

**Revista Eletrônica
Paulista de Matemática**

ISSN 2316-9664
v. 26, 2025
Artigo de Pesquisa

Vitor Eduardo Girotto Barelli

Centro Nacional de Pesquisa em
Energia e Materiais (CNPEM), Ilum
Escola de Ciência, Campinas,
vitorbarelli@gmail.com

Ana Luiza Poletto Loss

Centro Nacional de Pesquisa em
Energia e Materiais (CNPEM), Ilum
Escola de Ciência, Campinas

Gabriel Viégas Ribeiro

Centro Nacional de Pesquisa em
Energia e Materiais (CNPEM), Ilum
Escola de Ciência, Campinas

Juliana Helena Costa Smetana

Centro Nacional de Pesquisa em
Energia e Materiais (CNPEM), Ilum
Escola de Ciência, Campinas

Vinícius Francisco Wasques

Centro Nacional de Pesquisa em
Energia e Materiais (CNPEM), Ilum
Escola de Ciência, Campinas

Estudo da dinâmica populacional de crescimento bacteriano em laboratório através de equações diferenciais intervalares

Study of Bacterial Growth Population Dynamics in
Laboratory Using Interval Differential Equations

Resumo

Este trabalho se dedicou a estudar a dinâmica populacional do crescimento de *Escherichia coli* em laboratório utilizando as Equações Diferenciais Intervalares (EDIs). Mais precisamente, os modelos de Malthus e Verhulst foram considerados para descrever a dinâmica de crescimento populacional, considerando parâmetros coletados em laboratório. Tais parâmetros, assim como relatado no artigo, possuem uma característica de valor intervalar. Com o apoio de métodos analíticos e numéricos de Euler e Runge-Kutta de quarta ordem modificados para o contexto da teoria intervalar, foram produzidas soluções numéricas intervalares para estudar tais modelos. O trabalho ilustrou que as EDIs, em particular o modelo de Verhulst, representam com fidelidade os dados biológicos devido às incertezas intrínsecas do sistema.

Palavras-chave: Equações Diferenciais Intervalares. Modelo de Malthus. Modelo de Verhulst. *Escherichia coli*. Método de Euler. Método de Runge-Kutta.

Abstract

This work focused on studying the population dynamics of *Escherichia coli* growth in a laboratory setting using Interval Differential Equations (IDEs). Specifically, the Malthus and Verhulst models were considered to describe population growth dynamics, using parameters collected from laboratory experiments. These parameters, as reported in the article, have an interval-valued characteristic. Supported by analytical and numerical methods—Euler and fourth-order Runge-Kutta, modified for the interval theory context—interval numerical solutions were produced to study these models. The work demonstrated that IDEs, particularly the Verhulst model, faithfully represent biological data due to the intrinsic uncertainties of the system.

Keywords: Interval Differential Equations. Malthus Model. Verhulst Model. *Escherichia coli*. Euler Method. Runge-Kutta Method.



1 Introdução

Em estudo de laboratório é comum o uso de alguns modelos vivos de referência, dependendo do objetivo da pesquisa. A referência utilizada deve ainda ser capaz de representar, de maneira satisfatória, o processo prático e ter precisão suficiente para ser utilizada [1]. Isso implica não apenas em favorecer a reprodutibilidade do experimento, mas também que os organismos utilizados devem, preferencialmente, ter fácil manutenção laboratorial e baixo custo, [2].

Um dos modelos mais utilizados nas áreas correlatas a biotecnologia e saúde são as bactérias, em especial a *Escherichia coli*, justamente por apresentarem as características determinadas acima, além de sua capacidade de produzir substâncias e moléculas de interesse em diversas pesquisas científicas, [3, 4]. Logo, o entendimento da dinâmica populacional do crescimento dessas bactérias pode contribuir para o avanço de pesquisas, como otimização de processos biotecnológicos e auxiliar no desenvolvimento de medicamentos e tratamentos.

