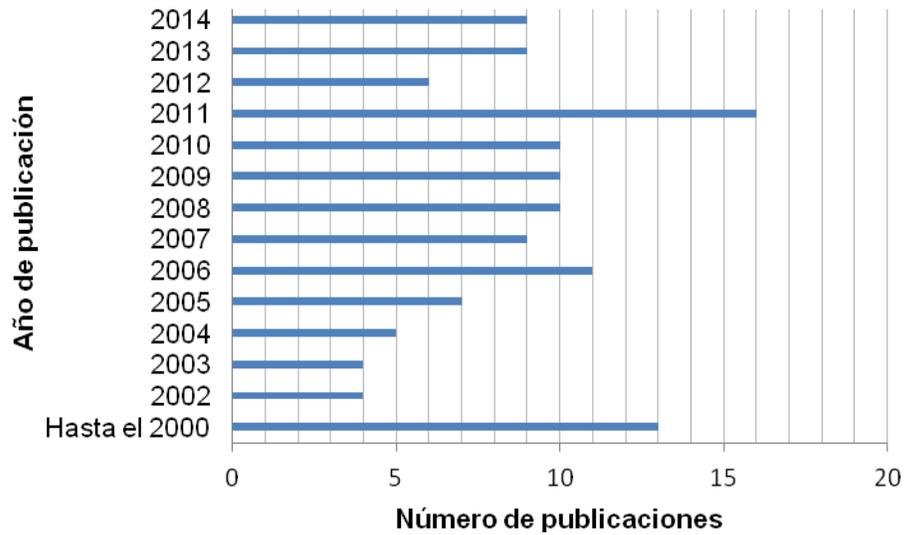


Figura 35. Número de publicaciones por año Scielo.



En la figura 35 se puede evidenciar que las publicaciones sobre biotransformación a través de los años han sido irregulares para América Latina; en 2011 hubo un considerable aumento, pero en los tres años siguientes la producción disminuyó y en los primeros días de marzo no se reportan publicaciones en la base de datos Scielo.

3.2.6 Redalyc

3.2.6.1 Tipo de publicación

Tabla 25. Número de publicaciones por tipo de publicación Redalyc.

Categoría de publicación	N° de publicaciones
Artículo	474

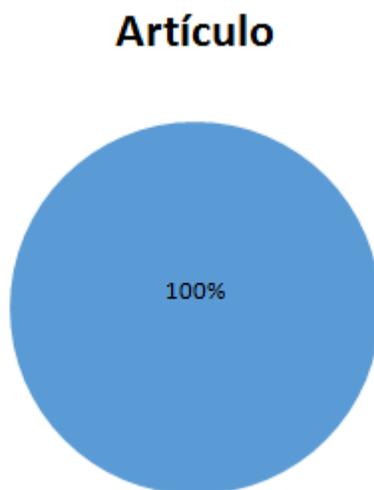


Figura 36. Número de publicaciones por tipo de publicación Redalyc.

Existen 474 artículos sobre biotransformaciones en la base de datos Redalyc

3.2.7 Publicaciones totales

3.2.7.1 Publicaciones totales por áreas

En general se puede decir que existen problemas en la taxonomía de los



artículos o libros de algunas de las bases de datos especializadas consultadas. Pues si bien los filtros utilizados, se hicieron automática y manualmente; esto no es garantía de precisión en los resultados, dado que en su mayoría las base datos consultados no tienen una clasificación precisa del área que lo estudia y desde luego esto dificulta la filtración de las categorías propuestas.

Por otro lado es de subrayar el predominio de la toxicología y farmacéutica, bioquímica y medicina en su respectivo orden sobre las demás áreas estudiadas.

Tabla 26. Número de publicaciones totales por áreas.

Área	N° de publicaciones
Toxicología, Farmacéutica y Farmacología	28338
Bioquímica	25440
Medicina	23308
Química	18648
Ambiental	17623
Biología	14958
Otros	24946

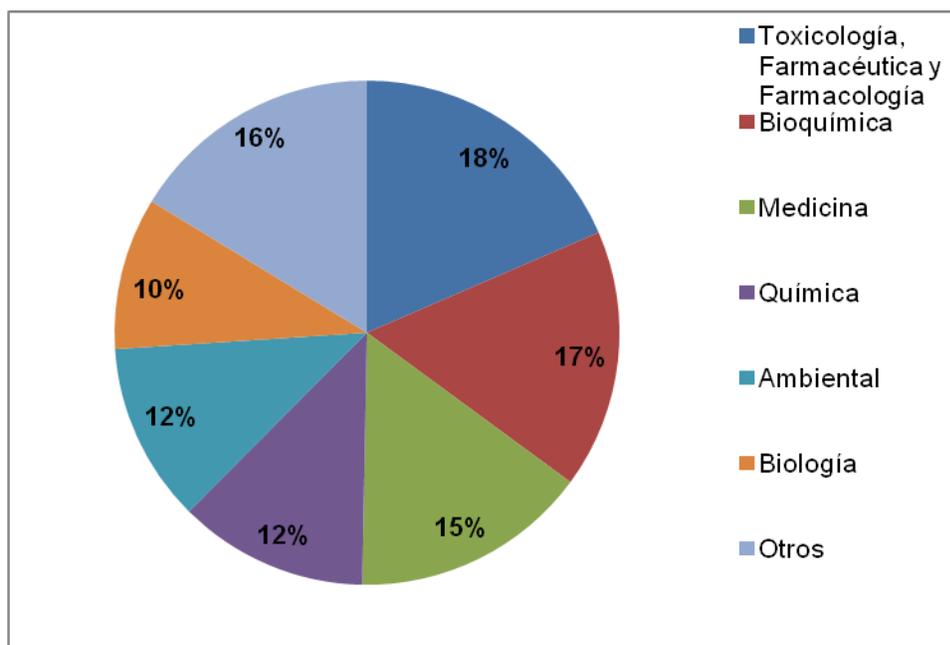


Figura 37. Número de publicaciones totales por áreas.



3.2.7.2 Publicaciones totales por tipo de publicación

Con un 80% no se puede cuestionar el notable primer lugar de los artículos de investigaciones científicas pues éste, según las bases de datos estudiadas, es el tipo de documento preferido para la divulgación de investigación sobre biotransformación.

Tabla 27. Número de publicaciones totales por tipo de publicación.

Tipo de documento	N° de publicaciones
Artículo	173511
Reseña/Revisión	10229
Capítulos De libros	8384
Otros	23501

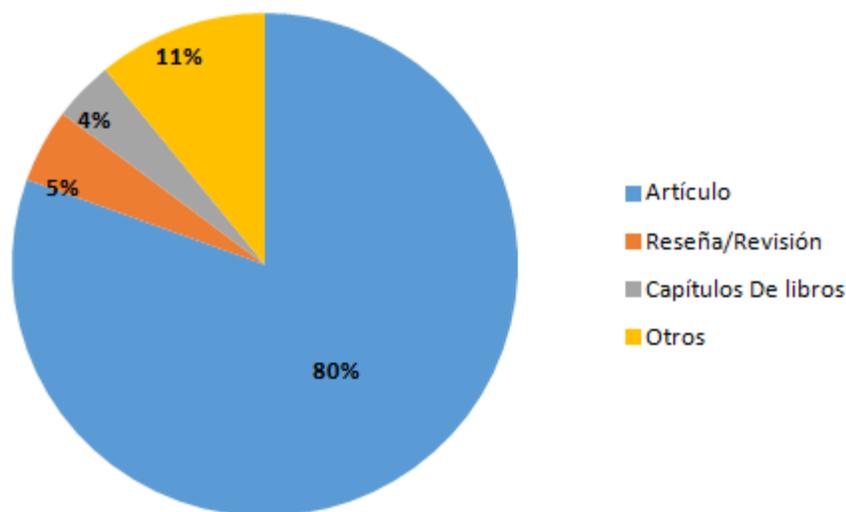


Figura 38. Número de publicaciones totales por tipo de publicación.



3.2.7.3 Publicaciones totales por año

Según las gráficas se denota una línea de tendencia creciente en los últimos 15 años. Pero un factor a tener en cuenta es como en el año 2014 disminuyeron las publicaciones relacionadas con el término biotransformación, no obstante en el 2015 se evidencia una buena producción, teniendo en cuenta que la búsqueda se realizó en la primera semana del mes de marzo.

Tabla 28. Número de publicaciones totales por año.

Año	N° de publicaciones
2000	3515
2001	4267
2002	4370
2003	4767
2004	4897
2005	5244
2006	5511
2007	5883
2008	6688
2009	6529
2010	7549
2011	8067
2012	9233
2013	9405
2014	8491
2015	1495

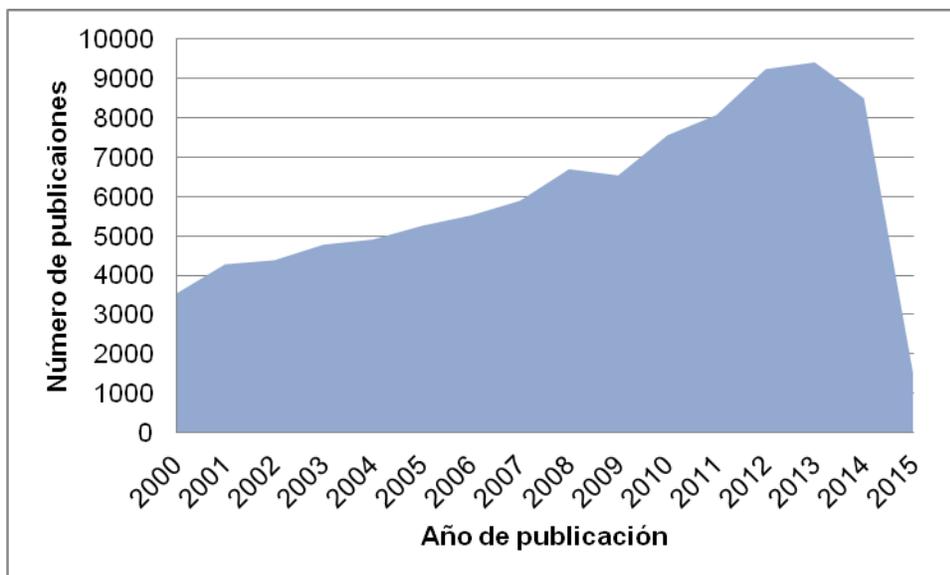


Figura 39. Número de publicaciones totales por año.

