

Biorreactor de fermentación con tasa estocástica de consumo

RICARDO CASTRO SANTIS^{1,✉} FERNANDO CÓRDOVA-LEPE² ANA BELÉN VENEGAS³ 

¹ Departamento de Matemática,
Universidad Tecnológica Metropolitana,
Santiago, Chile.
rcastro@utem.cl[✉]

² Departamento de Matemática, Física y
Estadística Facultad de Ciencias Básicas,
Universidad Católica del Maule, Talca,
Chile.
fcordova@ucm.cl

³ Departamento de Matemáticas,
Universidad Andrés Bello, Sede
Concepción, Chile.
a.venegasramos@unab.cl

RESUMEN

Se presenta un modelo matemático para describir el funcionamiento de un biorreactor diseñado para reducir la concentración de sustrato en una solución acuosa mediante actividad microbiana. El sistema opera en ciclos: una vez que la concentración de sustrato alcanza un nivel mínimo preestablecido, el biorreactor se vacía y se recarga con una nueva solución que restaura la concentración inicial. El estudio se centra en evaluar la viabilidad operativa del sistema, analizando la duración de los intervalos entre ciclos consecutivos de vaciado y llenado. Para ello, se establecen cotas matemáticas —definidas por los parámetros del modelo— que garantizan la finitud de estos tiempos de espera. Además, se proponen condiciones mínimas para la tasa de consumo microbiano del sustrato, incorporando perturbaciones estocásticas en dicho proceso metabólico.

Palabras claves: Biomatemática climática, ecuación diferencial estocástica, biorreactor

2020 AMS Mathematics Subject Classification: 92B05, 60H10.

Publicado: 20 de agosto de 2025

Aceptado: 20 de mayo de 2025

Recibido: 30 de noviembre de 2024



©2025 R. Castro Santis *et al.* Este artículo de acceso abierto se distribuye bajo la licencia
Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International.

Fermentation bioreactor with stochastic consumption rate

RICARDO CASTRO SANTIS^{1,✉} FERNANDO CÓRDOVA-LEPE² ANA BELÉN VENEGAS³ 

¹ Departamento de Matemática,
Universidad Tecnológica Metropolitana,
Santiago, Chile.
rcaastro@utem.cl[✉]

² Departamento de Matemática, Física y
Estadística Facultad de Ciencias Básicas,
Universidad Católica del Maule, Talca,
Chile.
fcordova@ucm.cl

³ Departamento de Matemáticas,
Universidad Andrés Bello, Sede
Concepción, Chile.
a.venegasramos@unab.cl

ABSTRACT

We present a mathematical model to describe the operation of a bioreactor designed to reduce the substrate concentration in an aqueous solution via microbial activity. The system works in cycles: once the substrate concentration reaches a pre-established minimum level, the bioreactor empties and is reloaded with a new solution that restores the initial concentration. The study evaluates the system's operational viability, analyzing the length of the intervals between consecutive filling and emptying cycles. To achieve this, we establish mathematical bounds—defined by the model's parameters—guaranteeing the finiteness of these waiting times. In addition, we propose minimal conditions for the microbial consumption rate of the substrate, including stochastic perturbations to the metabolic process.

Keywords and Phrases: Climate biomathematics, stochastic differential equation, bioreactor.

2020 AMS Mathematics Subject Classification: 92B05, 60H10.

Published: 20 August, 2025

Accepted: 20 May, 2025

Received: 30 November, 2024



©2025 R. Castro Santis *et al.* This open access article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

1. Introduction

El diseño de modelos matemáticos de biorreactores y el análisis de su dinámica es actualmente una herramienta casi indispensable a nivel de investigación industrial avanzada. El desarrollo de la biotecnología así lo requiere. Disponer de la dualidad biorreactor - modelo puede facilitar las labores, por ejemplo, relacionadas con la optimización y el control de los fenómenos

En la operacionalización de quimiostatos y biorreactores pueden surgir discrepancias notables entre las abundancias observadas (población o sustratos), así como su variabilidad, y las predicciones estables de estos tamaños que se deducen de los modelos deterministas.

En este sentido, la literatura ha respondido con explicaciones que se justifican incorporando elementos de estocasticidad a estos modelos. La comprensión de diversos sistemas biológicos (pesquerías, comunidades ecológicas, etc.) ha mejorado, en términos de realismo, al considerar efectos estocásticos en sus modelos. Se sabe que incorporar estocasticidad puede cambiar radicalmente la dinámica de un sistema y, por ejemplo, donde un modelo determinista predice solo la persistencia de una población microbiana, a partir de su análogo estocástico, se puede inferir una alta probabilidad de extinción. Ver Imhof & Walcher [11].

Para explicar las fluctuaciones observadas en los experimentos, en torno a los equilibrios estables no triviales predichos por los modelos, los modeladores dentro de las estrategias deterministas han incorporado efectos como retardo, entradas periódicas de nutrientes, control por retroalimentación, aunque también ha surgido la alternativa de perturbaciones estocásticas, ver Crump & O'Young [6]. En Xuehui & Yuan [12], se menciona que en el caso de reactores para el tratamiento de aguas residuales, las fluctuaciones en la concentración de sustrato y microbios pueden explicarse a partir de perturbaciones estocásticas en fuentes externas (luz, temperatura u otras). Sin embargo, también en algunas perturbaciones internas, propias de los procesos fisicoquímicos o biológicos subyacentes.

Otra posibilidad que se menciona como causal de la estocasticidad es el incumplimiento de la ley de los grandes números. Este es el caso cuando las poblaciones microbianas no son lo suficientemente abundantes. Así, tenemos modelos que consideran fluctuaciones aleatorias en el tamaño de la población, más precisamente en los procesos de nacimiento o muerte bacteriana individual, por ejemplo, la inexistencia de replicaciones celulares o no regularidad en los tiempos de bipartición, ver Collet *et al.* [4].

