

ARTÍCULOS

Modelación matemática en el diseño de bioprocesos sostenibles

Mathematical modeling in the design of sustainable bioprocesses

Ana Guadalupe Hernández Acevedo

ORCID: 0009-0005-6539-0403, anahdz@tese.edu.mx

Tecnológico de Estudios Superiores de Ecatepec (TESE)

María Aurora Martínez Trujillo

ORCID: 0000-0001-9890-0506, amartinez@tese.edu.mx

Tecnológico de Estudios Superiores de Ecatepec (TESE)

Martín Rogelio Cruz Díaz

ORCID: 0000-0002-4765-1850, cdmrmartin@hotmail.com

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (FES Cuautitlán),

Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

Recepción: 11/02/25. Aceptación: 25/06/25. Publicación: 12/02/26.

RESUMEN

La modelación matemática de bioprocessos es una herramienta que permite estimar parámetros, simular, optimizar, escalar y desarrollar estrategias de control, combinando principios de ingeniería, biotecnología y avances computacionales. El presente trabajo explora las características de los modelos mecanicistas, probabilísticos e híbridos, y destaca sus aplicaciones en la industria biotecnológica. El artículo presenta conceptos esenciales de cada uno de los modelos descritos, además de ejemplos relevantes que ilustran su impacto económico e industrial en la biotecnología. La modelación no sólo impulsa una biomnufactura más eficiente, sino que también contribuye a enfrentar los retos ambientales y económicos actuales.

ABSTRACT

Mathematical modeling of bioprocesses is a tool that allows for parameter estimation, simulation, optimization, scaling, and development of control strategies, combining engineering principles, biotechnology, and computational advances. This study explores the characteristics of mechanistic, probabilistic, and hybrid models and highlights their applications in the biotechnology industry. The article presents essential concepts from each of the described models, along with relevant examples that illustrate their economic and industrial impact on biotechnology. Modeling not only drives more efficiency biomanufacturing but also contributes to addressing current environmental and economic challenges.

PALABRAS CLAVE

bioprocessos, modelo matemático, modelos mecanicistas, modelo probabilístico, modelo híbrido

KEYWORDS

bioprocesses, mathematical model, mechanistic models, probabilistic model, hybrid model

Introducción

Un biopropceso es una forma en que la ingeniería bioquímica aprovecha los organismos vivos, como bacterias, hongos, levaduras, microalgas, células e incluso sus componentes, para transformar materias primas en compuestos que pueden significar un beneficio en la vida diaria. Métodos tradicionales, como la elaboración de pan, cerveza o queso, son ejemplos cotidianos de bioprocessos, ya que la reacción principal de transformación está determinada por la acción de los microorganismos. Estos procesos aplican los principios de la biología y la ingeniería en entornos controlados, como laboratorios o plantas de producción, para resolver problemas o satisfacer necesidades humanas. La ingeniería bioquímica moderna ha permitido perfeccionar y escalar algunas de estas técnicas. Así, en los últimos años, se han desarrollado soluciones innovadoras en áreas como la salud, la industria y la sostenibilidad ambiental.

En términos generales, la ingeniería de bioprocessos es un área de la ingeniería bioquímica que integra el conocimiento de la biotecnología con herramientas propias de la ingeniería química, como el diseño, control y optimización de sistemas, con el objetivo de hacer más eficiente la elaboración de diversos productos a gran escala. Por ejemplo, las bacterias, hongos y levaduras se emplean en la fabricación de medicamentos, alimentos fermentados y biocombustibles, mientras que las microalgas pueden producir suplementos nutricionales. Lo fascinante es cómo estas diminutas formas de vida, combinadas con principios de ingeniería, pueden ofrecer soluciones prácticas con un impacto positivo en la calidad de vida de las personas.

Según datos de Montoya (2021), el mercado mundial de bioproductos se estima en setecientos mil millones de dólares aproximadamente, y uno de los principales mercados es Norteamérica. Asimismo, la Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural (2024) resalta la importancia de desarrollar nuevos negocios sostenibles que aprovechen los residuos agrícolas e incorporen bioprocessos para la producción de bienes innovadores.