3.2.7.4 Publicaciones totales por países

Cómo era de esperarse los países predominantes en las publicaciones sobre biotransformaciones son Estados Unidos, Alemania y China, aunque cabe resaltar la notable brecha entre Estados Unidos y los demás países.

Tabla 29. Número total de publicaciones totales por país.

País	N° de publicaciones
Estados Unidos	18530
Alemania	5786
China	5307
Japón	4443
Inglaterra	3964
Canadá	3311
Francia	2904
Italia	2291
India	2276
España	1866

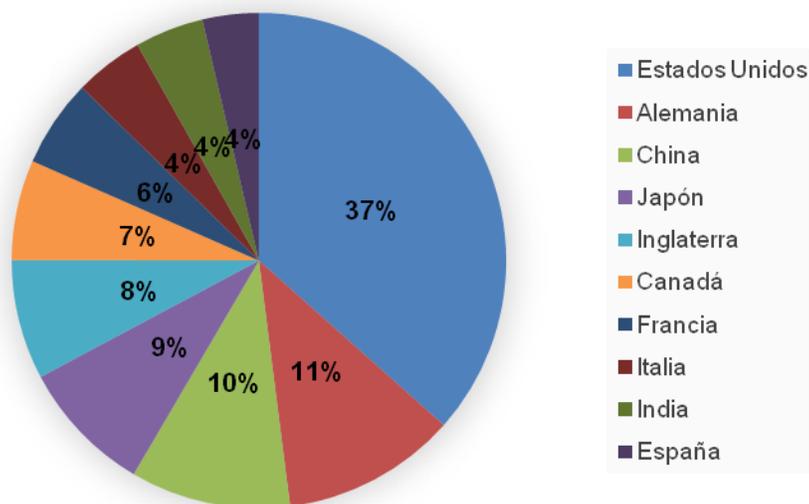


Figura 40. Número de publicaciones totales por país.

3.2.7.5 Publicaciones totales por Empresa/Organización

Recopilando las empresas que publicaron sobre biotransformaciones en las bases de datos Scopus, Proquest y Web of Science, se encuentra que Pfizer es la organización que más ha publicado, seguida por United States Environmental Protection y University of California, San Francisco.

Tabla 30. Número de publicaciones por Empresa/Organización.

Empresa/Organización	N° de publicaciones
Pfizer	532
United States Environmental Protection	409
University of California, San Francisco	403
Merck Research Laboratories	384
Universidade de Sao Paulo - USP	377

GRUPO POLIFENOLES

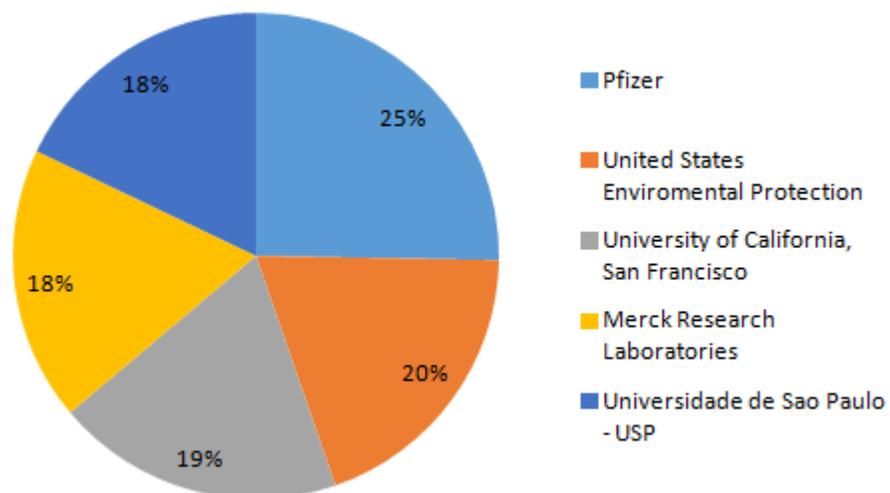


Figura 41. Número de publicaciones por Empresa/Organización.



4. BICONVERSIÓN, BIOTRANSFORMACIÓN Y BIOCATÁLISIS EN COLOMBIA

Para analizar la relevancia de estos bioprocesos en el país, se utilizó la plataforma Ciencia y Tecnología para todos, herramienta para la búsqueda de “información sobre la oferta nacional de investigación y desarrollo tecnológico en términos de capacidad científica y tecnológica de Colombia y de los resultados y productos de la investigación existentes”. (COLCIENCIAS, 2014-2015)

Se utilizó como criterio de selección la presencia de procesos de bioconversión, biotransformación, biocatálisis, transformación con uso de enzimas o células completas (algas, hongos, bacterias, plantas, animales) para la modificación de sustratos, catálisis enzimática y procesos biológicos.

136 grupos del Programa Nacional de Ciencia y Tecnología, utilizan o han utilizado procesos biocatalíticos en sus líneas de investigación, artículos publicados, trabajos en eventos (capítulos de memorias), libros publicados, capítulos de libros, trabajos técnicos, trabajos dirigidos, tutorías y otros.

Bogotá D.C con 42 (30,9% del total de los grupos a nivel nacional) y Antioquia con 30 (22,1% del total de grupos a nivel nacional) tienen la mayor cantidad de grupos que han hecho o hacen uso de procesos de biocatálisis (Ver Figura 42).

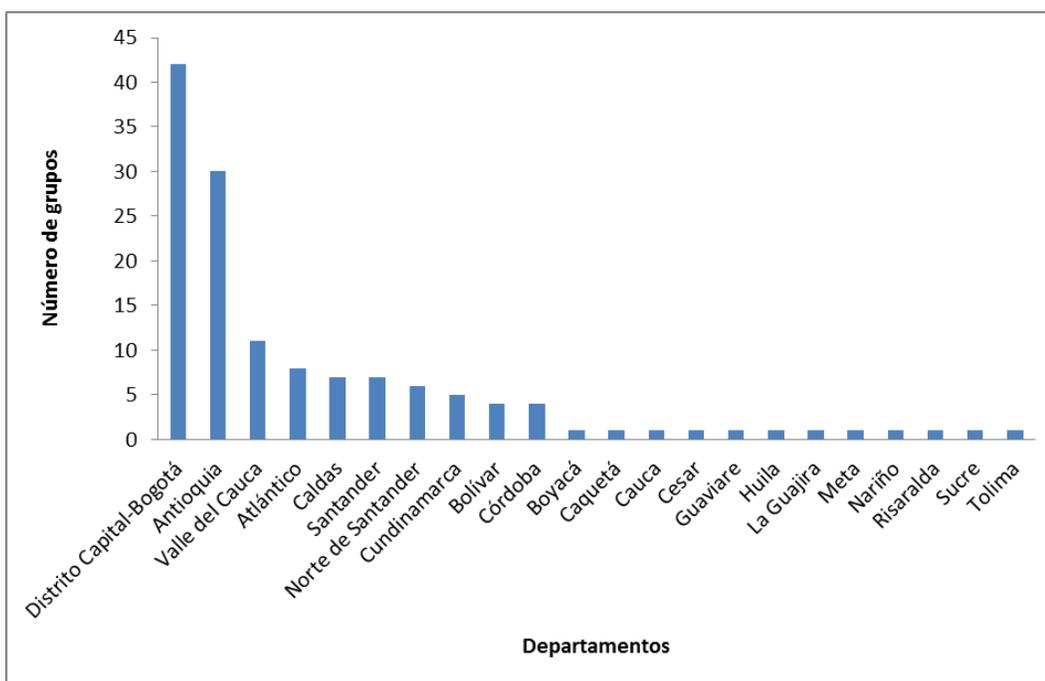


Figura 42. Número de grupos del Programa Nacional de Ciencia y Tecnología que han utilizado catálisis, por departamento.

GRUPO POLIFENOLES



Tabla 31. Número de grupos del Programa Nacional de Ciencia y Tecnología que utilizan o han utilizado procesos de biocatálisis (por departamento).

Departamento	Número de grupos
Distrito Capital-Bogotá	42
Antioquia	30
Valle del Cauca	11
Atlántico	8
Caldas	7
Santander	7
Norte de Santander	6
Cundinamarca	5
Bolívar	4
Córdoba	4
Boyacá	1
Caquetá	1
Cauca	1
Cesar	1
Guaviare	1
Huila	1
La Guajira	1
Meta	1
Nariño	1
Risaralda	1
Sucre	1
Tolima	1
Total	136

GRUPO POLIFENOLES



El biocatalizador más utilizado por los grupos es enzimas (77 grupos) seguido por bacterias (64 grupos) y hongos (55 grupos) además se hace uso de microorganismos de forma genérica (45 grupos). 28 grupos hacen uso de otros biocatalizadores como plantas, aceites de plantas, mientras 15 grupos reportan el uso de biocatálisis sin revelar la identidad del biocatalizador (Ver tabla 32).

Tabla 32. Biocatalizadores utilizados por los grupos del Programa Nacional de Ciencia y Tecnología y número grupos que los emplean.

Biocatalizador	Número de grupos que los emplean
Enzimas	77
Bacterias	64
Hongos	55
Microorganismos	45
Otros	28
Algas	27
No reporta	15

De los 136 grupos del Programa Nacional de Ciencia y Tecnología que utilizan o han utilizado procesos biocatalíticos en su producción, 38 lo han hecho para trabajos dirigidos y/o tutorías, 22 para la presentación de trabajos en eventos, 20 para la publicación de artículos, 11 para la publicación de capítulos de libros y 2 para la publicación de libros. Además, 26 grupos poseen procesos biocatalíticos como una de sus líneas de investigación y en 65 grupos se han desarrollado otros tipos de trabajos como informes de investigación, participación en eventos científicos, dirección de cursos de corta duración y proyectos de investigación (Ver tabla 33).



