

# Relatório-Modelagem de Fenômenos Biológicos

Raphael Levy e Erick Brito

## Resumo

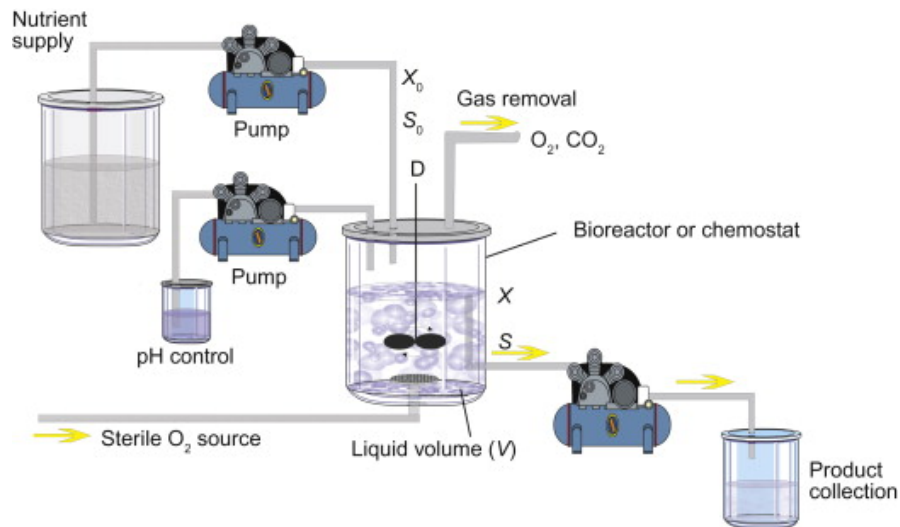
Nesse relatório, iremos analisar variantes modelos de crescimento de microrganismos em um quimiostato baseados em diferentes estudos sobre o tema.

## Abstract

In this report, we will analyze variant models of microorganisms' growth in a chemostat based on different studies on the subject.

## Introdução

Como forma de avaliação para o curso de Modelagem de Fenômenos Biológicos, decidimos analisar modelos de crescimento de microrganismos. Mais precisamente, escolhemos analisar o modelo de um **quimiostato** (**chemostat**, em inglês). O quimiostato é um tipo de bioreator, um tipo de equipamento laboratorial em que um meio de cultura “fresco” é continuamente adicionado, enquanto que o meio anterior com o conteúdo “restante” é continuamente removido na mesma taxa, mantendo o volume constante, e é usado para controlar a taxa de crescimento dos microrganismos presentes <sup>[1]</sup>. Além disso, é possível também regular níveis de pH, temperatura e oxigenação <sup>[2]</sup>.



Funcionamento de um quimiostato <sup>[2]</sup>

Um exemplo de funcionamento de um quimiostato pode ser encontrado em <sup>[3]</sup>.

Para análise de competições entre organismos no quimiostato, são utilizados modelos matemáticos baseados em equações diferenciais, com algumas pequenas variações dependendo do estudo feito <sup>[4]</sup>. Originalmente, muitos modelos de quimiostato assumiam que o coeficiente de rendimento de biomassa era constante, mas observações experimentais indicavam que um rendimento constante não poderia explicar o comportamento oscilatório presente no quimiostato.

Foi sugerido então que se usasse um coeficiente linear, com um ciclo limitante, e posteriormente Huang <sup>[5]</sup> e Pilyugin e Waltman <sup>[6]</sup> desenvolveram modelos com um rendimento variável em vários ciclos, porém esses modelos ainda consideravam apenas o estudo de um único microrganismo por vez. Assim, em 1999, um modelo tridimensional, desenvolvido por Song G. e X. Li <sup>[7]</sup>, que utilizava dois microrganismos, com funções de reações de tipo Monod <sup>1</sup> <sup>[8]</sup> e coeficientes de rendimento assumidos como uma função linear da concentração de nutriente, conseguiu estabilidade.

Por outro lado, outros estudos indicam que a taxa de crescimento não se ajusta de forma imediata às mudanças no estado estacionário da entrada de substrato ou na taxa de diluição, como previsto por uma equação de Monod, mas na verdade passa por um “atraso” em resposta às alterações na cultura, que é conhecido como um fenômeno inerte ou efeito de histerese. <sup>2</sup> <sup>[9]</sup>.