Para estudar essa dinâmica populacional, é comum o uso de modelagem matemática, que é um processo dinâmico utilizado para a obtenção e validação de modelos matemáticos, sendo “uma forma de abstração e generalização com a finalidade de previsão de tendências”, [5].

Uma forma de realizar a modelagem para o estudo dessa dinâmica é por Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs). Por exemplo, os modelos populacionais propostos por Malthus e de Verhulst, [6]. Esses modelos têm a capacidade de descrever e prever o comportamento de sistemas biológicos, incluindo o de crescimento bacteriano, [7–11], sob certas hipóteses. No entanto, essas EDOs não apresentam a capacidade de trabalhar com incertezas nos dados ou parâmetros do modelo, ou seja, dados experimentais limitados ou com erros de medição.

Nesse contexto, surgem as Equações Diferenciais Intervalares (EDIs), generalizações de EDOs que permitem incorporar intervalos de incerteza nos dados ou nos parâmetros do modelo, [12]. A abordagem por EDIs traz maior realismo à modelagem do sistema, uma vez que incorpora as incertezas do experimento, abrangendo uma faixa de dados resultante de fenômenos e situações que afetaram o sistema. No caso do crescimento das bactérias em laboratório, esses fenômenos são de dispersão no meio e a mudança de temperatura na incubadora de crescimento*.

Nem sempre é possível utilizar métodos analíticos para resolver as EDOs e EDIs associadas aos modelos propostos. Neste caso, métodos numéricos como os de Euler e Runge-Kutta podem ser utilizados para tratar as EDOs clássicas. Já no caso das EDIs, extensões de métodos numéricos clássicos são considerados para analisar a evolução da dinâmica intervalar.

Apesar de serem modelos efetivos e extensamente utilizados em pesquisas com populações, se faz necessário se atentar a alguns cuidados, pois à dificuldade maior em aplicar matemática às situações biológicas está no fato de que tais fenômenos têm um comportamento bem mais complexo que os da Física: suas variáveis têm um comportamento fortemente aleatório e muitas vezes sensíveis às pequenas perturbações, [5]. Sendo assim, através dessa metodologia, busca-se minimizar possíveis falhas experimentais que prejudiquem os resultados.

Nessa perspectiva, este trabalho busca contribuir nos seguintes pontos:

- Estudar os modelos populacionais de Malthus e Verhulst, a partir de dados reais da população da bactéria *Escherichia coli* obtidos em laboratório;
- Modelar os dados coletados do experimento de crescimento bacteriano; e

*A **incubadora de crescimento** é um equipamento utilizado para manter condições ambientais controladas, como temperatura e umidade, essenciais para o desenvolvimento das bactérias em estudos laboratoriais.

- Produzir as simulações das EDOs e EDIs dos modelos de Malthus e Verhulst, utilizando os métodos numéricos Euler e Runge-Kutta para as EDOs e Euler Intervalar e Runge-Kutta Intervalar para as EDIs, partindo de diferentes valores iniciais e taxas para compará-los com os dados coletados, definindo a melhor estratégia para modelar o crescimento bacteriano.

2 Metodologia Experimental

Inicialmente, prepararam-se os meios Luria Bertani (LB)* sólido e líquido para a produção de placas sólidas e para crescimento em amostras líquidas. Na cabine de segurança biológica† modelo AC2-2S8 da empresa ESCO, inoculou-se as placas‡ para a produção de placas-mãe§. As bactérias utilizadas foram *Escherichia coli* DH5-*alpha*, sem plasmídeos patogênicos, conservadas em meio LB com glicerol no freezer a - 80°C fornecidas pelo Laboratório Nacional de Biociências - LNBio do Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais - CNPEM.

Antes de utilizar os equipamentos, como estufa¶ e agitador orbital||, foi avaliado se havia contaminação microbiológica**. Dessa maneira, produziram-se 2 meios de controle†† sólidos em falcons‡‡, que foram deixados expostos ao ar de cada equipamento.