GRUPO POLIFENOLES

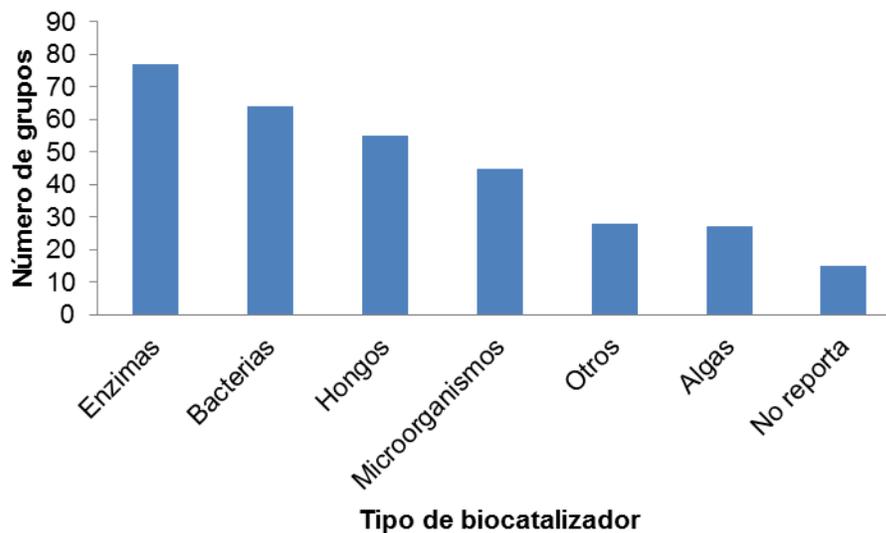


Figura 43. Número de grupos del Programa Nacional de Ciencia y Tecnología que hacen uso de cada sistema de Biocatálisis.

Tabla 33. Grupos del Programa Nacional de Ciencia y Tecnología por tipo de producción en la que se utilizó biocatálisis.

TIPO DE PRODUCCIÓN	NÚMERO DE GRUPOS
Otros	65
Trabajos dirigidos /Tutorías	38
Líneas de investigación	26
Trabajos en eventos	22
Artículos publicados	20
Capítulos de libros	11
Libros publicados	2
Trabajos técnicos	1



GRUPO POLIFENOLES

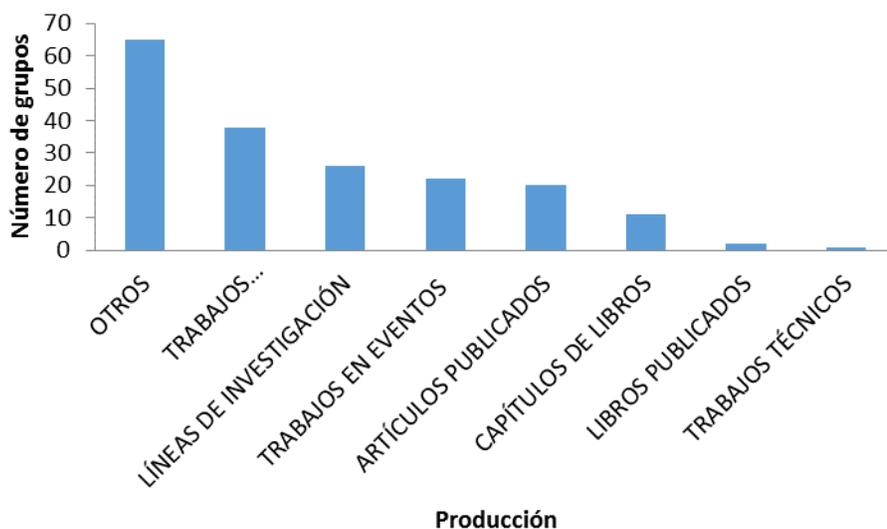


Figura 44. Número de grupos del Programa Nacional de Ciencia y Tecnología por tipo de producción en la que se utilizó biocatálisis.

4.1 Situación actual de las biotransformaciones en la región Eje Cafetero

En la región Eje Cafetero 8 grupos del programa nacional de Ciencia trabajan temáticas relacionadas con las Biotransformaciones: 7 en el departamento de Caldas y 1 en el departamento de Risaralda.

4.1.1 Caldas

Los grupos que actualmente están trabajando temáticas relacionadas con Biotransformaciones en el Departamento de Caldas son:

1. **Mejoramiento Genético** del Centro Nacional de Investigaciones de Café en el municipio de Chinchiná; éste grupo se encuentra realizando estudios de las enzimas de la broca involucradas en la digestión del grano del café.
2. **Grupo de Investigación en Cromatografía y Técnicas Afines** de la Universidad de Caldas en la ciudad de Manizales; éste grupo se encuentra estudiando en control, aceleración y diversificación en la formación del flavor de quesos por conversiones enzimáticas de aminoácidos.
3. **Grupo de Investigación Estudios Ambientales en Agua y Suelo** de la Universidad de Caldas en la ciudad de Manizales; éste grupo estudió actividad enzimática extracelular en cinco estaciones del río Chinchiná



durante el período de transición y la Bioquímica enzimática en la cuenca del río Chinchiná.

4. **Grupo de Investigaciones Biológicas (GIBI)** de la Universidad Católica de Manizales en la ciudad de Manizales; está investigando en la producción de alimentos a partir de la utilización de desechos lignocelulósicos, Evaluación del potencial microbiológico de residuos lignocelulósicos provenientes de la cosecha y procesamiento de café e higuerilla para la obtención de sustratos fermentables para la producción de etanol y la implementación de un sistema de tratamiento de efluentes industriales con bacterias productoras de biopolímeros. Fase I. Aislamiento y caracterización de bacterias productoras de biopolímeros para el tratamiento de efluentes industriales.
5. **Grupo de investigación Alimentos y Agroindustria** de la Universidad de Caldas en la ciudad de Manizales; está investigando sobre el aprovechamiento integral de residuos lignocelulósicos de la industria de Caldas para la producción de enzimas lignocelulolíticas y exopolisacáridos empleando hongos de pudrición blanca, también desarrolla un proceso de obtención de alcohol carburante a partir de residuos lignocelulósicos de Caldas empleando celulasas obtenidas in situ y procesos integrados.
6. **Grupo de investigación Procesos Químicos Catalíticos y Biotecnológicos** de la Universidad Nacional de Colombia; tienen una línea de investigación en Ingeniería de procesos biotecnológicos, trabajaron con Látex de *Carica papaya*: sistema biocatalítico tropical para la obtención de biodiesel, modelamiento y simulación de un sistema biocatalítico de membrana para la producción de biodiesel, también con *Látex de Carica papaya*, *Candida rugosa*, *Candida antartica*: Tres promisorios biocatalizadores enzimáticos para la obtención de biodiesel a partir de aceite de Palma y alcohol.
7. **Grupo de alimentos frutales** de la Universidad Nacional de Colombia y Colombiana de Investigación Agropecuaria (Corpoica); publicó un capítulo de Biocatálisis mediante células. Aplicación a la producción de biodiesel, investigan sobre el estudio de la glicerólisis de trioleína para la producción de monoglicéridos vía enzimática con lipasas de *Candida Rugosa* y de *Mucor Miehei*.

4.1.2 Risaralda

El grupo que actualmente están trabajando temáticas relacionadas con Biotransformaciones en el departamento de Risaralda son:

Grupo Polifenoles de la Universidad Tecnológica de Pereira; éste grupo tiene como uno de sus objetivos realizar biotransformación de compuestos de interés biológico, realizaron

GRUPO POLIFENOLES



investigación en las biotransformaciones de taninos hidrolizables de *Tibouchina multiflora* por hongos filamentosos nativos, Biotransformación de polifenoles de *Miconia coronata* por hongos filamentosos nativos, Actividad alelopática del extracto en cloroformo de *Henriettella trachyphylla*, en acetato de etilo de *Miconia coronata* (melastomataceae), la biotransformación de (*R*)-(-)-carvona por *Aspergillus* spp y la caracterización de la biotransformación del Estragol mediada por *Escherichia coli* (Espinosa, Tafur & Jiménez, 2014).



5. PLANTEAMIENTO ESTRATÉGICO PARA LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN EN BIOTRANSFORMACIONES DEL GRUPO POLIFENOLES DE LA UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA

5.1 Antecedentes del grupo Polifenoles de la Universidad Tecnológica de Pereira en el uso de biotransformaciones

El grupo Polifenoles de la Universidad Tecnológica de Pereira surge hacia 2001 con el objetivo de trabajar con especies de la familia melastomataceae de interés por la actividad antibacteriana y antifúngica reportada por estudios de etnomedicina así como por uso en la región en casos de gastroenteritis y como cicatrizante. Hacia el año 2002 es avalado por Colciencias y los estudios continúan entre 2003 y 2005. Durante este tiempo se estudiaron actividad antibacteriana, antifúngica y antioxidante, además de realizar estudios quimiotaxonómicos y perfiles cromatográficos de compuestos fenólicos.

En 2009 el grupo cambia de dirección y se da un nuevo enfoque: el estudio del género *Tabebuia*, en conjunto con el grupo de investigación en infección e inmunidad de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira. Con la llegada en 2010 de un integrante con formación de maestría en biotransformaciones, se genera interés en el desarrollo de una línea de investigación en biotransformación. Se realiza el primer trabajo, con *Aspergillus niger*, como sistema biocatalizador. El objetivo de este primer trabajo fue demostrar que se podía tener una línea de investigación en biotransformaciones con los elementos y equipos que poseía el grupo. Se utilizó *R*-carvona como sustrato, debido a la simplicidad de la matriz y a la disponibilidad del compuesto. A finales del 2012 se tiene acceso a estragol un éter aromático cuya biotransformación es de interés en perfumería y hasta mediados del 2013 se trabaja con este sustrato utilizando una cepa de *Escherichia coli*. Ese año el grupo participa en la convocatoria de Colciencias para medición de grupos y quedó construida la línea de investigación de biotransformación en productos naturales.

Queda establecido de este modo, en el plan estratégico como grupo de investigación, con el objetivo de trabajar con núcleos básicos con poca actividad que cuando biotransformados tengan elevada actividad biológica, y que por síntesis química sean difíciles de obtener.

5.2 Antecedentes para el planteamiento estratégico de la línea de Investigación en biotransformaciones

El interés en el fortalecimiento de la línea de investigación en biocatálisis en el laboratorio del grupo Polifenoles surge del papel protagónico desempeñado por esta área del conocimiento en el desarrollo multidisciplinar de la catálisis durante el último siglo, las ventajas técnicas y facilidades de implementación que ofrece, así como la relevancia de su uso a nivel internacional, nacional y local.