El desarrollo de bioprocessos es fundamental para enfrentar retos globales, como la sostenibilidad, de manera innovadora y eficiente. Sin embargo, esta tarea no es sencilla, ya que implica considerar múltiples factores biológicos, químicos y operativos. Analizar todos estos elementos de manera simultánea puede ser una tarea compleja y en ocasiones resultar imposible. En estos casos, las herramientas matemáticas se vuelven indispensables, ya que permiten predecir y entender cómo se comportará el proceso a lo largo del tiempo. Gracias a eso también es posible optimizar el biopropceso, diseñarlo y operarlo.

La modelación matemática permite predecir el comportamiento de un biopropceso sin necesidad de realizar costosos y complejos experimentos. Mediante el uso de herramientas de este tipo y computacionales es posible simular y optimizar sistemas biotecnológicos bajo ciertas consideraciones. Esta práctica no sólo reduce los riesgos y recursos necesarios en la fase experimental, sino que también proporciona una comprensión profunda de los procesos involucrados, lo que facilita su escalado industrial y asegura la calidad del producto final.

El desarrollo de modelos matemáticos permite generar y organizar información, así como establecer estrategias de control del bioprocreso.

Este artículo tiene el objetivo de presentar de forma clara y sencilla los distintos tipos de modelos matemáticos aplicados al diseño de bioprocessos. Está fundamentado en una revisión estructurada de literatura especializada, con el propósito de mostrar el marco teórico que sustenta los modelos matemáticos aplicados en los bioprocessos. A lo largo del texto se presentan y analizan distintos enfoques de modelado —mecanicistas, probabilísticos e híbridos—, lo cual refuerza su importancia para el escalamiento, la optimización y el control de procesos industriales.

Tipos de modelos en bioprocessos

Los modelos de bioprocessos se clasifican de varias formas. Una de ellas es clasificarlos en: mecanísticos, que se basan en representaciones abstractas de un mecanismo a través de un conjunto de ecuaciones, y probabilísticos, que se basan en la probabilidad y el análisis estadístico de datos. Asimismo, se pueden combinar ambas estrategias para generar modelos híbridos. Cada uno tiene aplicaciones específicas y ventajas únicas para enfrentar los retos de la biomanufactura moderna. A continuación se explora cómo estos modelos han transformado el desarrollo de bioprocessos y sus aplicaciones en la industria.

Modelos mecanicistas

Imaginemos que se tiene una receta para hornear un pastel. Se sabe cuánto tiempo debe estar en el horno, a qué temperatura, y las cantidades exactas de harina, azúcar y huevos que deberán usarse para formularlo. Los modelos mecanísticos son como esa receta detallada: utilizan ecuaciones matemáticas para describir paso a paso cómo funciona el bioprocreso. Estos modelos se basan en leyes cinéticas, como la ley de velocidad de reacción, y describen el crecimiento celular y la producción de metabolitos mediante ecuaciones diferenciales fundamentadas en principios físico-químicos (Solle et al., 2017).

Por ejemplo, si se está produciendo ácido láctico en un biorreactor, este tipo de modelo puede predecir cómo el pH, la temperatura o la concentración de nutrientes afectará el crecimiento de los microorganismos y la producción del compuesto deseado. Es como ajustar el horno y los ingredientes para garantizar que el pastel salga perfecto cada vez.

Ahora bien, los enfoques de modelado mecanístico se clasifican en cuatro tipos principales, según dos criterios: la estructura celular y la homogeneidad de la población, como se muestra en la figura 1 (p. 5).

- *Modelos no estructurados y no segregados.* Estos modelos son los más simples. Consideran que todas las células dentro del sistema son iguales —en tamaño, edad y estado metabólico— y no incluyen detalles sobre la estructura interna de las células.

Son ideales para describir procesos con dinámica sencilla, como la fermentación por lotes de una sola especie microbiana (figura 1a, p. 5).