## Metodologia

Primeiramente, vamos indicar o modelo Monod:

$$\begin{aligned}(dX/dt) &= \mu X - DX \\ (dS/dt) &= DS_0 - DS - (\mu X/Y) \\ \mu &= \hat{\mu}(S/K_s + S)\end{aligned}$$

Onde:

- $X$  = Concentração de massa celular (Massa/Volume)
- $S$  = Limite de concentração de saída do substrato (Massa/Volume)
- $S_0$  = Limite de concentração de entrada do substrato (Massa/Volume)
- $D$  = Taxa de diluição (1/Tempo)
- $\mu$  = Taxa de crescimento específica (1/Tempo)
- $\hat{\mu}$  = Máxima taxa de crescimento específica (1/Tempo)
- $Y$  = Coeficiente de rendimento (Massa celular/Massa do substrato limitante)
- $K_s$  = Constante de saturação (Massa/Volume)

Esses dados podem ser encontrados em <sup>[9]</sup>. O modelo acima pode ser modificado para considerar coeficientes de rendimento variantes e inibição de substrato, mas o modelo Monod continua falho na predição de comportamento dinâmico em quimiostatos experimentais, o que foi mostrado nos estudos de Mateles et al em <sup>[11]</sup> e Storer e Gaudy em <sup>[12]</sup>. Esses estudos mostram que a taxa específica de crescimento de células bacterianas não se ajustam instantaneamente às mudanças em  $S$  ou perturbações nos valores estáveis de  $D$  e de  $S_0$ .

---

<sup>1</sup>Uma equação Monod é um tipo de modelo matemático para o crescimento de microrganismos, desenvolvido pelo bioquímico Jacques Monod, relacionando a taxa de crescimento dos microrganismos com a concentração de meio nutritivo limitado em um ambiente aquoso. A equação é dada por:

$$\mu = \mu_{max} \frac{[S]}{K_s + [S]}$$

Onde  $\mu$  é a taxa de crescimento do microrganismo em estudo,  $\mu_{max}$  é a taxa máxima de seu crescimento,  $[S]$  é a concentração do substrato limitante para o crescimento  $S$  e  $K_s$  é o valor de  $[S]$  quando  $\mu/\mu_{max} = 0.5$  ( $K_s$  é a “constante da meia-velocidade”).

<sup>2</sup>Tendência de um sistema de conservar suas propriedades na ausência de um estímulo que as gerou <sup>[10]</sup>, retardo de um efeito quando forças agindo sobre o corpo ou sistema são alteradas <sup>[13]</sup>.

Em resumo, embora vários experimentos em quimiostatos distintos indiquem que a taxa de crescimento específica pode responder de forma instantânea para uma pequena quantidade de mudanças no limite de concentração de saída do substrato, alterações mais rápidas levam a ajustes mais lentos e um atraso na taxa de crescimento, consequentemente desenvolvendo um efeito de histerese, algo que não é previsto no modelo Monod.

## References

- [1] Wikipedia.  
*Chemostat*.  
<https://en.wikipedia.org/wiki/Chemostat>
  
- [2] ScienceDirect.  
*Chemostat*  
<https://www.sciencedirect.com/topics/earth-and-planetary-sciences/chemostat>
  
- [3] Naomi Ziv, Nathan J. Brandt e David Gresham. 2013  
*Journal of Visualized Experiments. The Use of Chemostats in Microbial Systems Biology*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3940325/pdf/jove-80-50168.pdf>
  
- [4] S. M. Sohel Rana and Umme Kulsum. 2012.  
*A Mathematical Model Related To Chemostat With Variable Yields. Department of Mathematics, University of Dhaka, Dhaka-1000, Bangladesh. Dhaka Univ. J. Sci. 60(2): 147-152, 2012*  
<https://www.banglajol.info/index.php/DUJS/article/view/11482>
  
- [5] Zhu, L. and X.C. Huang. 2005.  
*Relative positions of limit cycles in a continuous culture vessel with variable yields. Journal of Mathematical Chemistry, 38, 2:119-128.*  
*Multiple limit cycles in a continuous culture vessel Nonlinear analysis: Theory, Methods and Applications.*
  
- [6] Pilyugin S. S. and P. Waltman, 2003.  
*Multiple limit cycles in the chemostat with variable yield, Math. Biosci. 182, 151-166.*
  
- [7] Song G. and X. Li, 1999.  
*Stability of solution to the chemostat system with non-constant consuming rate, J. Biomath. 14:1, 24.*
  
- [8] Wikipedia.  
*Monod equation*.  
[https://en.wikipedia.org/wiki/Monod\\_equation](https://en.wikipedia.org/wiki/Monod_equation).
  
- [9] T. B. Young, D. F. Bruley, e H. R. Bungay. 1970.  
*A dynamic mathematical model of the chemostat Clemson University, Clemson, South Carolina 29631*  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bit.260120506>

- [10] Wikipedia.  
*Histerese*.  
<https://pt.wikipedia.org/wiki/Histerese>
- [11] R. I. Mateles, D. Y. Ryu, and T. Yasuda, *Nature*, 208,263 (1965).  
*Measurement of Unsteady State Growth Rates of Micro-Organisms*.  
<https://www.nature.com/articles/208263a0>
- [12] F. F. Storer and A. F. Gaudy, *Environ. Sci. Technol.*, 3, 143 (1969).  
*Computational analysis of transient response to quantitative shock loadings of heterogeneous populations in continuous culture*.  
<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/es60025a007>
- [13] LAASP.  
*What's Hysteresis?*.  
<https://www.lassp.cornell.edu/sethna/hysteresis/WhatIsHysteresis.html>