Un biorreactor discontinuo es un biorreactor cerrado, es decir, sin entrada ni salida de agua. Además, en el que debe haber un homogeneizador de la mezcla. En este trabajo nos interesa un reactor que funcione casi todo el tiempo como uno cerrado, salvo en una secuencia de instantes en los que se produce un proceso instantáneo de vaciado y llenado de una porción constante del volumen del tanque. En estos instantes se produce un salto en las concentraciones tanto del nutriente como del microorganismo, lo que técnicamente se denomina pulso o impulso.

En la literatura se ha considerado la incorporación de pulsos por diferentes motivos y vías. Un ejemplo es cuando estos instantes de impulso son conocidos de antemano (es decir, predeterminados) y, sin vaciar, se introducen en el sistema cierta cantidad de nutrientes en dichos instantes. Por ejemplo, en Song & Zhao [17], si el intervalo de tiempo entre la introducción de nutrientes es mayor que un cierto umbral (relacionado con la función de consumo), se demuestra la extinción del microorganismo.

En Meng & Gao [14] hay otro ejemplo con uso de tiempos de impulso fijos, en ese modelo se mezcla un efecto de retardo y una secuencia de instantes de alimentación. Allí, el sistema considera un nutriente, una población y una función de consumo de tipo Monod. En este trabajo se dan condiciones de umbral para separar, en el espacio de parámetros, zona de extinción y zona de persistencia de la población.

En el caso que analizaremos, los tiempos de pulso (de vaciado y llenado) no están predefinidos y se determinan en función del valor de la variable de estado, más precisamente cuando la concentración poblacional alcanza un límite superior, un máximo permitido. Un caso particular, ya que se trabaja con una función de conversión específica, lo podemos encontrar en Su & Tian [18], donde se prueba en un contexto determinista la posibilidad de soluciones periódicas estables.

En este artículo, presentamos y estudiamos un modelo de biorreactor de una sola población y una recurso único. Esto parece muy sencillo, pero es novedoso en cuanto considera, por un lado, una secuencia de lotes (es decir, con impulsos) y por otro, incorpora el efecto estocástico como perturbación en la función de consumo, lo que no es habitual.

De hecho, si consideramos que la población está compuesta por organismos unicelulares (p. ej., bacterias), destacamos que durante el metabolismo celular ocurren en el interior de las células diversas series de reacciones químicas (catalizadas por enzimas específicas) que transforman el nutriente. Como existen factores, como la temperatura y/o el pH, que afectan a las enzimas y su especificidad, es natural suponer que se crea una fuente de aleatoriedad en la acción enzimática, ya que está relacionada con los encuentros enzima-producto.

Dado que en el modelo la determinación de los instantes de vaciado-llenado depende del valor de la variable aleatoria de estado (microorganismo-sustrato), el objetivo principal y los resultados del artículo están asociados a la posibilidad de que el biorreactor desarrolle efectivamente, ocupando un tiempo finito, la secuenciación del decaimiento de la concentración del sustrato y su reposición (vaciado-llenado).

El artículo se encuentra estructurado para facilitar diferentes niveles de lectura. Para una evaluación expedita del proceso de modelado y sus propiedades dinámicas, basta con consultar la Sección 2 (donde se presenta el marco teórico-analítico) y la Sección 3 (que sintetiza los principales hallazgos sobre el comportamiento del sistema). Por otro lado, quienes requieran profundizar en los fundamentos matemáticos de los resultados expuestos, encontrarán en la Sección 4 las demostra-

ciones de cada teorema y proposición. La Sección 5 incluye algunas conclusiones y observaciones del trabajo y los aspectos técnicos y herramientas matemáticas auxiliares requeridas para replicar el análisis se han compilado en el apéndice.

2. El modelo

Como mínimo, un modelo de biorreactor considera una única especie de microorganismo que consume un único tipo de sustrato, este es nuestro caso. Denotaremos por $x(\cdot)$ y $s(\cdot)$, las funciones que representan respectivamente medidas (no negativas) de la abundancia de microorganismo y sustrato a lo largo del tiempo. En la literatura técnica de base biológica existen diversos modelos matemáticos que explican, en términos cuantitativos, el proceso metabólico en un biorreactor, es decir, relacionan cuantitativamente estas variables. Los modelos diferenciales temporales continuos, que se limitan a representar el crecimiento poblacional a partir de una biomasa inicial x_0 como efecto del consumo gradual de un único aporte de sustrato s_0 , pueden resumirse en la siguiente ecuación diferencial:

$$\begin{cases} s'(t) &= -\frac{1}{\gamma}\mu[s(t)]x(t), \\ x'(t) &= \mu[s(t)]x(t), \quad s(0) = s_0, x(0) = x_0, \end{cases} \quad (2.1)$$

donde la función $\mu[\cdot]$ representa la tasa de crecimiento en función del sustrato disponible y la constante γ es el factor de conversión del sustrato en biomasa por unidad de tiempo.

El sustrato presente en el bioreactor se mide como masa por unidad de volumen. La biomasa de microorganismos se mide según su tipo y modelo concreto a utilizar. La unidad utilizada no afecta el modelo, lo que es inmediato de la forma de la ecuación (2.1).

2.1. Función de conversión de nutrientes en biomasa

La literatura muestra varias formas específicas para la función $\mu[\cdot]$ dependiendo de los atributos geométricos de su gráfico que desee incorporar, ver ver Rene & Sveto [2]. La forma que se considera más estándar es $\mu[s] = \mu^*s/(\kappa + s)$, del tipo Monod [15], que tiene una forma creciente y cóncava que se aproxima a un valor máximo μ^* para valores altos del sustrato y que, para $s = \kappa$ toma el valor medio de este máximo.

