



Dinámica de un quimiostato periódico con retardo en el crecimiento de los microorganismos

Daniel Sepúlveda*

Universidad Tecnológica Metropolitana, Santiago, Chile

Resumen

Planteamos un modelo para el quimioestado de una especie con ambiente variable en el tiempo y una respuesta de crecimiento con retardo, nuestro modelo generaliza el modelo del quimioestado con retardo en el crecimiento de Ellermeyer [4] al caso no autónomo. En particular consideramos el caso en que la tasa de dilución y la concentración del nutriente son funciones ω -periódicas. Estudiamos la existencia de soluciones ω -periódicas del modelo propuesto utilizando el Teorema de Coincidencia del Grado.

Trabajo realizado en conjunto con:

Pablo Amster¹, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Gonzalo Robledo², Universidad de Chile, Santiago, Chile.



* e-mail: daniel.sepulveda@utem.cl

¹ e-mail: pamster@dm.uba.ar

² e-mail: grobledo@u.uchile.cl

1. Introducción

El quimiostato es un biorreactor continuo con volumen constante V , que permite reproducir las propiedades fundamentales de un ecosistema espacialmente homogéneo de microorganismos donde hay un ingreso continuo de nutrientes del que se alimentan las especies, se pueden encontrar más detalles en [7, 8] y [9]. Si consideramos variaciones temporales en el medio el quimiostato es modelado por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales

$$\begin{cases} \dot{s}(t) = D(t)s^0(t) - D(t)s(t) - \gamma^{-1}\mu(s(t))x(t) & t \geq 0, \\ \dot{x}(t) = x(t) [\mu(s(t)) - D(t)] & t \geq 0, \\ s(0) = s_0 \text{ y } x(0) = x_0, \end{cases} \quad (1)$$

donde las funciones $t \mapsto s(t)$ y $t \mapsto x(t)$ corresponden a la densidad del nutriente y la densidad de la especie de microorganismos en el tiempo t . En instante t , el nutriente es bombeado hacia el recipiente con una tasa $F(t) > 0$ y con una concentración descrita por la función $s_0(t)$. La mezcla de nutriente y masa microbiana sale del biorreactor con idéntica tasa $F(t)$. La tasa de dilución en el instante t es denotada por $D(t) = F(t)/V$, se asumirá que $t \mapsto D(t)$ y $t \mapsto s_0(t)$ son funciones continuas, positivas y ω -periódicas.

La función de crecimiento $\mu : [0, +\infty) \rightarrow [0, +\infty)$ describe la relación entre el consumo del nutriente por los microorganismos y el crecimiento per-cápita de esta, siendo $\gamma > 0$ la constante de rendimiento. Frecuentemente se asume que $\mu(\cdot)$ satisface:

(P1) $\mu(\cdot)$ es C^1 , $\mu'(s) > 0$ para todo $s \geq 0$ y $\mu(0) = 0$.

(P2) $\mu(\cdot)$ es acotada superiormente.

Una familia de funciones $\mu(\cdot)$ que satisface **(P1)**–**(P2)** son aquellas de tipo Monod o Michaelis–Menten

$$\mu(s) = \frac{\mu_{\text{máx}}s}{k_s + s} \text{ con } 0 < \mu_{\text{máx}} \text{ y } k_s > 0, \quad (2)$$

que han sido utilizadas desde los primeros trabajos en biorreactores.

El modelo (1) no considera una respuesta de crecimiento retardado, la que esta documentada en diversos trabajos experimentales [2, 3, 6]. Los cambios en la concentración el medio tiene efecto instantáneo en la tasa de absorción del nutriente de las células, pero para que la variación anterior se traduzca en cambio en la tasa de crecimiento es necesario considerar un desfase, debido al tiempo transcurrido entre la absorción del nutriente y la producción de biomasa por parte de los microorganismos. Algunos modelos que ha considerado una respuesta retardada en el crecimiento de la biomasa en el quimiostato han sido propuestos por: Caperon [2], Thingstad y Langeland [10], Bush and Cook [1] y Ellermeyer [4].