Un breve recorrido por la historia de la biocatálisis, mostró que su uso se remonta a hace más de un siglo, con el descubrimiento de que los componentes celulares podían ser aplicados a transformaciones químicas de interés industrial y que han existido tres tendencias históricas en el desarrollo de esta área del conocimiento: a principios del siglo pasado, el uso de componentes de células vivas en procesos químicos; durante los años 80 y 90, el desarrollo de tecnologías iniciales de la ingeniería de proteínas para la síntesis de intermedios sintéticos inusuales y en la actualidad, el uso de métodos de biología molecular.

Biotransformaciones en Química Orgánica (Kurt, 2011) es considerado el primer libro dedicado en su totalidad a las biotransformaciones, en este, el autor señala que “el punto de la publicación es proporcionar una introducción condensada a este campo”. Apunta también, que está escrito desde el punto de vista de un químico orgánico con el fin de “animar a más químicos orgánicos de cualquier nivel para que respiren profundamente y salten por encima de la brecha entre las ciencias bioquímicas y la química orgánica sintética” para persuadirlos de considerar métodos biocatalíticos como herramienta cuando estén planeando la síntesis de una molécula importante.

Las revisiones sobre biotransformaciones son el segundo tipo de publicaciones más comunes sobre el tema en las bases de datos internacionales, a nivel de Latinoamérica publicaciones como “Biocatálisis y Biotransformación en Brasil: Una mirada general” (Birolli et al., 2015), constituyen un esfuerzo por analizar la investigación reciente realizada en biocatálisis y biotransformación en un país, bajo una visión de conjunto y contextualizada históricamente, teniendo en cuenta autores, reacciones, métodos y materiales utilizados.

Como fue presentado en el capítulo de introducción, existen numerosas ventajas del uso de métodos biocatalíticos frente a la utilización de métodos de catálisis química, como su mayor regioselectividad, enantioselectividad y quimioselectividad, además de la menor generación de residuos tóxicos y la escalabilidad a nivel industrial de muchas de estas técnicas.

Se debe resaltar y prestar especial atención a la discusión sobre los criterios de implementación de sistemas de biocatálisis, donde se presentaron los factores que se deben evaluar al momento de elegir biocatalizadores, enzimas o células completas, como el tipo de reacción, la modalidad en la que se usará el biocatalizador, la existencia de cofactores para ser reciclados y la escala en la que la biotransformación tiene que llevarse a cabo.

En el capítulo sobre tendencias actuales en Biotransformación se evidenció el aumento sustancial de publicaciones sobre el tema durante la última década, además el papel protagónico que la industria farmacéutica (representada por compañías como Pfizer y Merck) y las organizaciones y academias de carácter nacional, tienen en la publicación científica sobre este tema. Toxicología y Farmacología, aparecen como las áreas con mayor número de publicaciones con el uso de biotransformaciones y Estados Unidos es el país con mayor número de



publicaciones en todas las bases de datos internacionales, seguido de lejos por países como Japón y Alemania. El tipo de publicación más común en biotransformaciones, es el artículo, seguido por las revisiones y los capítulos de libros. Por otro lado, a nivel latinoamericano Brasil, Chile y Colombia son los países con mayor número de publicaciones. En Colombia 137 grupos del programa nacional de Ciencia y Tecnología de Colciencias, hacen o han hecho uso de procesos de biocatálisis, 26 de estos grupos poseen procesos biocatalíticos como línea de investigación y los biocatalizadores más utilizados son enzimas aisladas, seguido por bacterias y hongos.

La relevancia de este análisis radica en mostrar la pertinencia de la investigación en el tema, el tipo de organización que está financiando la investigación, las producciones que se pueden desarrollar, posibles socios e instituciones estratégicas para el establecimiento de acuerdos de cooperación y áreas en las que se pueden realizar trabajos interdisciplinarios con el uso de biotransformaciones.

5.3 Algunas claves de planes estratégicos de grupos con procesos de biocatálisis como líneas de investigación

5.3.1 Escalamiento de procesos en desarrollo

El grupo de investigación Bioprocesos y Bioprospección de la Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá, considera la biocatálisis como área fundamental para la obtención de productos biotecnológicos de biodiversidad microbiana que cubre una temática extensa, que involucra los procesos de aislamiento, caracterización microbiológica, bioquímica y molecular de los microorganismos. Y plantea el desarrollo, escalamiento, formulación, estudios sobre aplicaciones de los productos en empresas o en campo, actividades que son previas al escalamiento piloto para la definición de procesos y prototipos antes de ser transferidos al sector productivo.

5.3.2 Unión de los enfoques de la Química Orgánica y la Biología Molecular

El Grupo de Diseño de Productos y Procesos de la Universidad de los Andes está estudiando la biotecnología siguiendo dos enfoques, el enfoque clásico desde la Ingeniería Química en Bioprocesos, y el enfoque moderno desde la Biología Molecular. Aplican además herramientas de simulación y modelamiento molecular, en la comprensión de fenómenos como la formación de biopelículas, implementación de rutas metabólicas para la obtención de productos de valor agregado, y medición de expresión genética para validación de modelos estocásticos.

5.3.3 Uso y modificación de metabolitos secundarios presentes en la biodiversidad de la región

El grupo “Bioprospección de los productos naturales amazónicos (BPNA)” de la Universidad de la Amazonía, busca la explotación sostenida de estos recursos de la biodiversidad de la región, a través del aislamiento e identificación química,



incluida la síntesis y/o modificaciones estructurales, de aquellos metabolitos secundarios que puedan ser potencialmente utilizados como sustancias con actividad farmacológica.

5.3.4 Trabajo interdisciplinar y con otras instituciones

El grupo Bioprospección y Biotecnología de la Universidad Jorge Tadeo Lozano, realiza investigación que integra varias disciplinas del quehacer científico como ingeniería, biología, química y biología molecular. El grupo surge por la afinidad en cuanto a líneas de trabajo se refiere de las investigadoras que conforman el grupo y por la necesidad de maximizar recursos y esfuerzos al interior de la UJTL. Para ello realizan alianzas estratégicas y se integran redes con otros grupos de la UJTL tales como el Grupo de Aprovechamiento de Recursos Agroalimentarios APRA y el Laboratorio de Microbiología Acuática, así como con grupos de investigación de otras instituciones en Colombia y en otros países.

5.3.5 Aislamiento y modificación química mediante reacciones simples de compuestos de origen natural que tienen ya en su estructura las funciones químicas de interés

El laboratorio de Síntesis Orgánica, Bio y Organocatálisis plantea que el uso de enzimas y células completas como catalizadores en procesos químicos de laboratorio o industriales. Se enfocan en el aislamiento y modificación química mediante reacciones muy simples de compuestos de origen natural que tienen en su estructura las funciones químicas necesarias para ser utilizados como catalizadores orgánicos y que son lo suficientemente abundantes como para obtenerse a muy bajos precios y sin causar un daño al ambiente, ejemplos particulares son el esteviol y el isoestev.

5.3.6 Utilización de hongos celulolíticos y de residuos agroindustriales y agroforestales

El grupo “Biopolimer” de la Universidad de Antioquia estudia la biodiversidad de hongos basidiomicetos de la podredumbre de la madera, determinan el conjunto de enzimas extracelulares inespecíficas que hacen parte del metabolismo secundario de estos microorganismos. Entre sus objetivos está establecer el mecanismo que utilizan estos basidiomicetos para degradar la lignina y los metabolitos secundarios que genera como productos intermedios de gran valor farmacéutico, cosmético y alimentario. Conocer y aprovechar los residuos agroindustriales y agroforestales generados a través de prácticas forestales y agrícolas, como la industria agroalimentaria, del papel, industrias de madera y otras agroindustrias, para ser potencialmente convertidos a productos de valor agregado. Estudiar los procesos de degradación de la lignocelulosa como bloque constructor de todas las plantas y que representa la mayor fuente de materia orgánica renovable. Biodegradar, bioconvertir o biotransformar la lignocelulosa para tener acceso a la celulosa y a la hemicelulosa incrustadas por la lignina y a partir de estas fuentes de carbono estudiar la posibilidad de obtener biocombustibles, alimentos para animales y nutrientes humanos. Además



aprovechar las diversas estructuras aromáticas liberadas por la degradación de la lignina, algunas de las cuales tienen propiedades medicinales y de interés en diversas industrias químico farmacéuticas. Inmovilizar en diferentes sistemas estas enzimas de estos microorganismos para su aplicación para clarificar vinos, cervezas, jugos y degradar compuestos poliméricos como colorantes artificiales y otras sustancias recalcitrantes.

5.3.7 Fomento de la investigación en la agroindustria

El grupo Procesos Agroindustriales Unisabana de la Universidad de la Sabana estudia la búsqueda de productos con valor agregado que integren las nuevas tendencias de los consumidores en aspectos como seguridad, salud, calidad, economía y medio ambiente. Para alcanzar los niveles tecnológicos de países competidores y para que de esa forma también se favorezca el crecimiento de dicho sector se requiere, entre otros, del apoyo fuerte de investigación en ingeniería de producción. Los temas de investigación deben incluir optimización de procesos y operaciones, introducción de nuevas materias primas (incluyendo residuos), así como el desarrollo de nuevas tecnologías compatibles con el entorno, que mejoren la productividad con un uso racional de materias primas y recursos, reduciendo pérdidas por procesado y que minimicen o eviten la generación de residuos.

5.3.8 Fomento de la investigación en Ciencia Básica para fortalecer la investigación aplicada

El “Grupo de Investigación en Bioquímica y Microbiología” de la Universidad Industrial de Santander, realiza investigación básica tendiente a fortalecer la investigación aplicada con el objetivo de obtener productos de valor agregado, bienes o servicios.

5.3.9 Fomento de la investigación en Biorreactores

El grupo “Procesos químicos, catalíticos y biotecnológicos” de la Universidad Nacional de Colombia sede Manizales, realiza investigación en el campo de reactores que combinan reacción y separación en un mismo equipo. Este tipo de integración definida bajo el nombre de "procesos simultáneos reacción separación" representa una alternativa muy eficiente para la industria química.

