

## Introducción

El quimiostato es un dispositivo experimental inventado en los años 50 casi simultáneamente por Jacques Monod, por un lado [MON 50], y Aaron Novick y Leo Szilard, por otro [NOV 50]. En su artículo fundacional, Monod presentó tanto las ecuaciones del quimiostato, como el ejemplo de un dispositivo experimental que opera continuamente para controlar el crecimiento microbiano, variando la velocidad de alimentación. Novick y Szilard, por otro lado, propusieron un sistema experimental más simple, siendo una de las dificultades técnicas en ese momento diseñar un sistema capaz de entregar un flujo constante a un reactor de pequeño volumen. Primero denominado “bactogen” por Monod; Novick y Szilard propusieron el nombre de quimiostato, para indicar que el *químico [el entorno] es estático*. Se utiliza para estudiar los microorganismos, y en particular, sus características de crecimiento sobre un sustrato denominado “limitante”, suponiendo que otros recursos esenciales para su desarrollo y reproducción están presentes en exceso en el reactor. Consiste en un recipiente que contiene el volumen de reacción, una entrada para suministrar recursos al sistema y una salida a través de la cual se extraen todos los componentes. Este dispositivo tiene dos características principales: su contenido se supone perfectamente homogéneo, y su volumen se mantiene constante mediante el uso de dispositivos técnicos adecuados que permiten la aplicación continua de idénticos flujos de entrada y salida. Su notoriedad se debe, principalmente, a que permite fijar de forma equilibrada la velocidad de crecimiento de los microorganismos en su interior, gracias a una manipulación de la velocidad de alimentación. Utilizado por primera vez por los microbiólogos para estudiar el crecimiento de una determinada especie de microorganismos (conocido como “cultivo puro”), su uso se diversificó con el tiempo. En la década de 1960, se convirtió en una herramienta estándar para que los microbiólogos estudiaran los vínculos entre el crecimiento y los parámetros ambientales. En las décadas de los 70 y 80, el quimiostato concita el interés de la ecología matemática, aunque perdió el interés de los microbiólogos, quienes centraron su atención en el desarrollo de

enfoques de biología molecular para el monitoreo y la comprensión de los ecosistemas microbianos. Los estudios sobre la competencia de los microorganismos reavivaron el interés de los investigadores por los quimiostatos en la década de los 80, particularmente en el campo de la ecología microbiana. No fue sino hasta la década del 2000 y el advenimiento de la era postgenómica, con la necesidad de un conocimiento detallado y un control de los medios de reacción, que los microbiólogos realmente comenzaron a mostrar un renovado interés en este dispositivo. Hoy en día, se utiliza en campos científicos relacionados con la adquisición de conocimientos fundamentales, como la ecología o la biología evolutiva, así como en conocimientos aplicados, como el tratamiento de agua, la recuperación de energía a partir de biomasa y las biotecnologías en general.

El quimiostato no sólo ha sido objeto de numerosas publicaciones, sino también de varios libros, principalmente en el campo de las matemáticas. Uno puede legítimamente preguntarse qué puede aportar un trabajo adicional sobre un dispositivo que en principio es muy simple. A esta interrogante, ofrecemos las siguientes respuestas.

La principal fuente de incertidumbre al modelar un proceso biológico es la modelización de la tasa de crecimiento de los microorganismos. Para responder a las preocupaciones de los profesionales, es en torno a esta pregunta fundamental desde un punto de vista aplicado que hemos construido este libro. Sabemos muy bien que la expresión analítica de una tasa de crecimiento es sólo una aproximación y que las propiedades del modelo no deberían depender de dicha expresión; por lo tanto, presentaremos modelos generales que abarcan diferentes modelos de crecimiento que luego especificaremos. En particular, estudiaremos la influencia del tipo de función de crecimiento considerada en el resultado de la competencia entre varias especies. Tras una introducción general en el primer capítulo, y adoptando un enfoque cada vez más complejo, el segundo capítulo se centrará en el crecimiento de una sola especie de microorganismos en presencia de un recurso. Las propiedades de este modelo se analizarán para las tres clases de tasas de crecimiento más importantes que se encuentran en la biotecnología, a saber, las limitadas y/o inhibidas por un sustrato y las llamadas dependientes de la densidad, para las cuales la tasa de crecimiento depende no sólo del recurso, sino también de la densidad de los microorganismos presentes. Esta primera situación será complejizada en el capítulo 3, en el cual discutiremos el caso de varias especies que compiten por un único recurso cuando las tasas de crecimiento sólo dependen de los recursos. En particular, enunciaremos el teorema de exclusión competitiva al equilibrio, que puede ser demostrado no sólo en términos de la existencia y la estabilidad local, sino también global de los equilibrios del sistema. El cuarto capítulo tratará específicamente el caso de la coexistencia de varios microorganismos compitiendo

por un recurso cuando las tasas de crecimiento dependen de la densidad. Dado que el estudio de este tipo de modelos es mucho más complejo desde el punto de vista matemático, el uso de herramientas de simulación numérica permitirá ilustrar la diversidad de situaciones encontradas. Finalmente, el quinto y último capítulo abordarán los modelos para considerar la estructuración espacial de los microorganismos en varias clases, presentes tanto en forma planctónica como en flóculos o biopelículas.

Limitaremos nuestra discusión a situaciones en las que sólo se considera un recurso limitante. En una situación real, es obvio que esto es diferente. Sin embargo, el razonamiento necesario para estudiar las situaciones más complejas siempre se basa en las herramientas que presentamos en este volumen. Este libro está escrito para permitir una lectura lineal, siguiendo el orden de los capítulos que lo componen. Sin embargo, dependiendo del grado de detalle deseado, sugerimos que el lector omita algunos pasajes con la posibilidad de volver a ellos más tarde sin perder el hilo de lectura.

Este libro está dedicado principalmente a los alumnos de ingeniería y estudiantes de postgrado que deseen formarse en técnicas de análisis de sistemas dinámicos relacionadas con los sistemas biológicos utilizados en la biotecnología y, en particular, con el quimiostato (sistema homogéneo en funcionamiento continuo). En primer lugar, el objetivo es estudiar propiedades cualitativas de un modelo ya disponible con la intención de formalizar una situación de interés. El comparar el modelo con datos experimentales está fuera del alcance de este libro. Esperamos que los esfuerzos didácticos realizados hagan que este texto sea accesible al mayor número posible de personas, incluyendo a estudiantes de biotecnología, y no sólo a matemáticos. Las técnicas más importantes son descritas con detalle, mientras que los elementos que requieren un poco más de desarrollo o son secundarios, se proponen como ejercicios, cuyos principales elementos para su corrección se añaden al final del libro.

Un apéndice bastante amplio está dedicado a la teoría de ecuaciones diferenciales. No se trata de un curso como tal, sino de un recordatorio de los principales conceptos y resultados a los que nos referimos. El lector con el conocimiento de una clase preparatoria científica o de un título científico debería ser capaz de navegar a través de esta parte. El libro contiene muchas figuras que a menudo será ventajoso ampliar (al leer la versión electrónica).