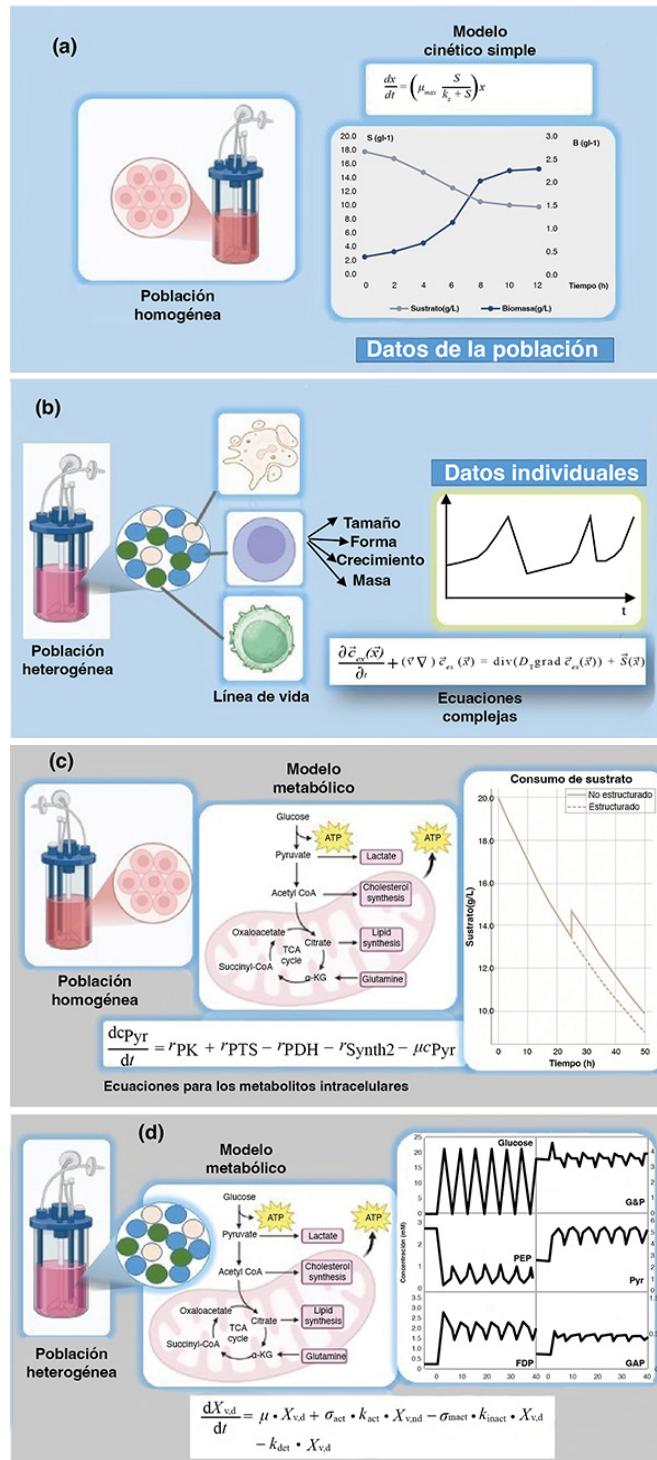
- *Modelos no estructurados y segregados.* Aunque estos modelos tampoco incluyen detalles internos de las células, sí consideran que dentro de una población puede haber diferencias importantes, como variaciones en el tamaño o la edad. Usan funciones matemáticas más complejas para describir estas diferencias y son útiles en sistemas donde estas características tienen un impacto significativo, pero no es necesario modelar el metabolismo intracelular (figura 1b, p. 5).
- *Modelos estructurados y no segregados.* En este enfoque se incorporan detalles sobre la estructura celular, como compartimentos internos o rutas metabólicas; pero asumen que todas las células tienen una forma y tamaño homogéneos. Estos modelos permiten un mayor nivel de detalle sobre los procesos metabólicos y son adecuados para sistemas complejos, como la producción de proteínas recombinantes en biorreactores (figura 1c, p. 5).
- *Modelos estructurados y segregados.* Este es el nivel más complejo de modelado mecanístico. Estos modelos consideran tanto la estructura interna de las células como las diferencias entre ellas, como edad, tamaño o estado metabólico. Este enfoque es ideal para describir poblaciones celulares heterogéneas o sistemas biológicos con múltiples especies, como cultivos mixtos (figura 1d, p. 5).

Diversos trabajos han desarrollado modelos no estructurados y no segregados para describir procesos de producción de metabolitos. Ejemplo de ello son los estudios de Jinescu et al. (2014) y Sharma y Mishra (2014), en los que se proponen modelos para la producción de ácido láctico.

El primero describe que el modelo de elaboración de ácido láctico es una cinética de orden cero, donde el sistema produce este ácido a una tasa constante, sin evidencias de disminución de velocidad por agotamiento de sustrato (lactosa) o inhibición por el propio ácido. A partir de ello se plantean ecuaciones de balance de masa que consideran tanto la transferencia de masa en el sistema como la cinética de producción del ácido. En el segundo se utiliza el modelo de Gompertz modificado, que describe la evolución de la biomasa a partir del logaritmo del cociente entre la población celular en un tiempo dado y la inicial, así como el modelo de Luedeking-Piret para describir la producción de ácido láctico.