1.1. Nuestro modelo.

Nosotros nos basamos en la estrategia de modelamiento de Ellermeyer [4], asumimos que el retraso entre el consumo de nutriente y el crecimiento de la especie es una constante. Los parámetros del modelo son la tasa de dilución $t \mapsto D(t) > 0$ y la concentración del nutriente que ingresa al medio $t \mapsto s^0(t) > 0$. Se asume que la concentración de nutriente externo a las celulas en el biorreactor en el tiempo t es una función continua $s(t)$. Asumimos también que la función de crecimiento per-cápita de la especie es una función $\mu : [0, +\infty) \rightarrow [0, +\infty)$ conocida y satisfaciendo **(P1)** y **(P2)**, y el tiempo de retardo en la conversión de nutriente es denotado por $\tau > 0$, consideramos que la densidad de biomasa de la especie en el recipiente en el tiempo t es también una función continua $x(t)$. Basado

en lo anterior, y siguiendo a Ellermeyer, la concentración de nutriente acumulado internamente por la especie microbiana en el tiempo t es

$$y(t) = \int_{t-\tau}^t e^{-\int_u^t D(\xi)d\xi} \mu(s(u))x(u)du, \quad (3)$$

Notar que el termino exponencial en la integral anterior se debe a que durante el proceso de acumulación de nutriente por parte de la biomasa, algunas células que lo contienen son expulsadas del biorreactor. Equilibrando entradas con salidas y consumo de nutriente, obtenemos las ecuaciones

$$s(t) = s(0) + \int_0^t D(u)s^0(u)du - \int_0^t D(u)s(u)du - \int_0^t \gamma^{-1}\mu(s(u))x(u)du \quad (4)$$

$$x(t) + y(t) = x(0) + y(0) + \int_0^t \mu(s(u))x(u)du - \int_0^t D(u)[x(u) + y(u)]du. \quad (5)$$

Derivando (3) obtenemos

$$\dot{y}(t) = \mu(s(t))x(t) - e^{-\int_{t-\tau}^t D(\xi)d\xi} \mu(s(t-\tau))x(t-\tau) - D(t)y(t). \quad (6)$$

Se sigue ahora que derivando (4) y (5) obtenemos el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales con retardo (EDR)

$$\begin{cases} \dot{s}(t) &= D(t)s^0(t) - D(t)s(t) - \gamma^{-1}\mu(s(t))x(t) & t \geq 0, \\ \dot{x}(t) &= e^{-d(t)}x(t-\tau)\mu(s(t-\tau)) - D(t)x(t) & t \geq 0, \\ s(\theta) &= \varphi(\theta) \text{ y } x(\theta) = \psi(\theta) & \theta \in [-\tau, 0], \end{cases} \quad (7)$$

donde $d(t) = \int_{t-\tau}^t D(\xi)d\xi$. Notamos que el sistema (7) es la forma natural de extender el modelo de Ellermeyer para el caso no autónomo y que el término $e^{-d(t)}x(t-\tau)\mu(s(t-\tau))$ puede ser interpretado como la biomasa que consumió el sustrato y permaneció en el quimioestado después de τ unidades de tiempo, esto es la cantidad de microorganismos que no fue bombeado fuera del recipiente durante el proceso de acumulación de sustrato.

En este trabajo asumiremos que:

(P3) La tasa de dilución $t \mapsto D(t)$ y el ingreso de nutriente $t \mapsto s^0(t)$ son funciones continuas, positivas y ω -periódicas.

Notar que la periodicidad de $t \mapsto D(t)$ implica que la función $t \mapsto e^{-d(t)}$ es ω -periódica también, por lo que la hipótesis **(P3)** garantiza que el sistema EDR (7) es ω -periódico.

La principal contribución de nuestro trabajo es determinar condiciones suficientes para garantizar la existencia de soluciones ω -periódicas para (7). Usamos el Teorema de Coincidencia del Grado para demostrar nuestro resultado.