Existen otras posibilidades, pero éstas se definen a tres parámetros. Tenemos la de Haldane [8] y la de Andrews [3], definidas respectivamente.

$$\mu_h[s] = \mu_m[s] \frac{1}{1 + s/\kappa_i} \quad \text{y} \quad \mu_a[s] = \mu_m[s] \frac{1}{1 + \mu_m[s]s/\kappa_i},$$

que son equivalentes por transformación de parámetros. Su forma gráfica cuando s crece es cóncava, unimodal y luego decae asintóticamente a cero. Con una forma completamente similar, pero no racional, es $\mu_{asn}[s] = \mu_m[s] e^{-s/\kappa_i}$, usada en Aiba, Shode & Nogatani [1].

Con cuatro parámetros, tenemos la forma introducida por Webb [19], cuya forma es una alteración de $\mu_a[\cdot]$, en efecto, $\mu_w[s] = \mu_a[s](1 + \beta s/\kappa_i)$. Esta función en su forma es como $\mu_a[\cdot]$, pero con decaimiento asintótico al valor β .

Una muy singular, ya que tiene un dominio $[0, s_M]$, pues la concentración es Han & Levenspiel [9], dado por $\mu_{hl}[s] = \mu_m[s](1 - s/s_M)$, que es cero en los extremos.

En Shukor & Shukor [16] es posible encontrar una lista de otras formas de la función de conversión de nutrientes en nueva biomasa. Nombres como Teissier [7], Yano & Koga [20], Han & Levenspiel generalizados [9], Luong [13] y Hinshelwood [10], se mencionan asociados con funciones $\mu[\cdot]$.

Todas las funciones de conversión de nutrientes-biomasa presentes en este trabajo, comparten la propiedad de ser funciones continuas y pasar por el origen. Con el fin de cubrir un amplio espectro de posibilidades se consideran solo estas hipótesis mínimas sobre la función conversión, es decir; $\mu : [0, \infty) \rightarrow [0, \infty)$ es una función continua tal que $\mu(0) = 0$.

2.2. Ecuación de llenado y vaciado del biorreactor

La dinámica del proceso se desarrolla en un biorreactor que contiene una disolución acuosa en la que hay un sustrato a una concentración inicial igual a $s_{\oplus}$ (concentración máxima) y una población de microorganismos, al principio de tamaño x_0 , que metabolizan dicho sustrato. El proceso se interrumpe cuando la concentración de sustrato, decreciente por consumo, alcanza un nivel predeterminado que denotamos por $s_{\ominus}$ (concentración mínima, $s_{\ominus} < s_{\oplus}$), es decir, en un instante $t > 0$ tal que $s(t) = s_{\ominus}$. En este instante t , se extrae una fracción p del volumen de la disolución y se rellena con una nueva disolución con una concentración de sustrato igual a la inicial, es decir $s_{\oplus}$. Al mezclar instantáneamente con la parte residual que queda en el biorreactor, se genera una nueva concentración $q s(t) + p s_{\oplus}$.

Nótese que con este vaciado el número de microorganismos se redujo a $q x(t)$, $q = 1 - p$ y en el proceso de llenado inmediato no cambia esta cantidad. Es esta población la que reiniciará el siguiente ciclo del proceso metabólico.

En Córdova-Lepe *et al.* [5], se propone un modelo que utiliza un sistema diferencial impulsivo que representa, como variable de estado continua, la parte metabólica y los procesos de vaciado-llenado del biorreactor como pulsos que interrumpen esa continuidad. Este modelo es el siguiente

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{s}(t) = -\frac{1}{\gamma}\mu[s(t)]x(t) \\ \dot{x}(t) = \mu[s(t)]x(t) \end{array} \right\}, \quad s(t) \neq s_{\ominus}, \quad (2.2)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} s(t^+) = q s(t) + p s_{\oplus} \\ x(t^+) = q x(t) \end{array} \right\}, \quad s(t) = s_{\ominus},$$

con $s(0) = s_{\oplus}$ and $x(0) = x_0 > 0$.

2.3. El modelo de perturbación estocástica

La función metabolizadora puede verse afectada por perturbaciones de variado origen, como las inevitables variaciones de temperatura y las vibraciones propias del funcionamiento del biorreactor. En estas circunstancias, la opción de considerar una perturbación normalizada se presenta como la más natural, es decir $\tilde{\mu}(s) = \mu(s) + \sigma W(t)$, donde $W(t)$ es un Ruido Blanco y σ es una constante positiva que modula la intensidad del ruido.

Esta opción, siendo la más natural presenta el inconveniente que para valores cercanos a cero de μ o de ruido muy intenso $\tilde{\mu}$ podría, eventualmente, tomar valores negativos lo que equivale a la introducción de sustrato en el biorreactor, lo que no tiene sentido en el contexto del problema presentado. Este inconveniente, es propio de la modelación por ruido blanco, el cual puede tomar cualquier valor real. En la práctica, esta limitación no afecta el modelamiento para valores pequeños de σ y si existe un valor mínimo, estrictamente positivo, para μ . Estas condiciones son fijadas con precisión en la ecuación (3.1).