Após 24 horas, constatou-se que não havia crescimento de microorganismos nos meios de controle, permitindo a continuidade do experimento. Visando aferir a viabilidade das *E. coli* que estavam conservadas no freezer a - 80°C, incubou-se§§ as em placas Petri com meio LB sólido na Mini Incubator & Labroller Combo da empresa Labnet International, Inc, a 35°C. Após 24h foi verificado o crescimento delas na placa, o que indicou que era possível prosseguir com a preparação dos pré-inóculos¶¶.

Em um eppendorf***, adicionou-se 1,5 mL de meio LB líquido e 1 colônia obtida em placa-mãe.

*O meio Luria Bertani (LB) é um meio de cultura amplamente utilizado para o crescimento de bactérias, especialmente *Escherichia coli*. É composto por ingredientes como triptona, extrato de levedura e cloreto de sódio, proporcionando um ambiente nutritivo para o desenvolvimento bacteriano.

†A cabine de segurança biológica modelo AC2-2S8 é um equipamento projetado para manipulação segura de micro-organismos, garantindo a proteção do operador e do ambiente externo.

‡Inoculou-se as placas refere-se ao processo de introdução de bactérias no meio de cultura para promover o crescimento bacteriano.

§Placas-mãe refere-se às placas com meio de cultura com bactérias crescidas, que serão utilizadas como reserva de micro-organismos para o experimento e suas futuras replicatas.

¶Estufa é um equipamento utilizado para controlar a temperatura e, às vezes, a umidade, proporcionando um ambiente ideal para o crescimento de culturas biológicas.

||Agitador orbital é um dispositivo que mistura líquidos em recipientes através de movimentos circulares, garantindo homogeneização sem contaminação. Esse pode ter as mesmas características da estufa quando seu uso é visado para o crescimento de bactérias em meios líquidos.

**Contaminação microbiológica refere-se à presença indesejada de outros microorganismos que podem interferir nos resultados experimentais.

††Meios de controle são amostras utilizadas para verificar a presença de contaminação ou para estabelecer parâmetros de comparação no experimento.

‡‡Falcons são tubos com fundo cônico de plástico que normalmente são utilizados para preparo de amostras, solubilização e armazenamento de amostras/soluções, centrifugação e até mesmo para reações químicas.

§§Incubou-se refere-se ao processo de manter as culturas bacterianas em condições controladas de temperatura e ambiente para promover seu crescimento, em uma estufa, incubadora ou agitador orbital.

¶¶Pré-inóculos são culturas bacterianas iniciais preparadas para serem usadas como inoculantes (micro-organismos a serem introduzidos em um meio de cultura para iniciar o crescimento/experimento) em experimentos subsequentes, garantindo a consistência e viabilidade das culturas.

***Eppendorf é uma marca registrada amplamente utilizada para referir-se a tubos microcentrífugos de plástico, utilizados para manipulação e armazenamento de pequenas amostras de líquidos em laboratórios biológicos.

Repetiu-se esse processo 10 vezes, obtendo 10 pré-inóculos que foram incubados no shaker* modelo IBS-NR-19-8 da empresa ESCO a 37°C e 200 rotações por minuto (rpm) por 24 horas.

O crescimento da densidade populacional das bactérias nos pré-inóculos foi avaliado por medida de Densidade Óptica (DO)[†] a 600 nm, uma vez que a turbidez da amostra é proporcional à quantidade de células presentes no substrato e se comporta como a população bacteriana, [13].

Com uma pipeta monocal[‡] autoclavável, dispensou-se 200 µL de cada pré-inóculo em uma placa de poços[§], além de 200 µL de referência do meio puro. Constatado o crescimento, foi possível começar a etapa de medição.