2. Preliminares

La existencia de soluciones periódicas para el modelo del quimioestado descrito por el sistema de EDR periódico (7) será probado usando el *Teorema de Coincidencia del Grado*. Para establecer este resultado y relacionarlo con el sistema (7), introduciremos algo de notación y definiciones.

Sean \mathbb{X} e \mathbb{Y} dos espacios de Banach sobre \mathbb{R} y $\Omega \subset \mathbb{X}$ un subconjunto abierto y acotado. Para cada operador compacto $K : \overline{\Omega} \rightarrow \mathbb{X}$ que no tenga puntos fijos en $\partial\Omega$, el grado de Leray–Schauder

(ver detalles en [5]) de la perturbación compacta del operador identidad $F = Id - K$ en 0 sobre Ω está bien definidos y, como es usual, se denota $\deg(F, \Omega, 0)$. Notamos que $\deg(F, \Omega, 0)$ es diferente de cero cada vez que exista $u \in \Omega$, al menos uno, tal que $Fu = 0$.

El operador lineal $L : \text{Dom}(L) \subset \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{Y}$ se dice un *operador de Fredholm de índice cero* si $\dim(\ker(L)) = \text{codim}(\text{Im}(L)) < \infty$ y $\text{Im}(L)$ es cerrado en \mathbb{Y} . Notamos que si L es un operador de Fredholm de índice cero entonces existen proyectores continuos $P : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{X}$ y $Q : \mathbb{Y} \rightarrow \mathbb{Y}$ tales que $\text{Im}(P) = \ker(L)$, $\ker(Q) = \text{Im}(L)$, y $\ker(P) \cap \ker(L) = \{0\}$, se sigue que el operador $L|_{\text{Dom}(L) \cap \ker(P)} : \text{Dom}(L) \cap \ker(P) \rightarrow \text{Im}(L)$ es biyectiva, por lo que tiene un operador inverso K_P .

Sea $N : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{Y}$ continuo, y $\Omega \subset \mathbb{X}$ un conjunto abierto y acotado. N se denomina L -compacto sobre $\bar{\Omega}$ si el conjunto $QN(\Omega)$ es acotado y el operador $K_P(I - Q)N : \Omega \rightarrow \mathbb{X}$ es compacto. Notamos que existe un isomorfismo $J : \text{Im}(Q) \rightarrow \ker(L)$.

Ya enunciadas las definiciones y propiedades anteriores, enunciaremos el Teorema de Coincidencia del Grado:

Proposición 1 (Teorema de Continuación del Grado [5]) *Sea L un operador de Fredholm de índice cero, y sea N un operador L -compacto sobre $\bar{\Omega}$. Asumiendo:*

- a) $Lu \neq \lambda Nu$ para $\lambda \in (0, 1)$ y $u \in \partial\Omega$.
- b) $QNu \neq 0$ para $u \in \partial\Omega \cap \ker(L)$.
- c) $\deg(JQN, \Omega \cap \ker(L), 0) \neq 0$.

Entonces la ecuación $Lu = Nu$ tiene al menos una solución en $\text{Dom}(L) \cap \bar{\Omega}$.

A continuación definiremos espacios de Banach y operadores adecuados para escribir el sistema de EDR (7) como una ecuación abstracta de la forma $LX = NX$. Consideremos el espacio de Banach

$$C_\omega := \{f \in C(\mathbb{R}, \mathbb{R}) : f(t + \omega) = f(t), \text{ para todo } t \in \mathbb{R}\} \quad \text{y}$$

con la norma

$$\|f\| = \sup_{t \in [0, \omega]} |f(t)|.$$

A continuación definimos el operador derivada $L : \text{Dom}(L) \subset C_\omega \times C_\omega \rightarrow C_\omega \times C_\omega$ como sigue

$$LX = X', \quad \text{Dom}(L) = C_\omega^1 \times C_\omega^1 \tag{8}$$

donde

$$C_\omega^1 := \{f \in C^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}) : f \in C_\omega\};$$

y $N : C_\omega \times C_\omega \rightarrow C_\omega \times C_\omega$, el operador de Nemitskii asociado a (7) definido por

$$NX(t) = \begin{pmatrix} D(t)s^0(t) - D(t)s(t) - \gamma\mu(s(t))x(t) \\ e^{-d(t)}\mu(s(t-\tau))x(t-\tau) - D(t)x(t) \end{pmatrix}. \tag{9}$$

Ahora, el sistema (7) puede escribirse como una ecuación abstracta $LX = NX$ sobre $C_\omega^1 \times C_\omega^1 \cap C_\omega \times C_\omega$.