Así, sustituyendo $\tilde{\mu}(s)$ en la ecuación (2.1), integrando (en el intervalo $[0, t]$) y utilizando las letras mayúsculas para diferenciar el enfoque estocástico, obtenemos:

$$\left\{ \begin{array}{l} S(t) = S_{\oplus} - \frac{1}{\gamma} \int_0^t \mu[S(u)]X(u)du - \frac{\sigma}{\gamma} \int_0^t X(u)W(u)du \\ X(t) = X_0 + \int_0^t \mu(S(u))X(u)du + \sigma \int_0^t X(u)W(u)du. \end{array} \right. \quad (2.3)$$

Ahora bien, teniendo en cuenta que, heurísticamente $dB(t) = W(t)dt$, la propuesta de modelo estocástico impulsivo, escrito en su forma diferencial, queda:

$$\left\{ \begin{array}{l} dS = -\frac{1}{\gamma} \{ \mu[S]dt + \sigma dB(t) \} X \\ dX = \{ \mu[S]dt + \sigma dB(t) \} X \\ S(t^+) = qS(t) + pS_{\oplus} \\ X(t^+) = qX(t) \end{array} \right\}, \quad S(t) \neq S_{\ominus}, \quad (2.4)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} S(t^+) = qS(t) + pS_{\oplus} \\ X(t^+) = qX(t) \end{array} \right\}, \quad S(t) = S_{\ominus},$$

con $S(0) = S_{\oplus}$ and $X(0) = X_0 > 0$.

3. Declaración de los resultados principales

Es posible decir que para el sistema dado en (2.4), bajo la hipótesis de un ruido de amplitud no demasiado grande, como para aniquilar la dinámica, es decir

$$\alpha := \min_{Z \in \mathcal{J}} \{ \mu[Z] \} > \sigma^2/2, \quad \text{con } \mathcal{J} := [S_{\ominus}, S_{\oplus}], \quad (3.1)$$

Se cumplen las siguientes proposiciones:

- T₁ Existencia y unicidad:** El proceso tiene solución única en sentido estocástico y estas existen en todo el tiempo futuro. Además, este proceso limita a los tiempos de vaciado-llenado, definido por una ley determinista y unidimensional para la dinámica
- T₂ Finitud de tiempos de espera:** La secuencia definida por los tiempos de espera entre vaciados y llenados consecutivos, es una variable estocástica de esperanza finita.
- T₃ Cota para los tiempos de espera:** El período de espera entre la n -ésima y la $(n+1)$ -ésima acción de vaciado-llenado tiene una esperanza en $[\kappa_n(\beta), \kappa_n(\alpha)]$, donde

$$\kappa_n(\nu) = \frac{1}{\nu - \sigma^2/2} \ln \left\{ 1 + \frac{\gamma \Delta S_{\ominus}^{\oplus}}{q^n X_0 + q \gamma \Delta S_{\ominus}^{\oplus}} \right\}, \quad (3.2)$$

con $\Delta S_{\ominus}^{\oplus} = S_{\oplus} - S_{\ominus}$ y $\beta = \max_{Z \in \mathcal{J}} \{ \mu[Z] \}$.

- T₄ Comportamiento asintótico:** Los tiempos de espera de los procesos de vaciado-llenado se estabilizan como una variable aleatoria cuya esperanza se encuentra en el intervalo $[\kappa_{\infty}(\beta), \kappa_{\infty}(\alpha)]$, donde $\kappa_{\infty}(\nu) = \ln(1 + 1/q)/[\nu - \sigma^2/2]$, con $\nu \in \{\alpha, \beta\}$.
- T₅ Estabilidad:** Las desviaciones ΔX_0 y $\Delta S_{\oplus}$ en términos de los organismos iniciales y del sustrato de entrada respectivamente, implican una variación en la abundancia del microorganismo, después del momento de n -ésimo vaciado-llenado $q^n \Delta X_0 + q \gamma \Delta S_{\oplus}$. A largo plazo, este límite se estabiliza en $q \gamma \Delta S_{\oplus}$, de modo que a medida que transcurre el tiempo no habrá

diferencia entre las abundancias poblacionales si no hay diferencia en las concentraciones iniciales del sustrato de entrada

En el caso Monod para μ , debido a que es una función creciente, se tiene que $\alpha = \mu_m[S_\ominus]$ y $\beta = \mu_m[S_\oplus]$.

En casos unimodales, como μ_h , μ_a o μ_{asn} , se tiene un máximo en algún valor de $S = S^*$. De modo que, si $S^* \in \mathcal{J}$, entonces $\alpha = \mu[S_\ominus]$ y $\beta = \mu[S^*]$, pero en caso de $S^* \notin \mathcal{J}$, el valor de α y β son valores de μ en los bordes de $\mathcal{J}$, según el tipo de monotonía μ en $\mathcal{J}$.

Nótese que lo observado en este apartado, en principio, no implica que la espera de un siguiente momento de vaciado-llenado sea acotada, es decir de probabilidad positiva para tiempos de espera arbitrariamente grandes, pero su probabilidad debe tender a cero al crecer el tiempo de espera.

4. Demostración de los resultados principales

4.1. Demostración de T_1

Como se dijo, cuando el nivel de sustrato en el biorreactor disminuye hasta alcanzar el nivel $S_\ominus$, se lleva acabo el proceso de *emptying-filling*. Nótese que a partir del tiempo cero, los momentos de intersección con la condición $S(t) = S_\ominus$, los llamados tiempos de impulso, forman una secuencia creciente de instantes que denotaremos por $\{\tau_n\}_{n \in \mathbb{N}}$. De modo que el proceso determinado por (2.4) induce una dinámica discreta bidimensional $\{(X_n, S_n)\}_{n \in \mathbb{N}}$ definida por $X_n = X(\tau_n^+)$ y $S_n = S(\tau_n^+)$.