En ambos estudios se evaluó el efecto de algunos factores, como el pH y la temperatura, en las tasas de crecimiento microbiano y en la producción de metabolitos. Estos estudios mostraron una buena concordancia con los datos experimentales y simulados, por lo que pueden emplearse para predecir la dinámica de la fermentación láctica en lotes con variables de proceso dentro de los rangos estudiados. Cabe destacar que estos modelos no consideran el metabolismo ni la existencia de subpoblaciones —por ejemplo, células vivas/muertas

Figura 1
Clasificación de los modelos mecanísticos



Fuente: elaboración propia.

o activas/inactivas— como variables dependientes, por lo cual se clasifican como no estructurados y no segregados.

Un enfoque de modelo no estructurado y segregado para la producción de ácido láctico es descrito por Spann et al. (2019). Este modelo permite el monitoreo preciso y en tiempo real del cultivo de *Streptococcus thermophilus*. Emplea la ecuación de Monod modificada con inhibición para describir el crecimiento; un modelo químico que considera la disociación de ácidos y bases débiles en el medio de cultivo, y simulaciones de Monte Carlo, utilizadas para evaluar la incertidumbre en los parámetros del modelo y calcular el riesgo de no alcanzar la producción deseada de biomasa. Con ese modelo se pudieron describir las variaciones en la concentración de sustrato, biomasa y pH en diferentes regiones del biorreactor.

El enfoque del modelamiento realizado fue no estructurado, porque no describe detalles del metabolismo intracelular; pero sí es segregado, dado que se modelan variaciones en la concentración de sustrato, biomasa y pH en diferentes regiones del biorreactor, lo que genera un comportamiento diferenciado en la población de células dependiendo de su localización. En este caso, no todas las células están en las mismas condiciones debido a los gradientes de pH y sustrato, lo que implica segregación en función del ambiente de cultivo.

La elección del tipo de modelo depende del propósito y las necesidades del estudio. Si se necesita rapidez y simplicidad, los modelos no estructurados y no segregados pueden ser suficientes. En cambio, si se busca una representación detallada y precisa del sistema, los modelos estructurados y segregados serán la mejor opción. Sin embargo, éstos son más demandantes en términos de información y capacidad computacional, y a veces los recursos computacionales con los que se cuenta limitan su uso. Un ejemplo de ello es el modelo desarrollado por Oliveira et al. (2021), enfocado en el metabolismo central del carbono de *Escherichia coli*, el cual simula la producción de ácido acrílico (AA) a través de tres rutas heterólogas: glicerol, malonil-CoA y β-alanina. Utilizando el software copasi, se evaluó el rendimiento de cada ruta con glucosa o glicerol como fuente de carbono.

En cualquiera de los casos, los modelos mecanísticos son herramientas valiosas para comprender y optimizar los bioprocessos.

Modelos basados en datos (probabilísticos)

Ahora imaginemos que no se tiene una receta exacta, pero se ha recopilado información de cientos de recetas de pasteles. A partir de ello, se sabe el tiempo de horneado, las temperaturas de cocción y la proporción de los ingredientes, y se puede tener un buen análisis de los resultados obtenidos en cada caso. Con esta información se puede usar inteligencia artificial para encontrar patrones y determinar qué combinaciones funcionan mejor para conseguir un pastel muy rico. Así funcionan los modelos basados en datos: se apoyan en técnicas estadísticas, probabilísticas y de aprendizaje automático para analizar grandes cantidades

de datos y predecir resultados sin necesidad de comprender todos los detalles del proceso (Narayanan et al., 2019).

En el desarrollo de los bioprocessos este tipo de modelos es muy útil cuando el sistema es tan complejo que no se puede modelar fácilmente con principios mecanicistas. Por ejemplo, es posible optimizar la producción de un biocompuesto ajustando parámetros con base en las predicciones de un modelo entrenado con datos experimentales previos. Aunque estos modelos no explican el proceso, son herramientas rápidas y efectivas para explorar condiciones óptimas y mejorar el rendimiento del proceso en tiempo real.

García-Camacho et al. (2016) modelaron el crecimiento de la microalga *Karlodinium veneficum* en cultivos por lotes, mediante el uso de redes neuronales artificiales (ANN), utilizando en específico redes de retropropagación y avance, que sirven para capturar las interacciones de nutrientes altamente no lineales en cultivos. Este tipo de modelo sirve cuando los tradicionales, como el de Monod y sus variantes, son insuficientes para capturar las interacciones no lineales de múltiples nutrientes.