5.4 Algunas claves de planes estratégicos de otros grupos que usan o han utilizado procesos biocatalíticos

5.4.1 Valor agregado a productos industriales, adaptación de procesos usados a nivel internacional y búsqueda de fuentes de financiamiento para proyectos

El Grupo de Investigación en Ciencia y Tecnología de Alimentos de la Universidad Industrial de Santander estudia la aplicación de enzimas en la industria de alimentos, especialmente en lo relacionado con el desarrollo de tecnologías limpias, para el tratamiento del aceite de palma y sus fracciones, de forma que se



puedan desarrollar procesos y productos de mayor valor agregado. De la misma manera, la línea de investigación de aprovechamiento de subproductos de la industria de alimentos. Investigan en la aplicación de enzimas en el proceso de tratamiento del aceite de palma, siendo un grupo pionero en este tema en el país. Toman como base estudios en otros países, donde se han preparado grasas similares a las que pretenden desarrollar, sin embargo, innovan en la clase de enzima, las condiciones de reacción, y el tipo de materias primas. Presentan sus proyectos ante COLCIENCIAS; FOMIPYME, SENA, y PROYECTOS ALFA de la Comunidad Europea.

5.4.2 Investigación en áreas estratégicas para la región

El grupo Biotecnología Industrial de la Universidad Nacional de Colombia sede Medellín, desarrolla investigaciones en áreas estratégicas para la región, como son Cultivos de Células Vegetales en Suspensión, Aprovechamiento de Residuos Agroindustriales, Fermentación en Estado Sólido y Modelamiento y Simulación de Bioprocesos.

5.5 Consideraciones finales

Investigar en el área de biotransformaciones es pertinente por las numerosas ventajas que tiene la utilización de métodos biocatalíticos frente a la utilización de métodos de catálisis química, como su mayor quimioselectividad, regioselectividad, enantioselectividad y quimioselectividad además de la gran cantidad de ventajas nombradas en los capítulos anteriores.

A nivel nacional los biocatalizadores más utilizados para la realización de biotransformaciones son los sistemas de células completas (bacterias, hongos, algas y microorganismos de forma genérica), dentro del programa nacional de ciencia y tecnología, 191 grupos han hecho uso de estos sistemas y 77 han hecho uso de enzimas.

Los trabajos desarrollados haciendo uso de sistemas de células completas, como hongos y bacterias, ya desarrollados por el Grupo Polifenoles de la Universidad Tecnológica de Pereira, evidencian que se cuenta con la infraestructura necesaria y la experiencia, producto del desarrollo de los mismos.

Los sistemas de células completas, ofrecen ventajas como la posibilidad de producir gran variedad de enzimas en un corto período de tiempo, su uso sistemático y el máximo aprovechamiento de estos sistemas pueden verse favorecidos por el trabajo interdisciplinar, con áreas como microbiología y biología molecular.

El trabajo interdisciplinar tiene el potencial de ampliar las fuentes de financiamiento y colaboración técnica para el desarrollo de proyectos dentro del



Grupo de Polifenoles de la Universidad Tecnológica de Pereira, al vincularlos a otros desarrollados en áreas estratégicas como bioquímica, farmacología, toxicología, biología molecular, genética, biotecnología y microbiología, en las cuales es de interés adelantar estudios que puedan aumentar el conocimiento sobre diferentes especies hacia alteraciones químicas de moléculas y compuestos de interés, utilizando la gran diversidad catabólica microbiana para transformar una gran variedad de compuestos, así como en la obtención y cultivo de microorganismos que pueden sobrevivir en ambientes extremos de temperatura y pH, pues enzimas activas en dichas condiciones son de interés para aplicación en procesos a grandes escalas.

Este enfoque podría llevar eventualmente, a la realización de trabajos con organismos recombinantes y/o seleccionados, con las ventajas que dichos organismos ofrecen, como sobreexpresión de enzimas de interés y supresión de enzimas que puedan competir por sustratos con la reacción de interés.

Como se evidenció en las búsquedas en bases de datos internacionales las áreas con mayor número de publicaciones sobre biotransformaciones son farmacología, toxicología y bioquímica; al mismo tiempo empresas químicas y farmacéuticas están entre las principales generadoras de publicaciones en dicho tema; por lo que resulta de interés explorar la posibilidad de realizar convenios con empresas u organizaciones dispuestas a cooperar o invertir en investigaciones que implementen biotransformaciones. El Grupo Polifenoles de la Universidad Tecnológica de Pereira podría explorar la obtención por medio de biotransformaciones de productos o productos intermedios afines a la industria como una de las estrategias para generar interés por parte de éstas empresas y organizaciones.

Se debe también realizar esfuerzos para el establecimiento de convenios con entidades de amparo a la como Colciencias Fomipyme, SENA a nivel nacional y organizaciones internacionales como Proyectos Alfa.

Cabe resaltar que el Grupo Polifenoles de la Universidad Tecnológica de Pereira ha realizado investigaciones en actividad antiinflamatoria (Actividad antiinflamatoria y antioxidante del extracto etanólico del hongo *Ganoderma lucidum* cultivado en residuos de la industria cafetera y fructificado bajo radiaciones del espectro visible de longitudes de onda específica), lo que denota experiencia en el desarrollo de investigaciones de interés para áreas como farmacología.

Al ser los artículos el tipo de publicación con mayor número de publicaciones en las bases de datos consultadas, se plantea que el Grupo Polifenoles de la Universidad Tecnológica de Pereira direcciona esfuerzos para la producción de éstos, lo que podría favorecer encontrar organizaciones que se interesen en la

GRUPO POLIFENOLES



financiación o colaboraciones técnicas sobre el tema en cuestión, ésto al mismo tiempo beneficiaría la carrera académica de los investigadores del grupo.

La región cafetera cuenta con una gran biodiversidad que puede ser explorada por su potencial metabólico para la realización de biotransformaciones y como fuente de compuestos de origen natural, con el fin de sintetizar sustancias para evaluar propiedades farmacológicas y obtener productos biotecnológicos de biodiversidad microbiana, en los cuales se puede realizar aislamiento, modificación química, caracterización microbiológica, bioquímica y molecular de los microorganismos.

No se debe descartar la posibilidad de incursionar en el trabajo con enzimas por las múltiples ventajas que ofrecen estos sistemas biocatalíticos como la mayor eficiencia de su uso cuando se compara con la utilización de catalizadores químicos, el que son biodegradables y no generan riesgos de contaminación ni formación de residuos tóxicos, además pueden ser utilizadas en sistemas multienzimáticos para simplificar procesos de reacción y son altamente selectivas. Llevando en consideración que se deben enfrentar dificultades como propensión a sufrir inhibiciones por sustratos o productos, con disminución del rendimiento del proceso o inactivación en condiciones de temperatura o pH fuera del óptimo.



BIBLIOGRAFÍA

Alcántara León, A.R., Sánchez Montero, J.M. (2010). Utilización de hidrolasas en la preparación de fármacos e intermedios homoquirales. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 76(2):259-305. Recuperado de <http://www.analesranf.com/index.php/aranf/article/viewFile/1091/1105>

Almeida, M.O. (2010). *Obtenção de derivados dos terpenos enidrina e afidicolina por biotransformação e semi-síntese e avaliação da atividade leishmanicida*. (Tesis de Maestría). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. Recuperado de <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60138/tde-10052010-132553>

Asano, Y. (2002). Overview of screening for new microbial catalysts and their uses in organic synthesis-selection and optimization of biocatalysts. *Journal of Biotechnology*, 94(1):65-72.

Banerjee, S., Singh, S., Rahman, L.U. (2012). Biotransformation studies using hairy root cultures - A review. *Biotechnology Advances*, 30(3):461-468. doi: 10.1016/j.biotechadv.2011.08.010

Birolli, W.G., Ferreira, I.M., Alvarenga, N., Santos, DdeA., Matos, I.L., Comasseto, J.V., Porto, A.L.M. (2015). Biocatalysis and biotransformation in Brazil: An overview. *Biotechnology Advances*, 33(5):481-510. doi:10.1016/j.biotechadv.2015.02.001

Bornscheuer, U.T., Huisman, G.W., Kazlauskas, R.J., Lutz, S., Moore, J.C., Robins, K. (2012). Engineering the third wave of biocatalysis. *Nature*, 485(7397):185-94. doi: 10.1038/nature11117

Castellanos, F.E. (2007). *Biotransformación de limoneno, α -pineno y aceites esenciales de naranja y mandarina empleando *Aspergillus niger**. (Tesis de maestría no publicada). Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Catalán, C. (2007). Uso de enzimas en síntesis orgánica y en procesos industriales. Resolución de racematos. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 6(5):155-156. Recuperado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=85617508009>

Chen, L.S., Mantovani, S.M., Oliveira L.G., Duarte M.C.T., Marsaioli, A.J. (2008). 1,2-Octanediol deracemization by stereoinversion using whole cells. *Journal of*



Molecular Catalysis B: Enzymatic, 54(1-2):50-54.
doi:10.1016/j.molcatb.2007.11.022

COLCIENCIAS (2014-2015). GrupLAC en Línea. Bogotá, Colombia: ScienTI. Recuperado de <http://scienti.colciencias.gov.co:8080/gruplac/>

Collins A.M., Kennedy, M.J. (1999). Biotransformations and bioconversions in New Zealand: past endeavours and future potential. *Austral Biotechnol*, 9(2):86–94. Recuperado de <http://www.scopus.com/record/display.url?eid=2-s2.0-0032765686&origin=inward&txGid=12C5982DF0FB794942E0355B49F8D9D0.zQKnzAySRvJOZYcdfIziQ%3a2>

Dolian, S.I. (2010). *Ensayos con partes de plantas como potenciales biocatalizadores de reacciones de hidroxilación*. (Tesina de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Belgrano). Recuperado de http://repositorio.ub.edu.ar:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/580/338_Dolian.pdf?sequence=2

Eira Torres, P.X., Jiménez González, F.J. (2012). *Actividad alelopática del extracto en cloroformo de *Henriettella trachyphylla*, en acetato de etilo de *Miconia coronata* (Melastomataceae), y la biotransformación de (R)-(-)-carvona por *Aspergillus* spp.* (Trabajo de Grado). Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia.

Espinosa, Y.K., Tafur, C., Jiménez, F.J. (2014) *Biotransformación del estragol mediada por *Escherichia coli**. (Trabajo de Grado). Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia.

Faber, K. (2011). *Biotransformations in organic chemistry: A textbook*. Berlin: Springer-Verlag.