De hecho, a partir de la ecuación (2.3), tomando la suma $X(\cdot) + \gamma S(\cdot)$, es posible obtener la siguiente relación lineal entre S y X :

$$X(t) - X_n = \gamma(S_n - S(t)), \quad t \in]\tau_n, \tau_{n+1}], \quad n \geq 0, \quad (4.1)$$

donde se considera $\tau_0 = 0$, $S_0 = S_\oplus$.

Dado que $S_n = S(\tau_n^+)$, considerando la tercera ecuación del sistema (2.4), se tiene que $S_n = qS(\tau_n) + pS_\oplus$, de modo que

$$S_n = qS_\ominus + pS_\oplus, \quad \text{para todo } n \geq 1. \quad (4.2)$$

Por tanto, S_n es siempre el promedio ponderado entre el valor de concentración de entrada $S_\oplus$ y la tolerancia reducida (valor de salida) $S_\ominus$, ambos parámetros fijos.

Así también se tiene que $X_n = X(\tau_n^+) = qX(\tau_n)$. Por lo tanto, por (4.1) se obtiene $X_{n+1} =$

$q\{X_n + \gamma(S_n - S(\tau_{n+1}))\}$. Luego por (4.2) se sigue la recurrencia escalar lineal:

$$X_{n+1} = qX_n + \gamma p q \Delta S_{\ominus}^{\oplus}, \quad \text{para todo } n \geq 0. \quad (4.3)$$

Teorema 4.1. *Una solución $(X(\cdot), S(\cdot))$ de (2.4) es tal que $\{X(\tau_n^+)\}_{n \in \mathbb{N}}$, satisface (4.4). Entonces se tiene*

$$X(\tau_n^+) = q^n X_0 + \gamma q \Delta S_{\ominus}^{\oplus} (1 - q^n), \quad \text{para todo } n \geq 1. \quad (4.4)$$

Por lo tanto

$$X(\tau_n^+) \rightarrow \gamma q \Delta S_{\ominus}^{\oplus}, \quad \text{cuando } n \rightarrow \infty. \quad (4.5)$$

Demostración. Se obtiene por sustitución directa de (4.4) sobre sí misma, para luego plantear la conjetura de la solución general y demostrar por inducción. $\square$

Observación: Puede resultar sorprendente que el resultado asintótico (4.5) del teorema anterior sea independiente de la función $\mu[\cdot]$ y del factor estocástico σ del modelo. Sin embargo, como se verá más adelante, la función $\mu[\cdot]$ influye en la determinación de los tiempos de impulso $\{\tau_n\}_{n \in \mathbb{N}}$, donde tiene lugar el proceso de vaciado-llenado.

4.2. Demostración de T_2

En la sección anterior, mostramos la dinámica de los puntos iniciales de los procesos de vaciado-llenado del biorreactor, pero esta dinámica presupone que los microorganismos metabolizadores son capaces de llevar la concentración de sustrato desde el estado $S(\tau_n^+) = qS_{\ominus} + pS_{\oplus}$ al estado $S(\tau_{n+1}) = S_{\ominus}$ en un tiempo finito (lo que en términos deterministas sería $\Delta\tau_n := \tau_{n+1} - \tau_n < \infty$) y para todos los valores de n . Por lo tanto, ahora el objetivo principal será (a) demostrar la existencia y unicidad del proceso estocástico (microorganismo-sustrato (2.4)), entre tiempos consecutivos de vaciado-llenado del biorreactor y (b) la finitud de la expectativa de los tiempos de espera de estos procesos (esto es $\mathbb{E}[\Delta\tau_n] < \infty$).

Nótese que la relación (4.1) dada por (2.4), para $t \in [0, \delta]$, $\delta > 0$ suficientemente pequeño, el sistema se puede desacoplar y reducir a la ecuación estocástica unidimensional:

$$dX(t) = \mu[S_{\oplus} - \{X(t) - X_0\}/\gamma] X(t)dt + \sigma X(t)dB(t), \quad X(0) = X_0. \quad (4.6)$$

Nótese que la ecuación (4.6) tiene la forma dada por (5.3), pero con función $f[\cdot]$ definida por:

$$f[u] = \mu[S_{\oplus} - \{u - X_0\}/\gamma] u, \quad u \geq 0, \quad (4.7)$$

una función continua, ya que es producto y composición de funciones continuas.

Además, dado que $f[u]/u = \mu[S]$ y $S \in \mathcal{J} := [S_{\ominus}, S_{\oplus}]$, al elegir

$$\alpha = \min_{Z \in \mathcal{J}} \{\mu[Z]\} \quad \text{y} \quad \beta = \max_{Z \in \mathcal{J}} \{\mu[Z]\}, \quad (4.8)$$

la función $f[\cdot]$ satisface la relación (5.4) con $L = \infty$.

En la Sección 2.1, se consideraron varias posibilidades (tomadas de la literatura biológica) para la función $\mu[\cdot]$, donde todas ellas cumplen con ser funciones positivas, diferenciables y nulas en cero.

Lema 4.2. *Consideremos el proceso definido por (4.6) y la condición $\alpha > \sigma^2/2$. Entonces, se tiene que el tiempo de parada definido por*

$$\tau_1 = \inf\{t > 0 \mid X(t) \geq X_0 + \gamma \Delta S_{\ominus}^{\oplus}\}, \quad (4.9)$$

que representa el primer tiempo de vaciado-llenado del biorreactor, es una variable aleatoria de esperanza finita.

Demostración. Según lo planteado para la función $\mu[\cdot]$, se tiene que $f[\cdot]$ definida por (4.7) cumple con las hipótesis de la Proposición 5.3. Por lo tanto, se concluye la demostración. $\square$

Con el Lema 4.2, acabamos de concluir que el tiempo de espera hasta el primer vaciado-llenado tiene expectativa finita. Ahora, necesitamos analizar la existencia de sucesivos tiempos de espera para el proceso de vaciado-llenado del biorreactor.