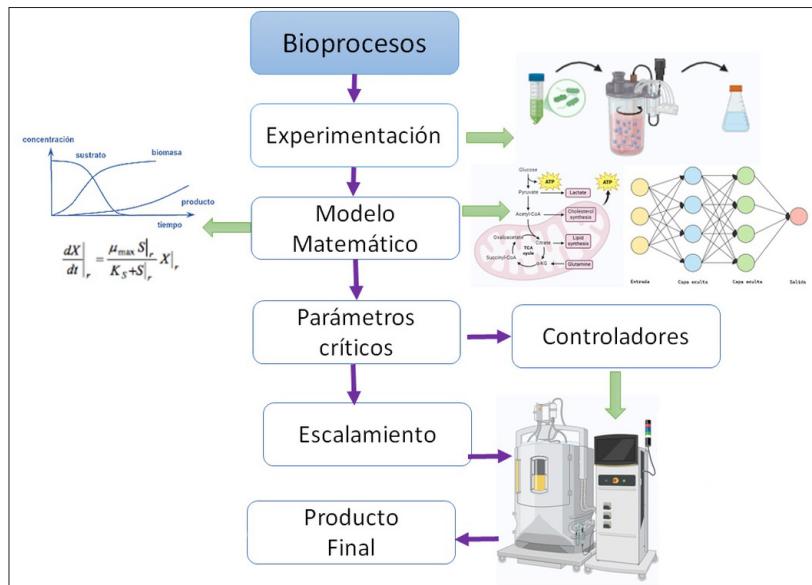
Un enfoque diferente para los modelos basados en datos es el modelamiento de aprendizaje automático estadístico —llamado en inglés *statistical machine learning*—, el cual requiere para su aplicación tan sólo una pequeña cantidad de datos experimentales. Este enfoque tiene una perspectiva flexible basada en aprendizaje profundo para modelar relaciones no lineales. En el trabajo presentado por Sun et al. (2022), el enfoque del modelamiento está basado en un proceso de regresión gaussiana —*gaussian process regression*—, que permite integrar información de múltiples fuentes con distintos niveles de fidelidad, lo cual optimiza la predicción en escenarios donde la adquisición de datos experimentales es costosa y limitada.

Se analizaron dos variantes del modelo: el Linear Autoregressive Gaussian Process (LARGP) y el Nonlinear Autoregressive Gaussian Process (NARGP). Los resultados demostraron que para el escalado de biorreactores, donde los datos presentan alta variabilidad, LARGP ofrece un mejor desempeño, mientras que, en la transferencia de conocimiento entre líneas celulares, NARGP es más adecuado, ya que permite capturar relaciones no lineales entre los datos. Comparado con métodos tradicionales, este tipo de modelos mejoró de forma significativa la precisión predictiva, en particular en condiciones de datos escasos. Los hallazgos reportados destacan el potencial del aprendizaje automático en biomanufactura para mejorar la eficiencia y confiabilidad en el modelado de bioprocessos.

Modelos híbridos

Los modelos híbridos combinan los métodos mecanicistas y los basados en datos para ofrecer lo mejor de ambos enfoques. Conocidos también como modelos de caja gris, permiten interpretar los resultados en términos de mecanismos biológicos, físicos y químicos mientras

Figura 2
Modelación en bioprocessos



Fuente: elaboración propia.

aprovechan la flexibilidad del aprendizaje automático; son especialmente útiles en situaciones donde una comprensión parcial del sistema es suficiente para optimizar el proceso.

En el trabajo de Narayanan et al. (2020) se desarrolló un modelo híbrido en arquitectura serial, que combina un marco mecanicista basado en balances de masa con un componente estadístico —una red neuronal artificial, ANN—, el cual estima las tasas específicas de consumo/producción de metabolitos y células. Este tipo de modelo se denomina modelo híbrido serial, ya que las ANN alimentan de forma directa las ecuaciones diferenciales de balance. La ANN se entrena para predecir las tasas, y luego éstas alimentan los balances de masa, que son integrados para predecir la evolución del sistema.