Hegazy, M.E., Mohamed, T.A., ElShamy, A.I., Mohamed, A.E.H., Mahalel, U.A., Reda, E.H., Shaheen, A.M., Tawfik, W.A., Shahat, A.A., Shams, K.A., Abdel-Azim, N.S., Hammouda, F.M. (2015). Microbial biotransformation as a tool for drug development based on natural products from mevalonic acid pathway: A review. *Journal of Advanced Research*, 6(1):17-33. doi: 10.1016/j.jare.2014.11.009

Ikunaka, M. (2004). Biocatalysis from the perspective of an industrial practitioner: let a biocatalyst do a job that no chemocatalyst can. *Catalysis Today*, 96(3):93-102. doi: 10.1016/j.cattod.2004.06.110

Labuda, I. (2009). Flavor Compounds. En Schaechter, M. (Ed.) *Encyclopedia of Microbiology Third Edition*. Oxford: Academic Press. doi: 10.1016/B978-012373944-5.00148-6



Ladkau, N., Schmid, A., Bühler, B. (2014). The microbial cell-functional unit for energy dependent multistep biocatalysis. *Current Opinion in Biotechnology*, 30:178-189. doi: 10.1016/j.copbio.2014.06.003

Laumen, K., Kittelmann, M., Ghisalba, O. (2002). Chemo-enzymatic approaches for the creation of novel chiral building blocks and reagents for pharmaceutical applications. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 19-20:55-66. Recuperado de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1381117702001510>

Lawrence, E. (2003). *Diccionario Akal de Términos Biológicos*. Madrid: Ediciones Akal S.A.

Leresche, J.E., Meyer, H.P. (2006). Chemocatalysis and biocatalysis (biotransformation): some thoughts of a chemist and of a biotechnologist. *Organic Process Research & Development*, 10(3):572-580. doi: 10.1021/op0600308

Loughlin, W.A. (2000) Biotransformations in organic synthesis. *Bioresource Technology*, 74:49–62.

Loughran, S.T., Walls, D. (2011). Purification of poly-histidine-tagged proteins. *Methods in Molecular Biology*, 681:311-335. Recuperado de http://link.springer.com/protocol/10.1007%2F978-1-60761-913-0_17

Madigan, M.T., Martinko, J.M., Parker J. (2003). *Brock Biología de los Microorganismos (10 ED.)*. Santafé de Bogotá: Pearson Prentice Hall.

Rozenbaum H.F., Patitucci, M.L., Antunes O.A.C., Pereira, N. (2006). Production of aromas and fragrances through microbial oxidation of monoterpenes. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, 23(3):273–9. Recuperado de <http://www.scopus.com/record/display.url?eid=2-s2.0-33845788093&origin=inward&txGid=12C5982DF0FB794942E0355B49F8D9D0.zQKnzAySRvJOZYcdfIziQ%3a6#>

Schmidt, T.G.M., Skerra, A. (2007). The strep-tag system for one-step purification and high-affinity detection or capturing of proteins. *Nature Protocols*, 2(6):1528-35. doi: 10.1038/nprot.2007.209

Skerra, A., Schmidt, T.G. (2000). Use of the strep-tag and streptavidin for detection and purification of recombinant proteins. *Methods in Enzymology*, 326:271-304.

Voet, D. & Voet J.G. (2006). *Bioquímica 3a. Ed.* Buenos Aires: Médica Panamericana.

GRUPO POLIFENOLES



Zhao, H. (2011). Highlights of biocatalysis and biomimetic catalysis. *ACS Catalysis*, 1(9):1119-20. doi: 10.1021/cs200425r



ANEXOS

Anexo I. Tabla de resumen de grupos de investigación del Programa Nacional de Ciencia y Tecnología de Colciencias que utilizan o utilizaron procesos de biocatálisis (el orden de los grupos corresponde al orden de aparición en la búsqueda y no a un orden particular dentro de la plataforma o el programa).

	Grupo	Departamento/ Ciudad	Institución	Página WEB- correo electrónico	Biocatalizador
1	Centro de Investigaciones en Ingeniería Ambiental	Distrito Capital - Bogotá	Universidad de Los Andes	http://ciia.uniandes.edu.co/	Bacterias Enzimas Hongos Otros
2	Unidad de Ecología y Sistemática (UNESIS)	Distrito Capital - Bogotá	Pontificia Universidad Javeriana	http://puj-portal.javeriana.edu.co/portal/page/portal/Facultad%20de%20Ciencias/dep_bio_lineas	Bacterias Hongos Microorganismos
3	Grupo de Investigación Prospectiva Ambiental	Valle - Palmira	Universidad Nacional de Colombia	acagudelo@unal.edu.co	Bacterias Microorganismos
4	CIBIMA	Distrito Capital - Bogotá	Fundación Universitaria del Área Andina	emora@areandina.edu.co	Enzimas
5	Biología de Plantas y Microorganismos	Valle - Cali	Universidad del Valle	http://www.biologos.univalle.edu.co	Algas Bacterias Hongos Otros
6	Unidad de Saneamiento y Biotecnología Ambiental (USBA)	Distrito Capital - Bogotá	Pontificia Universidad Javeriana	baena@javeriana.edu.co	Algas Bacterias Enzimas Microorganismos Otros
7	Grupo de Aguas, Química Aplicada y Ambiental	Córdoba - Montería	Universidad de Córdoba	http://toxicologiaambiental.com/	Hongos
8	Biotecnología Ruminal y Silvopastoreo "BIORUM"	Antioquia - Medellín	Universidad Nacional de Colombia	http://eris.unalmed.edu.co/-biorum	Hongos Microorganismos
9	Grupo de Investigaciones Entomológicas	Valle - Cali	Universidad del Valle	http://entomologia.univalle.edu.co	Otros
10	Indicadores Sencillos de Degradación de Suelos	Valle - Palmira	Universidad Nacional de Colombia	http://www.dipal.palmira.unal.edu.co/paginas/grupos/index_grupos.html	No reporta
11	Estudios Florísticos	Antioquia - Rionegro	Universidad Católica de Oriente	maquijano@uco.edu.co	Otros
12	Microbiología Ambiental y Bioprospección	Distrito Capital - Bogotá	Universidad de Los Andes	http://www.cimic.uniandes.edu.co	Algas Bacterias Enzimas Hongos Microorganismos
13	Mejoramiento Genético	Caldas - Chinchiná	Centro Nacional de Investigaciones de Café	www.cafedecolombia.com	Enzimas
14	Grupo de Investigación en Combustibles Alternativos, Energía y Protección del Medio Ambiente	Distrito Capital - Bogotá	Universidad Nacional de Colombia	gruicte_bog@unal.edu.co	Enzimas
15	Bioprocesos	Antioquia - Medellín	Universidad de Antioquia	http://www.udea.edu.co/portal/page/portal/Programas/GruposInvestigacion/gruposInvestigacion/exactas/	Algas Bacterias Enzimas Hongos Microorganismos
16	Catálisis Ambiental	Antioquia - Medellín	Universidad de Antioquia	http://www.udea.edu.co/portal/page/portal/Sed	Enzimas

GRUPO POLIFENOLES



				esDependencias/Ingenieria/E.Investigacion/Grupos	
17	Grupo Productos Verdes (GPV)	Norte Santander - Villa del Rosario	Universidad de Pamplona	www.unipamplona.edu.co	Enzimas
18	Grupo de Investigación en Procesos Avanzados Para Tratamientos Biológicos y Químicos-GAOX	Valle - Cali	Universidad del Valle	http://www.univalle.edu.co/~gaox	No reporta
19	Biodiversidad UniCórdoba	Córdoba - Montería	Universidad de Córdoba	ilinares@correo.unicordoba.edu.co	Algas Otros
20	Biología y Ambiente	Santander - Bucaramanga	Universidad Autónoma de Bucaramanga	www.unab.edu.co/	Bacterias Enzimas Hongos Microorganismos
21	BIOMICRO	Antioquia - Medellín	Universidad de Antioquia	lidarias@yahoo.com	Bacterias Enzimas Microorganismos
22	Sólidos Porosos y Calorimetría Aplicada	Distrito Capital - Bogotá	Universidad de los Andes	www.uniandes.edu.co	Enzimas Hongos Microorganismos
23	Hidroingeniería y Desarrollo Agropecuario	Huila - Neiva	Universidad Surcolombiana	www.ghidusco.org	Bacterias Microorganismos
24	Grupo de Estudios Regionales QUININI	Cundinamarca - Arbeláez	Universidad Nacional Abierta y a Distancia Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales	lmiguelacosta@hotmail.com	Enzimas
25	Grupo de Biotecnología Ambiental e Industrial	Distrito Capital - Bogotá	Pontificia Universidad Javeriana	www.javeriana.edu.co	Algas Bacterias Hongos Enzimas Microorganismos
26	Ecofisiología Agraria	Antioquia - Medellín	Universidad Nacional de Colombia	www.ecofiagro.edu.co	Bacterias Hongos Otros
27	BIORINOQUIA	Meta - Villavicencio	Universidad de los Llanos	elvinia@unillanos.edu.co	Algas Hongos
28	HAERENTIA - Investigación e Innovación	Distrito Capital - Bogotá	Haerentia	http://www.haerentia.com/	Enzimas Hongos
29	Grupo de Electroquímica	Valle - Cali	Universidad del Valle	http://quimica.univalle.edu.co	Bacterias Enzimas
30	Centro de Estudios y de Investigación de Biotecnología -CIBIOT-	Antioquia - Medellín	Universidad Pontificia Bolivariana	http://www.upb.edu.co	Algas Bacterias Enzimas Microorganismos Otros
31	Biodiversidad del Caribe Colombiano	Atlántico - Barranquilla	Universidad del Atlántico	www.uniatlantico.edu.co	Enzimas Hongos Otros
32	Grupo de Investigación en Biotecnología, Medio Ambiente y Catálisis (GIBMACA)	Valle - Cali	Universidad Santiago de Cali	pegaso107@gmail.com	Microorganismos Otros
33	Ecología y Sistemática de Insectos	Antioquia - Medellín	Universidad Nacional de Colombia	http://www.unalmed.edu.co/~giesi/	Bacterias Enzimas Microorganismos
34	Agricultura Ambiente y Sociedad	Distrito Capital - Bogotá	Universidad Nacional de Colombia	agras@yahoo.com	Enzimas Microorganismos
35	Raíces del Futuro	Distrito Capital - Bogotá	Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria – CORPOICA	mramirez@corpoica.org.co	Enzimas
36	Grupo de Investigación en Cromatografía y Técnicas Afines	Caldas - Manizales	Universidad de Caldas	gtaborda@ucaldas.edu.co	Enzimas
37	Grupo de Investigación Estudios Ambientales en Agua y Suelo	Caldas - Manizales	Universidad de Caldas	marco.jaramillo@ucaldas.edu.co	Enzimas Hongos Otros