Recordar que $\{(X_n, S_n)\}_{n \in \mathbb{N}}$ está dado por

$$X_n = q^n X_0 + q\gamma \Delta S_{\ominus}^{\oplus}(1 - q^n) \quad \text{y} \quad S_n = qS_{\ominus} + pS_{\oplus}.$$

Procediendo por inducción, supongamos que existe un tiempo de parada n -ésimo. Por lo tanto, el problema de Cauchy estocástico después del n -ésimo tiempo de vaciado-llenado es:

$$dX(t) = \mu[S_n - \{X(t) - X_n\}/\gamma] X(t)dt + \sigma X(t)dB(t), \quad t > \tau_n. \quad (4.10)$$

Entonces, al cambiar la variable de tiempo $\tau = t - \tau_n$ con $t \geq \tau_n$, transformará la ecuación (4.10) en

$$dY(\tau) = \mu[S_0 - \{Y(\tau) - X_0\}/\gamma] Y(\tau)d\tau + \sigma Y(\tau)d\tilde{B}(\tau), \quad (4.11)$$

con $Y(0^+) = q^n X_0 + q\gamma(X_0 - \bar{X})$ y donde $\tilde{B}(\tau)$ es un movimiento Browniano estándar $\tilde{B}(\tau) := B(\tau + \tau_n) - B(\tau_n)$.

Teorema 4.3. *Considérese el proceso definido por (4.11). Luego, la secuencia definida por los tiempos de espera entre instantes consecutivos de vaciado-llenado, dada por $\Delta\tau_n := \tau_n - \tau_{n-1}$, con $\{\tau_n\}$ definidos recursivamente por*

$$\tau_{n+1} = \inf\{t > \tau_n \mid X(t) \geq qX(\tau_n) + \gamma p \Delta S_{\ominus}^{\oplus}\}, \quad n \geq 1,$$

es una variable estocástica de esperanza finita.

Demostración. Es análoga a la realizada en el Lema (4.2), siguiendo un argumento recursivo. $\square$

4.3. Demostración de T_3

Teorema 4.4. *Considérese el proceso definido por (4.11). Entonces,*

$$\frac{\kappa_n}{\beta - \frac{\sigma^2}{2}} \leq \mathbb{E}[\Delta\tau_n] \leq \frac{\kappa_n}{\alpha - \frac{\sigma^2}{2}}. \quad (4.12)$$

Demostración. Usando el Teorema 4.3 y (5.7), podemos establecer el siguiente control sobre los tiempos de espera

$$\frac{\ln(X(\tau_{n+1})/X(\tau_n^+))}{\beta - \frac{\sigma^2}{2}} \leq \mathbb{E}[\Delta\tau_n] \leq \frac{\ln(X(\tau_{n+1})/X(\tau_n^+))}{\alpha - \frac{\sigma^2}{2}}. \quad (4.13)$$

Dado que $X(\tau_{n+1}) = X(\tau_n^+) + \gamma \Delta S_{\ominus}^{\oplus}$ y $X(\tau_n^+) = q^n X_0 + q\gamma \Delta S_{\ominus}^{\oplus}(1 - q^n)$, entonces definiendo $\kappa_n = \ln(X(\tau_{n+1})/X(\tau_n^+))$, se tiene

$$\kappa_n = \ln\left(1 + \frac{\gamma \Delta S_{\ominus}^{\oplus}}{q^n X_0 + q\gamma \Delta S_{\ominus}^{\oplus}(1 - q^n)}\right) =: \kappa_n. \quad (4.14)$$

con lo que se obtiene directamente (4.12). $\square$

4.4. Demostración de T_4

Teorema 4.5. *Los tiempos de espera de los procesos de vaciado-llenado se estabilizan como una variable aleatoria cuyo valor esperado se encuentra en el intervalo $[\Lambda(\alpha), \Lambda(\beta)]$, con $\Lambda(\nu) = \ln(1 + 1/q)/[\nu - \sigma^2/2]$.*

Demostración. Considerando la fórmula (4.12), se tiene que el límite de $\mathbb{E}[\Delta\tau_n]$, cuando $n \rightarrow \infty$, depende de la sucesión $\{\kappa_n\}$ dada por (4.14). De donde es claro que $\kappa_n \rightarrow \ln(1 + 1/q)$ cuando $n \rightarrow \infty$, concluyendo la demostración. $\square$

4.5. Demostración de T_5

Una cuestión que siempre es interesante en el estudio de la dinámica es el comportamiento asintótico. Sobre esto se tiene que:

Teorema 4.6. *La evolución de los valores iniciales representa una dinámica estable.*

Demostración. Sea $(X_0, S_\oplus)$ y $(\tilde{X}_0, \tilde{S}_\oplus)$ dos valores iniciales para la abundancia inicial de microorganismos y la cantidad de nutrientes respectivamente. Entonces, $\mathcal{V}_n := (X_n, S_n)$ y $\tilde{\mathcal{V}}_n := (\tilde{X}_n, \tilde{S}_n)$, $n \geq 0$, representan las respectivas dinámicas discretas, tenemos según la ecuación (4.1) que:

$$\|\mathcal{V}_n - \tilde{\mathcal{V}}_n\| = \|(q^n(X_0 - \tilde{X}_0) + q\gamma(S_\oplus - \tilde{S}_\oplus), 0)\| \leq \max\{q^n, q\gamma\} \|\mathcal{V}_0 - \tilde{\mathcal{V}}_0\|. \quad (4.15)$$

Por lo tanto, las dos dinámicas son tan cercanas como sus puntos iniciales. $\square$