En ese caso, se evaluó cuantitativamente la respuesta de modelos híbridos en comparación con modelos estadísticos en la producción de proteínas terapéuticas en cultivos celulares de mamíferos. El modelo híbrido predijo con mayor precisión la densidad celular, la concentración de lactato y el título de proteína. A diferencia de los tradicionales, el modelo híbrido puede adaptarse y predecir escenarios no experimentados, con lo cual se reduce el número de ensayos necesarios en el laboratorio.

Aplicaciones de los modelos en la industria biotecnológica

La modelación en bioprocessos ha revolucionado la forma en que se diseñan y controlan los procesos industriales, como se describe en la figura 2. Desde la producción de medicamentos,

como antibióticos y vacunas, hasta la de bioplásticos y biocombustibles, los productos derivados de bioprocessos abarcan una amplia gama de aplicaciones industriales y comerciales.

Herramientas avanzadas de control de bioprocessos con base en modelos predictivos (MPC, por sus siglas en inglés) han permitido un salto importante en el monitoreo y la optimización. Para ello se desarrollan representaciones matemáticas que describen el comportamiento del sistema, las cuales se emplean para diseñar controladores que ajustan las variables del sistema en tiempo real. Con ello se aseguran condiciones óptimas durante la operación. Este enfoque incluye pasos esenciales, como el modelado, la simulación y el diseño del controlador antes de su implementación en el sistema real.

Por su parte, el MPC introduce un nivel de sofisticación adicional, al anticipar el comportamiento futuro del sistema mediante algoritmos predictivos. Esto resulta especialmente valioso en procesos dinámicos, ya que permite realizar ajustes proactivos para optimizar el rendimiento y prevenir desviaciones. Ambas herramientas contribuyen a mejorar la calidad del producto final, reducir costos operativos y garantizar la sostenibilidad de los procesos.

Por ejemplo, en la producción de compuestos farmacéuticos, como la L-carnitina, se han desarrollado modelos como el descrito por Ilkova et al. (2015). En ese trabajo se desarrolló un modelo para describir la producción de carnitina a partir del aminoácido L-lisina, considerando las condiciones de operación, el balance de masa y el uso de programación neurodinámica. Como objetivo se planteó utilizar un modelo que representara la complejidad del sistema y la optimización del proceso.

También se ha reportado el empleo del modelamiento de bioprocessos para la obtención de productos farmacéuticos, como la luteína. En ese sentido, se desarrolló un modelo de redes neuronales artificiales que resultó muy eficiente para predecir la producción de luteína en sistemas fotobiológicos, con aplicaciones potenciales en la optimización y el control de bioprocessos (Del Río-Chanona et al., 2017).

Asimismo, en la industria alimentaria, el modelamiento de los bioprocessos se aplica en el desarrollo de enzimas y probióticos, para asegurar productos de alta calidad con menor impacto ambiental. Tal es el caso del estudio llevado a cabo por Hernández-Acevedo et al. (2024), donde se realizó un modelamiento hidrodinámico y cinético de producción de pectinasas, enzimas de interés industrial para diferentes fines, entre ellos, el procesamiento de jugos y vinos.

En este estudio se confirmó la eficacia del modelo de n tanques en serie para representar la producción de pectinasas en un cultivo fúngico dentro de un biorreactor de transporte aéreo. El modelo logró integrar de manera precisa parámetros hidrodinámicos, de transferencia de masa y cinéticos para predecir la dinámica del crecimiento del hongo, así como el consumo de oxígeno y pectina, y la síntesis de exopectinasas y endopectinasas. Los resultados mostraron una alta concordancia con los datos experimentales, donde destacó el

impacto de la tasa de transferencia de oxígeno y la concentración de pectina en la producción inicial de estas enzimas.

Otra aplicación clave de los modelos durante el desarrollo de un bioprocreso es la utilización de sensores virtuales. Estos elementos requieren modelos matemáticos para monitorear variables críticas en tiempo real sin necesidad de equipos costosos. Lo anterior facilita el cumplimiento de estándares de calidad para el producto y reduce el riesgo de fallos durante su elaboración. Baronas et al. (2016) emplearon un biosensor amperométrico basado en la glucosa deshidrogenasa, enzima que cataliza la conversión de glucosa en especies que generan una señal eléctrica e interactúan con mediadores electroquímicos. Su comportamiento se modela a través de ecuaciones diferenciales parciales que describen la difusión y reacción de los compuestos, lo que permite optimizar su diseño en modelos matemáticos.

Finalmente, los modelos híbridos han permitido integrar datos experimentales con principios teóricos, lo cual hace posible una biomanufactura más eficiente y sostenible.