GRUPO POLIFENOLES



38	BPNA: Bioprospección de los Productos Naturales Amazónicos	Caquetá - Florencia	Universidad de la Amazonia	paulalg@uniamazonia.edu.co	Otros
39	Grupo de Modelado Y Aplicación de Procesos Avanzados de Oxidación	Bolívar - Cartagena	Universidad de Cartagena	icolinam@unicartagena.edu.co	No reporta
40	GRINBIO Grupo de Investigación en Biodiversidad, Biotecnología y Bioingeniería	Antioquia - Medellín	Universidad de Medellín	lbotoero@udem.edu.co	Algas Bacterias Hongos Microorganismos
41	Estudio y Control de la Contaminación Ambiental - ECCA	Valle - Cali	Universidad del Valle	http://gaia.univalle.edu.co/3750.html	Algas Bacterias Otros
42	GIPAB - Grupo de Investigación en Procesos Ambientales	Antioquia - Medellín	Universidad Eafit	egil@eafit.edu.co	Enzimas Hongos Microorganismos Otros
43	GRESIA - Grupo de Investigación en Recursos, Ecología, Desarrollo sostenible e Ingeniería Ambiental	Distrito Capital - Bogotá	Universidad Antonio Nariño	gresia@uan.edu.co	Otros
44	GAMA	Antioquia - Caldas	Corporación Universitaria Lasallista	www.lasallista.edu.co	Enzimas Otros
45	CEPARIUM	Distrito Capital - Bogotá	Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca	www.unicolmayor.edu.co	Bacterias Enzimas Hongos Microorganismos
46	GIA	Bolívar - Cartagena	Fundación Universitaria Tecnológico Comfenalco Cartagena	cdiaz@tecnologicocomfenalco.edu.co	Algas Bacterias Enzimas Microorganismos
47	Grupo de Investigación en Recursos Naturales y Gestión Ambiental - TOLUES	Valle - Tuluá	Unidad Central del Valle del Cauca	mbuitrago@uceva.edu.co	No reporta
48	Modelación Ambiental	Bolívar - Cartagena	Universidad de Cartagena	http://grupodeinvestigacionmodelacionambiental.unicartagena.edu.co/	No reporta
49	Grupo de Estudios Para la Remediación y Mitigación de Impactos Negativos al Ambiente - GERMINA	Distrito Capital - Bogotá	Universidad Nacional de Colombia	ecastillo@unal.edu.co	Bacterias Microorganismos
50	TECNOAMBIENTAL	Distrito Capital - Bogotá	Universidad Libre de Colombia	www.unilibre.edu.co	Bacterias Otros
51	Fisiología del Estrés y Biodiversidad en Plantas y Microorganismos	Distrito Capital - Bogotá	Universidad Nacional de Colombia	immgarejom@unal.edu.co	Algas Bacterias Enzimas
52	Grupo Ambiental de Investigación Aplicada - GAIA UDES-	Santander - Bucaramanga	Universidad de Santander	nmantilla@udes.edu.co	Enzimas
53	Grupo de Investigación en Recursos Naturales	Norte Santander - Pamplona	Universidad de Pamplona	recursosnaturales@unipamplona.edu.co	Algas Bacterias Enzimas Hongos
54	Grupo de Investigación Agropecuaria Ambiental y Desarrollo Sostenible GI@DS	Norte Santander - Ocaña	Universidad Francisco de Paula Santander	www.ufpso.edu.co	Algas Bacterias
55	Microbiología Para el Desarrollo Industrial e Innovación MDI	Atlántico - Barranquilla	Universidad Simón Bolívar	pcastro@unisimonbolivar.edu.co	Bacterias
56	Genética, Biología Molecular y Bioinformática	Distrito Capital - Bogotá	Universidad Jorge Tadeo Lozano	http://www.utadeo.edu.co/dependencias/biologia_molecular/index.php	Bacterias
57	SAWAINRU	La Guajira - Riohacha	Universidad de La Guajira	nelsonenrique_3@hotmail.com	Algas
58	Bioprospección y Biotecnología	Distrito Capital - Bogotá	Universidad Jorge Tadeo Lozano	monica.puyana@utadeo.edu.co	Algas Bacterias Hongos

GRUPO POLIFENOLES



					Enzimas
59	Productos Naturales Marinos	Antioquia - Medellín	Universidad de Antioquia	http://farmacia.udea.edu.co/~marinos	Algas Otros
60	Estudio y Aprovechamiento de Productos Naturales Marinos y Frutas de Colombia	Distrito Capital - Bogotá	Universidad Nacional de Colombia	www.ciencias.unal.edu.co/pnmarinos	Bacterias Enzimas Otros
61	Biotecnología Vegetal UNALMED - CIB	Antioquia - Medellín	Corporación Para Investigaciones Biológicas - Cib -	www.cib.org.co	Otros
62	BIOPOLIMER	Antioquia - Medellín	Universidad de Antioquia	farmacia.udea.edu.co	Enzimas Hongos Microorganismos
63	Grupo de Investigación en Bioquímica y Microbiología	Santander - Bucaramanga	Universidad Industrial de Santander	ortizc@uis.edu.co	Bacterias Enzimas Hongos Microorganismos
64	Ambiente y Vida	Norte Santander - Cúcuta	Universidad Francisco de Paula Santander	ambivida@ufps.edu.co	Algas Bacterias Enzimas Hongos Microorganismos
65	Ecología Microbiana y Bioprospección	Antioquia - Medellín	Universidad de Antioquia	pixilime@gmail.com	Enzimas Microorganismos
66	BIOCIENCIAS	Antioquia - Medellín	Institución Universitaria Colegio Mayor de Antioquia	orville.hernandez@colmayor.edu.co	Algas Bacterias Enzimas Hongos Microorganismos
67	Bioindustrias	Distrito Capital - Bogotá	Universidad Autónoma de Colombia	www.bioindustrias-fuac.org	No reporta
68	Bionegocios	Distrito Capital - Bogotá	Universidad Nacional de Colombia	http://www.ibun.unal.edu.co	Bacterias
69	Microbiología Agrícola	Distrito Capital - Bogotá	Universidad Nacional de Colombia		Bacterias Enzimas Hongos Microorganismos
70	Biología Molecular y Biotecnología	Santander - Bucaramanga	Universidad de Santander	http://bmbioudes.org/index.php	Bacterias Enzimas Microorganismos
71	Inferencia Bayesiana	Distrito Capital - Bogotá	Universidad Nacional de Colombia		Enzimas
72	Genética Molecular Vegetal, Biología Computacional y Bioinformática	Cundinamarca - Mosquera	Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria – CORPIOCA	lbarrero@corpoica.org.co	Bacterias
73	Biotecnología Vegetal	Antioquia - Medellín	Universidad Nacional de Colombia	http://www.unalmed.edu.co/~posbiote	Enzimas Hongos
74	Grupo de Diseño de Productos y Procesos	Distrito Capital - Bogotá	Universidad de Los Andes	http://ingenieria.uniandes.edu.co/grupos/gdpp/	Algas Bacterias Enzimas Hongos Microorganismos
75	Centro de Investigaciones en Catálisis	Santander - Piedecuesta	Universidad Industrial de Santander	sgiraldo@uis.edu.co	Enzimas
76	Laboratorio de Catálisis Heterogénea	Distrito Capital - Bogotá	Universidad Nacional de Colombia	http://www.ciencias.unal.edu.co	Enzimas
77	Química de Recursos Energéticos y Medio Ambiente	Antioquia - Medellín	Universidad de Antioquia	www.udea.edu.co	Otros
78	Mecanismos de Desarrollo Limpio y Gestión Energética	Distrito Capital - Bogotá	Universidad Nacional de Colombia	http://www.grin.unal.edu.co	No reporta
79	Grupo de Investigación en Rizobiología y Biotecnología Microbiana Rizobiom	Distrito Capital - Bogotá	Universidad Nacional Abierta y a Distancia		Bacterias
80	Grupo de Investigaciones	Caldas - Manizales	Universidad Católica De Manizales	www.ucm.edu.co	Bacterias Hongos