3. Existencia de solución ω -periódica positiva

Notamos que en ausencia de biomasa, es decir, cuando $\phi(\theta) = 0$ para cada $\theta \in [-\tau, 0]$ el sistema (7) se convierte en la ecuación diferencial ordinaria

$$\dot{v}(t) = -D(t)v(t) + D(t)s^0(t). \tag{10}$$

Además, será útil considera la ecuación

$$\dot{v}(t) = -\lambda D(t)v(t) + \lambda D(t)s^0(t) \quad \text{para cada } \lambda \in [0, 1]. \quad (11)$$

A continuación introducimos la siguiente notación, dada una función continua y ω -periódica function $f: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$, consideraremos

$$\langle f \rangle = \frac{1}{\omega} \int_0^\omega f(t) dt, \quad f_{min} = \min_{t \in [0, \omega]} f(t) \quad \text{y} \quad f_{max} = \max_{t \in [0, \omega]} f(t),$$

donde $\langle f \rangle$ es conocido como el promedio de f .

Teorema 1 *Si las soluciones $t \mapsto v_\lambda^*(t)$ verifican la propiedad*

$$e^{-d(t)} \mu(v_\lambda^*(t)) > D(t), \quad \text{para todo } t \in [0, \omega] \quad \text{y para todo } \lambda \in [0, 1] \quad (12)$$

y las funciones $D(\cdot)$ y $s^0(\cdot)$ son tales que

$$\frac{\langle D \rangle}{\langle e^{-d} \rangle} < \mu \left(\frac{\langle Ds^0 \rangle}{\langle D \rangle} \right), \quad (13)$$

entonces existe al menos una solución ω -periódica positiva de (7).

Referencias

- [1] BUSH, A.W.; COOK, A.E. *The effect of time delay and growth rate inhibition in the bacterial treatment of wastewater*, J. Theor. Biol., 63, (1976). 385–395 pp.
- [2] CAPERON, J. *Time lag in population growth response of dsochryris galana to a variable nitrate environment*, Ecology, 50, (1969). 188–192 pp.
- [3] COLLOS, Y. *Time-lag algal growth dynamics: biological constraints on primary production in aquatic environments*, Mar. Ecol. Prog. Ser., 33, (1986). 193–206 pp.
- [4] ELLERMEYER, S.F. *Competition in the Chemostat: Global Asymptotic Behavior of a Model with Delayed Response in Growth*, SIAM J. Appl. Math., 54, (1994). 456–465 pp.
- [5] GAINES, R.E.; MAWHIN, J. *Coincidence Degree and Nonlinear Differential Equations*, Lecture Notes in Mathematics 568, Springer–Verlag, Berlin, (1977).
- [6] HELMSTETTER, C.; COOPER, S.; PIERUCCI, O.; REVELAS, E. *On the Bacterial Life Sequence*, Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol., 33, (1968). 809–822 pp.
- [7] MONOD, J. *La technique de la culture continue; théorie et applications*, Annales Institut Pasteur, 79,(1950). 390–401 pp.
- [8] NOVICK, A.; SLIZARD, L. *Experiments with the chemostat on spontaneous mutation of bacteria*, Proceedings of the National Academy of Science, 36,(1950). 708–719 pp.
- [9] SMITH, H.L.; WALTMAN, P. *The Theory of the Chemostat*, Cambridge University Press, Cambridge, (1995).
- [10] THINGSTAD, T.F.; LANGELAND, T.I. *Dynamics of chemostat culture: The effect of a delay in cell response*, J. Theor. Biol. 48 (1974). 149–159 pp.