Desafíos y oportunidades en el modelado de bioprocessos

A pesar del desarrollo que ha logrado la ciencia en el modelado de bioprocessos, éste aún enfrenta varios desafíos clave. Uno de los mayores es comprender y representar tanto lo que ocurre dentro de las células como los procesos que tienen lugar en el medio donde éstas se desarrollan (modelos mecanicistas).

Por un lado, dentro de las células se llevan a cabo reacciones complejas, como la producción de energía o la síntesis de compuestos importantes. Por otro lado, en el medio de cultivo se dan fenómenos como la distribución de nutrientes, la formación de gradientes químicos y el intercambio de gases. Lograr que un modelo matemático combine ambos aspectos de manera precisa es una tarea difícil, sobre todo porque los datos necesarios para describir estos procesos no siempre son fáciles de obtener o interpretar. Además, los sistemas biológicos son de naturaleza compleja y pueden presentar comportamientos no lineales, lo que complica aún más su modelado.

Otro desafío es el escalamiento: los modelos diseñados para entender un bioprocreso en laboratorio no siempre funcionan igual en aplicaciones industriales. Las condiciones cambian cuando se pasa a una escala mayor, lo que puede afectar tanto los microorganismos como los resultados del proceso. Así que los modelos que describen el proceso deben ser lo suficientemente robustos para entender de forma adecuada lo que puede cambiar debido al cambio en la escala. En este contexto, el fortalecimiento y la optimización de los bioprocessos dependen de una comprensión profunda de las leyes e interacciones que los rigen, lo cual puede lograrse mediante la integración de métodos innovadores de medición, control y modelado (Becker, 2023).

A pesar de estos retos, las oportunidades que ofrece el modelado son inmensas. Por un lado, los avances en herramientas computacionales y técnicas de aprendizaje automático han facilitado el desarrollo de modelos más precisos y flexibles. Por otro lado, los modelos híbridos combinan lo mejor de los enfoques mecanicista y probabilístico, lo que permite un balance entre interpretabilidad y predicción.

Las predicciones no sólo ayudan a reducir costos, sino que también son esenciales para garantizar la sostenibilidad de los procesos industriales. Por ejemplo, al modelar la producción de bioplásticos se pueden ajustar de forma dinámica las condiciones del cultivo para maximizar el rendimiento y minimizar el impacto ambiental. En la industria farmacéutica, la modelación permite predecir y ajustar la síntesis de compuestos esenciales, lo cual asegura productos de alta calidad en tiempos más cortos.

Estos avances subrayan cómo la modelación no sólo supera desafíos técnicos, sino que también abre nuevas oportunidades para la innovación y la competitividad en el sector biotecnológico. Para los estudiantes y profesionales que se especializan en este campo, la capacidad de desarrollar y aplicar modelos en bioprocessos no sólo mejora su comprensión de los sistemas biológicos, sino que también los posiciona como líderes en un mercado laboral que valora la eficiencia y la sostenibilidad.

Conclusión

La modelación en bioprocessos no sólo representa una herramienta de optimización, sino una pieza central para el desarrollo de procesos más seguros, eficientes y sostenibles. A pesar de las dificultades, el campo ofrece grandes posibilidades. Nuevas tecnologías, como herramientas computacionales avanzadas y técnicas experimentales más detalladas, permiten entender mejor los procesos biológicos y mejorarlos. Además, se están desarrollando enfoques más flexibles que combinan modelos simples con otros más detallados, lo que ayuda a resolver problemas específicos y aplicar soluciones en distintos contextos.

Estas mejoras no sólo facilitan la comprensión de los bioprocessos, sino que también ayudan a optimizar su funcionamiento, lo que abre caminos nuevos para su uso en áreas como la salud, la producción de alimentos y el cuidado del medio ambiente. A medida que las tecnologías de modelado avanzan, el impacto de estos enfoques en la biotecnología industrial es cada vez más significativo, al impulsar la innovación y asegurar la competitividad de esta industria clave en la economía global.