GRUPO POLIFENOLES



	Biológicas (GIBI)				Enzimas Microorganismos
81	Grupo de Investigación en Ingeniería de Procesos y Sistemas Inteligentes	Distrito Capital - Bogotá	Universidad Jorge Tadeo Lozano	www.utadeo.edu.co	Enzimas Hongos
82	Sistemas Productivos Sostenibles	Guaviare - San José del Guaviare	Instituto Amazónico de Investigaciones Científicas	www.sinchi.org.co	Bacterias Hongos
83	Grupo Polifenoles	Risaralda - Pereira	Universidad Tecnológica de Pereira	http://www.utp.edu.co	Bacterias Hongos
84	BIOTICS	Nariño - Pasto	Universidad Nacional Abierta y a Distancia	biotics.unad@gmail.com	Bacterias Microorganismos
85	Sistemas Simbióticos	Antioquia - Medellín	Universidad Nacional De Colombia	jcperez@unal.edu.co	Microorganismos
86	Biotransformación de Productos Naturales por Hongos Filamentosos Nativos	Distrito Capital - Bogotá	Pontificia Universidad Javeriana	http://www.javeriana.edu.co/Facultades/Ciencias/gifuj/Fito.htm	Hongos
87	Grupo de Nutrición y Tecnología de Alimentos	Antioquia - Medellín	Universidad de Antioquia	http://muiscas.udea.edu.co/~fqf/	Enzimas Otros
88	BIOALI Biotecnología de Alimentos	Antioquia - Medellín	Universidad de Antioquia	jose.contreras@udea.edu.co	Enzimas Hongos
89	Grupo de Investigación en Ciencia y Tecnología de Alimentos	Santander - Piedecuesta	Universidad Industrial de Santander	aperea@uis.edu.co	Bacterias Enzimas Hongos
90	Alimentos y Agroindustria	Caldas - Manizales	Universidad de Caldas	alimentosagroindustria@ucaldas.edu.co	Algas Enzimas Hongos Microorganismos
91	Centro de Investigación de Procesos del Tecnológico Comfenalco – CIPTEC	Bolívar - Cartagena	Fundación Universitaria Tecnológico Comfenalco Cartagena	http://www.fitco.edu.co/SitiosFutco/programas/index.aspx?sit=75&medina@tecnologicocomfenalco.edu.co	Algas
92	Investigación en Materiales, Procesos y Tecnologías de Fabricación – IMTEF	Atlántico - Barranquilla	Universidad Autónoma del Caribe Universidad del Atlántico	eniebles@uac.edu.co	No reporta
93	Grupo de Investigación en Procesos Químicos y Bioquímicos	Distrito Capital - Bogotá	Universidad Nacional de Colombia	rdgodoy@unal.edu.co	Algas Bacterias Enzimas Hongos Microorganismos
94	Procesos Agroindustriales	Cundinamarca - Chía	Universidad de la Sabana	http://www.unisabana.edu.co/unidades/investigacion/grupos-de-investigacion/facultad-de-ingenieria/ruth.ruiz@unisabana.edu.co	Algas Bacterias Enzimas Hongos Microorganismos Otros
95	CRISÁLIDA	Norte de Santander - Cúcuta	Universidad de Santander	www.udes.edu.co clau_juli2001@hotmail.com	Hongos
96	Investigación en Desarrollo Tecnológico- INDETEC	Distrito Capital - Bogotá	Universidad de la Salle	www.unisalle.edu.co afiqueroa@unisalle.edu.co	Bacterias
97	Procesos Químicos Catalíticos y Biotecnológicos	Caldas - Manizales	Universidad Nacional de Colombia	ccardonaal@unal.edu.co	Bacterias Enzimas Microorganismos
98	Centro de Bioprospección en Ingeniería Química Aplicada a Biomoléculas e Industria	Distrito Capital - Bogotá	Fundación Universidad de América	www.uamerica.edu.co	No reporta
99	CREANDO CIENCIAS "CRECI"	Cesar - Valledupar	Universidad Nacional Abierta y a Distancia Universidad de Santander Universidad Popular del Cesar	carvit67@yahoo.es	Enzimas Hongos Microorganismos

GRUPO POLIFENOLES



100	GIPPAL	Córdoba-Montería	Universidad de Córdoba	operez@sinu.unicordoba.edu.co	Enzimas Hongos Microorganismos
101	Investigaciones en Procesos Agroindustriales	Córdoba-Montería.	Universidad de Córdoba	duranqoalba@yahoo.com	Enzimas Hongos Microorganismos
102	Bioprocesos y Bioprospección	Distrito Capital - Bogotá	Universidad Nacional de Colombia	http://ibun.unal.edu.co dmontoyac@unal.edu.co	Bacterias Enzimas Hongos Microorganismos
103	Simulación de Tecnologías Para Procesos Industriales	Sucre-Sincelejo	Corporación Universitaria del Caribe	luty.gomezcaceres@cecar.edu.co	Algas
104	GRIAL	Antioquia-Caldas	Corporación Universitaria Lasallista	www.lasallista.edu.co grial@lasallista.edu.co	Enzimas
105	GIA - Grupo de Investigación Agroindustrial	Atlántico-Barranquilla	Universidad del Atlántico	www.uniatlantico.edu.co nurysmoralespinto@yahoo.es	Enzimas Hongos
106	Ciencia, Tecnología e Ingeniería en Procesamiento de Alimentos	Distrito Capital - Bogotá	Universidad de la Salle	http://pamplonita.colciencias.gov.co:8080/grupos/ac/ amotalvaro@unisalle.edu.co	Algas Bacterias Enzimas Hongos
107	INTAL	Antioquia-Medellín	Instituto de Ciencia y Tecnología Alimentaria	www.fundacionintal.org ctproyectos@fundacionintal.org	Bacterias Enzimas Hongos
108	Laboratorio de Investigación en Catálisis y Procesos	Valle del Cauca-Cali	Universidad del Valle	jurresta@univalle.edu.co	Otros
109	IMB - Grupo de Investigación en Microbiología y Biotecnología	Atlántico - Barranquilla	Universidad Libre	aracely450@hotmail.com	Bacterias Hongos
110	Grupo Interdisciplinario de Investigación en Fruticultura Tropical	Tolima-Espinal	Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria (CORPOICA) Universidad del Tolima	www.corpoica.org.co igarcialo@ut.edu.co	Enzimas
111	Grupo de Alimentos - FRUTALES	Caldas-Manizales	Universidad Nacional de Colombia Colombiana de Investigación Agropecuaria (CORPOICA)	http://www.iba.unal.edu.co/index.php/grupos-de-investigacion corregoa@unal.edu.co	Bacterias Enzimas Hongos Microorganismos
112	Grupo de Catálisis de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia (GC-UPTC)	Boyacá-Tunja	Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia	hrojias_sarmiento@hotmail.com	Enzimas
113	Aseguramiento de la Calidad de Alimentos y Desarrollo de Nuevos Productos	Distrito Capital - Bogotá	Universidad Nacional de Colombia	mcquicazand@unal.edu.co	Bacterias Enzimas Hongos Microorganismos No reporta
114	Biotecnología Industrial	Antioquia-Medellín	Universidad Nacional de Colombia	http://www.unalmed.edu.co/~posbiote/ marioari@unalmed.edu.co	Bacterias Enzimas Hongos Microorganismos No reporta
115	Grupo de Biotransformación	Antioquia-Medellín	Universidad de Antioquia	http://www.udea.edu.co/portal/page/portal/Sedes/Dependencias/Microbiologia aleacosta45@gmail.com	Algas Enzimas Hongos
116	Grupo de Investigación en Química y Biología	Atlántico - Barranquilla	Universidad del Norte	scotes@uninorte.edu.co	Otros
117	Química Orgánica de Productos Naturales	Antioquia-Medellín	Universidad de Antioquia	http://www.udea.edu.co wquinone@quimbaya.udea.edu.co	Bacterias No reporta
118	Grupo de Agroquímica	Cauca-Popayán	Universidad del Cauca	ibravo@unicauca.edu.co	No reporta
119	Grupo de Investigación en Recursos	Valle del Cauca -	Universidad Nacional de Colombia	www.posgrados.palmira.unal.edu.co	Enzimas

GRUPO POLIFENOLES



	Fitogenéticos Neotropicales - GIRFIN	Palmira		cmcaetano@palmira.unal.edu.co	
120	Grupo de Investigación en Compuestos Bio-Orgánicos	Distrito Capital - Bogotá	Universidad de los Andes	http://www.prof.uniandes.edu.co/~infquimi/jaime_portilla.html iportill@uniandes.edu.co	No reporta
121	Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular	Santander-Bucaramanga	Universidad Industrial de Santander	http://ciencias.uis.edu.co/labqobio kouznet@uis.edu.co	Enzimas
122	ZOONOSIS	Distrito Capital - Bogotá	Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales	www.udca.edu.co mgallego@udca.edu.co	Hongos
123	Grupo de Investigación en Productos Naturales y Bioquímica de Macromoléculas	Atlántico-Barranquilla	Universidad del Atlántico	darymendoza@mail.uniatlantico.edu.co	Enzimas Otros
124	Laboratorio de Síntesis Orgánica, Bio- y Organocatálisis	Distrito Capital - Bogotá	Universidad de Los Andes	da.gamba1361@uniandes.edu.co	No reporta
125	Grupo de Investigación Fitoquímica Universidad Javeriana-GIFUJ	Distrito Capital - Bogotá	Pontificia Universidad Javeriana	http://www.javeriana.edu.co/Facultades/Ciencias/gifuji/Fito.htm jroble@javeriana.edu.co	Bacterias Enzimas Hongos
126	Grupo de Investigación de Biomembranas (GIBIOM)	Atlántico-Barranquilla	Universidad Libre de Colombia	www.unilibrebaq.edu.co rubensjaramillo@yahoo.com.mx	Bacterias Enzimas Microorganismos
127	Grupo de Investigación en Microbiología y Biotecnología - GIMBIO	Norte de Santander-Pamplona	Universidad de Pamplona	https://sites.google.com/site/grupogimbio/enalcahe@unipamplona.edu.co	Bacterias Enzimas Hongos
128	Química de los Productos Naturales y los Alimentos	Antioquia-Medellín	Universidad Nacional de Colombia	http://www.unalmed.edu.co brojano@unalmed.edu.co	Bacterias Hongos Microorganismos Otros
129	Ecología Microbiana - Metabolismo, Genómica y Evolución de Comunidades de Microorganismos Ambientales – CORPOGEN	Distrito Capital - Bogotá	Investigación y Biotecnología de Colombia – Corporación CORPOGEN	http://www.corpogen.org/ecologiamicrobiana howard.junca@corpogen.org	Bacterias Enzimas
130	Grupo de Estudios Biotecnológicos	Distrito Capital - Bogotá	Axopod Consultants for Llife S.A.S	nelson.lombana@axopod.com	Bacterias Enzimas
131	Grupo de Investigación en Remediación Ambiental y Biocatálisis	Antioquia-Medellín	Universidad de Antioquia	riantopa@yahoo.com	Otros
132	Micobacterias	Distrito Capital - Bogotá	Instituto Nacional de Salud	http://www.ins.gov.co gpuerto@ins.gov.co	Microorganismos
133	Microbiología y Nutrición Animal del Trópico	Cundinamarca-Mosquera	Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria – CORPOICA	http://www.corpoica.org.co cariza@corpoica.org.co	Bacterias
134	Genética Molecular (GENMOL)	Antioquia-Medellín	Universidad de Antioquia	www.udea.edu.co genmol@siu.udea.edu.co	Bacterias
135	Microbiología Molecular-US	Cundinamarca-Chía	Universidad de la Sabana	www.unisabana.edu.co yenny.gomez1@unisabana.edu.co	Bacterias
136	Microbiodiversidad y Bioprospección	Antioquia-Medellín	Universidad Nacional de Colombia	cxmoreno@unal.edu.co	Bacterias Enzimas Hongos Microorganismos