Lema 4.7. *La dinámica de los valores de (X_n, S_n) , es decir, inmediatamente después de los tiempos de vaciado-llenado, tiende a un par (X_∞, S_∞) que depende exclusivamente de los valores de la concentración inicial y final de sustrato y, además, de la fracción de volumen extraído.*

Demostración. Según las ecuaciones (4.2) y (4.4), se tiene $\lim_{n \rightarrow \infty} (X_n, S_n) = (q\gamma\Delta S_\oplus^\oplus, pS_\oplus + qS_\oplus)$. Este es un par independiente de los valores iniciales de concentración de microorganismos, pero dependiente del valor inicial y final de los valores de concentración inicial y final de sustrato y de la fracción de volumen extraído. $\square$

5. Observaciones finales

Proceso solución: Hasta ahora se ha usado una construcción por intervalos, desde τ_n a τ_{n+1} , entonces si denominamos $X^{(n)}(t)$ a la solución de la ecuación (4.10) para $t \in]\tau_n, \tau_{n+1}]$, el proceso

$$X(t) := \sum_{n=1}^{\infty} X^{(n)}(t) \mathbf{1}_{]\tau_{n-1}, \tau_n]} \quad (5.1)$$

es solución de la ecuación (4.10) para todo n y además cumple que la condición del proceso de vaciado-llenado. Además, $S^{(n)}(t) = S_n - \frac{1}{\gamma} (X^{(n)}(t) - X_n)$ soluciona la evolución del sustrato en el intervalo de tiempo estocástico $]\tau_n, \tau_{n+1}]$. Por lo tanto el proceso bidimensional

$$(X(t), S(t)) = \sum_{n=1}^{\infty} (X^{(n)}(t), S^{(n)}(t)) \mathbf{1}_{]\tau_{n-1}, \tau_n]} \quad (5.2)$$

es una solución global de la ecuación (2.3).

El Teorema 4.5 muestra que si la fracción de volumen que se extrae del biorreactor es muy grande (p cercano a 1), entonces la cantidad de microorganismos que quedan en el biorreactor será muy pequeña (q cercano a 0), lo que implica un valor de K_n muy grande, lo que significa un largo tiempo de espera para el metabolizado.

El tiempo de espera asintótico obtenido en el Teorema 4.5 da la impresión que es independiente del modelo en particular que se esté utilizando, pero no es cierto debido a que los valores de α y β dependen de la función μ de crecimiento de microorganismos.

Apéndice: Antecedentes matemáticos

En esta sección se expondrán dos resultados matemáticos necesarios para la demostraciones de los resultados principales.

Dada una función continua $f : [0, \infty) \rightarrow [0, \infty)$ y un número positivo σ , consideremos la ecuación diferencial estocástica unidimensional

$$dU(t) = f[U(t)]dt + \sigma U(t)dB(t), \quad U(0) = X_0, \quad (5.3)$$

con el gráfico de $f[\cdot]$ encerrado por un cono, esto significa que, existen constantes positivas α , β y L que satisfacen

$$\alpha u \leq f[u] \leq \beta u, \quad \text{para todo } u \in [0, L]. \quad (5.4)$$

Proposición 5.1. *Dada la ecuación (5.3) bajo (5.4), entonces*

- (a) *Existe una única solución del proceso $U(\cdot)$ definido en el intervalo temporal $[0, \tau^*]$, con tiempo de parada:*

$$\tau^* := \inf \left\{ t > 0; U(t) \geq L \right\}. \quad (5.5)$$

- (b) *La solución $U(\cdot)$ del proceso estocástico satisface*

$$U_\alpha(t) := X_0 e^{(\alpha - \frac{\sigma^2}{2})t + \sigma B_t} \leq U(t) \leq U_\beta(t) := X_0 e^{(\beta - \frac{\sigma^2}{2})t + \sigma B_t}, \quad (5.6)$$

para cada $t \in [0, \tau^*]$.

Demostración. Para cada $\nu \in \{\alpha, \beta\}$, se consideran las funciones $f_\nu[u] = \nu u + \mathbf{1}_{\{0\}}(\nu)f[u]$, $u \in [0, L]$, y el sistema $dU(t) = f_\nu[U(t)]dt + \sigma U(t)dB_t$. Si $U_\nu(\cdot)$ es solución, tal que $U_\nu(0) = X_0$, con $X_0 \in [0, L]$, entonces por (5.4) y una simple comparación de las soluciones del sistema, se tiene $U_\alpha(\cdot) \leq U_0(\cdot) \leq U_\beta(\cdot)$ en el intervalo $[0, \tau^*]$, con $\tau = \inf\{t > 0; 0 \leq U(t) \leq L\}$. Nótese que como un movimiento Browniano geométrico tiene una solución explícita, es claro que $U_\nu(t) = X_0 e^{(\nu - \frac{\sigma^2}{2})t + \sigma B_t}$, para $\nu \in \{\alpha, \beta\}$. De (5.6) sigue el resultado. $\square$

Observación 5.2. *La desigualdad (5.6) implica la positividad de las soluciones. Más aún, si $\beta < \sigma^2/2$ y $L = \infty$, se tiene que $0 < U(t) \leq U_\beta(t)$ y $U_\beta(t) \rightarrow 0$ cuando $t \rightarrow \infty$.*

Proposición 5.3. *Consideremos la ecuación (5.3) bajo las condiciones (5.4) y $\alpha > \sigma^2/2$, entonces la variable aleatoria $\tau = \inf\{t > 0, U(t) \geq L\}$ tiene una esperanza acotada tal que*

$$\mathbb{E}(\tau_\beta) \leq \mathbb{E}(\tau) \leq \mathbb{E}(\tau_\alpha), \quad \text{donde} \quad \mathbb{E}(\tau_\nu) = \frac{\ln(L/X_0)}{\nu - (\sigma^2/2)}, \quad (5.7)$$

donde $\nu \in \{\alpha, \beta\}$.