Referencias

- Baronas, R., Žilinskas, A. y Litvinas, L. (2016). Optimal design of amperometric biosensors applying multi-objective optimization and decision visualization. *Electrochimica Acta*, 211, 586-594. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2016.06.101>
- Becker, L., Sturm, J., Eiden, F. y Holtmann, D. (2023). Analyzing and understanding the robustness of bioprocesses. *Trends in Biotechnology*, 41(8), 1013-1026. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2023.03.002>
- Del Río-Chanona, E. A., Fiorelli, F., Zhang, D., Ahmed, N. R., Jing, K. y Shah, N. (2017). An efficient model construction strategy to simulate microalgal lutein photo-production dynamic process. *Biotechnology and Bioengineering*, 114(11), 2518-2527. <https://doi.org/10.1002/bit.26373>
- García-Camacho, F., López-Rosales, L., Sánchez-Mirón, A., Belarbi, E. H., Chisti, Y. y Molina-Grima, E. (2016). Artificial neural network modeling for predicting the growth of the microalga *Karlodinium veneficum*. *Algal Research*, 14, 58-64. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2016.01.002>
- Hernández-Acevedo, A. G., Membrillo-Venegas, I.-L., Arcos-Casarrubias, J. A., Aguilar-Osorio, G., Martínez Trujillo, M. A. y Cruz Díaz, M. R. (2024). Experimental study and mathematical modeling of the pectinases production by *Aspergillus flavipes* FP-500 in an airlift bioreactor. *Biochemical Engineering Journal*, 211, 109472. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2024.109472>
- Ilikova, T. S., Petrov, M. M. y Roeva, O. (2015). Carnitine role in human diseases - pharmaceutical ways, optimization and generalized net description. *Materials, Methods & Technologies*, 9, 585-597. <https://www.scientific-publications.net/en/article/1000813/>
- Jinescu, C., Aruș, V. A., Pârvulescu, O. C. y Nistor, I. D. (2014). Modelling of batch lactic acid fermentation in the presence of anionic clay. *Food Technology and Biotechnology*, 52(4), 448-458. <https://doi.org/10.17113/ftb.52.04.14.3553>
- Montoya, M. (3 de junio de 2021). Desarrollo de bioproductos para favorecer la transición hacia la Bioeconomía. *Codesin*, sp. <https://codesin.mx/articulos/desarrollo-de-bioproductos-para-favorecer-la-transicion-hacia-la-bioeconomia>
- Narayanan, H., Luna, M. F., Von Stosch, M., Cruz Bournazou, M. N., Polotti, G., Morbidelli, M., Butté, A. y Sokolov, M. (2020). Bioprocessing in the digital age: the role of process models. *Biotechnology Journal*, 15(1), 1900172. <https://doi.org/10.1002/biot.201900172>
- Narayanan, H., Sokolov, M., Morbidelli, M. y Butté, A. (2019). A new generation of predictive models: the added value of hybrid models for manufacturing processes of therapeutic proteins. *Biotechnology and Bioengineering*, 116(10), 2540-2549. <https://doi.org/10.1002/bit.27097>

- Oliveira, A., Rodrigues, J., Ferreira, E. C., Rodrigues, L. y Dias, O. (2021). A kinetic model of the central carbon metabolism for acrylic acid production in *Escherichia coli*. *PLoS Computational Biology*, 17(3), e1008704. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008704>
- Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural (17 de julio de 2024). Bioeconomía agrícola: oportunidades y desafíos para las y los productores. Gobierno de México, sp. <https://www.gob.mx/agricultura/es/articulos/bioeconomia-agricola-oportunidades-y-desafios-para-las-y-los-productores?idiom=es>
- Sharma, V. y Mishra, H. N. (2014). Unstructured kinetic modeling of growth and lactic acid production by *Lactobacillus plantarum* NCDC 414 during fermentation of vegetable juices. *LWT Food Science and Technology*, 59(2), parte 1, 1123-1128. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2014.05.039>
- Solle, D., Hitzmann, B., Herwig, C., Pereira Remelhe, M., Ulonska, S., Wuerth, L., Prata, A. y Steckenreiter, T. (2017). Between the poles of data-driven and mechanistic modeling for process operation. *Chemie Ingenieur Technik*, 89(5), 542-561. <https://doi.org/10.1002/cite.201600175>
- Spann, R., Gernaey, K. V. y Sin, G. (2019). A compartment model for risk-based monitoring of lactic acid bacteria cultivations. *Biochemical Engineering Journal*, 151, 107293. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2019.107293>
- Sun, Y., Nathan-Roberts, W., Pham, T. D., Otte, E. y Aickelin, U. (2022). Multi-fidelity gaussian process for biomanufacturing process modeling with small data [preprint]. arXiv, 2211.14493v1. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2211.14493>