Demostración. Por la proposición anterior se tiene que $U_\alpha(t) \leq X(t)$, $\forall t \geq 0$, luego $\tau \leq \tau_\alpha$, donde $\tau = \inf\{t > 0; U(t) = L\}$ y $\tau_\alpha = \inf\{t > 0; X^\alpha(t) = L\}$. Ahora, de la ecuación $U_\alpha(t) = L$ se obtiene que $(\alpha - (\sigma^2/2))t + B_t = \ln(L/X_0)$. De donde se sigue que $\mathbb{E}(\tau_\alpha)$ en el lado derecho de (5.7). Por hipótesis $X_0 < L$ y $\alpha > \sigma^2/2$, de modo que $0 < \mathbb{E}(\tau_\alpha) < \infty$, concluyendo el teorema. $\square$

Referencias

- [1] S. Aiba, M. Shoda, y M. Nagatani, “Kinetics of product inhibition in alcohol fermentation,” *Biotechnology and bioengineering*, vol. 10, no. 6, pp. 845–864, 1968.
- [2] R. Alt y S. Markov, “Theoretical and computational studies of some bioreactor models,” *Comput. Math. Appl.*, vol. 64, no. 3, pp. 350–360, 2012, doi: 10.1016/j.camwa.2012.02.046.
- [3] J. F. Andrews, “A mathematical model for the continuous culture of microorganisms utilizing inhibitory substrates,” *Biotechnology and bioengineering*, vol. 10, no. 6, pp. 707–723, 1968.
- [4] P. Collet, S. Martínez, S. Méléard, y J. San Martín, “Stochastic models for a chemostat and long-time behavior,” *Adv. Appl. Probab.*, vol. 45, no. 3, pp. 822–836, 2013, doi: 10.1239/aap/1377868540.
- [5] F. Córdova-Lepe, R. Del Valle, y G. Robledo, “Stability analysis of a self-cycling fermentation model with state-dependent impulse times,” *Math. Methods Appl. Sci.*, vol. 37, no. 10, pp. 1460–1475, 2014, doi: 10.1002/mma.2907.
- [6] K. S. Crump y W.-S. C. O’Young, “Some stochastic features of bacterial constant growth apparatus,” *Bull. Math. Biol.*, vol. 41, pp. 53–66, 1979, doi: 10.1007/BF02547924.
- [7] V. H. Edwards, “The influence of high substrate concentrations on microbial kinetics,” *Biotechnology and bioengineering*, vol. 12, no. 5, pp. 679–712, 1970.
- [8] J. B. S. Haldane, *Enzymes*, ser. Monographs on Biochemistry. London: Longmans, Green and Co., 1930.
- [9] K. Han y O. Levenspiel, “Extended monod kinetics for substrate, product, and cell inhibition,” *Biotechnology and bioengineering*, vol. 32, no. 4, pp. 430–447, 1988.
- [10] C. Hinshelwood, *The Chemical Kinetics of the Bacterial Cell*. Oxford University Press, 1952.
- [11] L. Imhof y S. Walcher, “Exclusion and persistence in deterministic and stochastic chemostat models,” *J. Differ. Equations*, vol. 217, no. 1, pp. 26–53, 2005, doi: 10.1016/j.jde.2005.06.017.
- [12] X. Ji y S. Yuan, “Dynamics of a stochastic functional system for wastewater treatment,” *Abstr. Appl. Anal.*, vol. 2014, p. 18, 2014, Art. ID 831573, doi: 10.1155/2014/831573.
- [13] J. Luong, “Generalization of Monod kinetics for analysis of growth data with substrate inhibition,” *Biotechnology and Bioengineering*, vol. 29, no. 2, pp. 242–248, 1987.
- [14] X. Meng, Q. Gao, y Z. Li, “The effects of delayed growth response on the dynamic behaviors of the Monod type chemostat model with impulsive input nutrient concentration,” *Nonlinear Anal., Real World Appl.*, vol. 11, no. 5, pp. 4476–4486, 2010, doi: 10.1016/j.nonrwa.2010.05.030.

-
- [15] J. Monod, "The growth of bacterial cultures," *Selected Papers in Molecular Biology by Jacques Monod*, vol. 139, p. 606, 2012.
- [16] M. S. Shukor y M. Y. Shukor, "Statistical evaluation of the mathematical modelling on the molybdenum reduction kinetics of a molybdenum-reducing bacterium," *Journal of Environmental Bioremediation and Toxicology*, vol. 2, no. 2, pp. 62–66, 2014.
- [17] X. Song y Z. Zhao, "Extinction and permanence of two-nutrient and one-microorganism chemostat model with pulsed input," *Discrete Dyn. Nat. Soc.*, vol. 2006, no. 5, p. 14, 2006, Art. ID 38310.
- [18] K. Sun, Y. Tian, L. Chen, y A. Kasperski, "Nonlinear modelling of a synchronized chemostat with impulsive state feedback control," *Math. Comput. Modelling*, vol. 52, no. 1-2, pp. 227–240, 2010, doi: 10.1016/j.mcm.2010.02.012.
- [19] J. L. Webb, "Effect of more than one inhibitor," *Enzyme and metabolic inhibitors*, vol. 1, pp. 66–79, 1963.
- [20] T. Yano y S. Koga, "Dynamic behavior of the chemostat subject to substrate inhibition," *Biotechnology and bioengineering*, vol. 11, no. 2, pp. 139–153, 1969.