Em um falcon de 50 mL, colocaram-se 13,5 mL de meio LB líquido e 1,5 mL do pré-inóculo, resultando em 15 mL totais. Repetiu-se esse processo 10 vezes, obtendo 10 falcons que foram colocados no shaker a 37°C e 400 rpm, e se tiraram medidas de DO de hora em hora por 10 horas em triplicata, de maneira a obter 30 medidas por hora. Os valores foram reservados para posterior análise.

3 Metodologia Teórica

Após coletados os dados do experimento, são realizadas as primeiras simulações em software livre *Jupyter Notebook* em linguagem de programação *Python* dos modelos populacionais de Malthus e de Verhulst.

3.1 Modelo de Malthus

Esse é o modelo de crescimento populacional mais conhecido e foi proposto pelo economista Thomas Malthus em 1798. Tal modelo indica um cenário onde a taxa de crescimento de uma determinada população é proporcional à população total naquele instante de tempo, [14]. É possível representar essa proposta pela Equação (1);

$$\frac{dP}{dt} = rP, \quad (1)$$

em que:

- r é a taxa de crescimento populacional; e
- P é o tamanho da população.

Esse modelo costuma ser utilizado para descrever o crescimento de pequenas populações em curtos intervalos de tempo, como é o caso do experimento realizado.

***Shaker**, ou agitador orbital, é um equipamento de laboratório utilizado para agitar misturas líquidas de forma controlada, promovendo a homogeneização e aumentando a taxa de crescimento de microrganismos em meios de cultura.

[†]**Densidade Óptica (DO)** é uma medida da turbidez ou claridade de uma solução, obtida pela absorção de luz a um comprimento de onda específico (neste caso, 600 nm). Quanto maior a DO, maior a concentração de células presentes na amostra, refletindo diretamente o crescimento da população bacteriana.

[‡]**Pipeta monocal** é um dispositivo de laboratório utilizado para dispensar volumes precisos de líquidos em uma única canaleta, garantindo a precisão e repetibilidade nas medições e manipulações de amostras.

[§]**Placa de poços** é um recipiente de múltiplos pequenos compartimentos utilizados para realizar experimentos simultâneos em condições controladas, permitindo a realização de testes paralelos e análises comparativas de diferentes amostras.

A solução da EDO (1) pode ser obtida pelo método da separação de variáveis, e é dada por:

$$P(t) = P_0 e^{rt}, \quad (2)$$

em que:

- $P(t)$ é o tamanho da população no tempo;
- P_0 é o tamanho da população no tempo inicial, ou, $t = 0$.

3.2 Modelo de Verhulst

Já o modelo de Verhulst, ou também chamado de modelo logístico, foi proposto a partir do pressuposto que uma população crescerá até o limite máximo de suporte do ambiente, ou seja, tendendo a uma estabilização, [15]. O modelo de Verhulst é dado por:

$$\frac{dP}{dt} = rP \left(1 - \frac{P}{K} \right), \quad (3)$$

em que:

- K é a capacidade suporte do ambiente.

Também por meio do método de separação de variáveis, pode se obter a seguinte solução:

$$P(t) = \frac{K}{1 + \left(\frac{K-P_0}{P_0} \right) e^{-rt}}. \quad (4)$$

Tais EDOs são boas bases para analisar o experimento, contudo, não incorporam as incertezas intrínsecas de um experimento biológico, o que implica na necessidade de utilizar as EDIs advindas da teoria intervalar.

3.3 Teoria Intervalar

A teoria intervalar pode ser entendida como uma abordagem de generalização dos conceitos tradicionais [12, 16], utilizando-se de intervalos em vez de números reais ou pontos únicos em uma linha. Essa abordagem permite a captura de incerteza e variabilidade inerentes dos fenômenos naturais estudados e dos processos de medição realizados por humanos, sendo uma teoria fundamental nas áreas de estudo como a análise de erro, controle de qualidade e modelagem de sistemas dinâmicos, afinal, nessas áreas as medidas exatas são praticamente impossíveis de realizar, [12, 16].

Portanto, a teoria intervalar permite uma modelagem mais precisa da realidade do experimento proposto, e as EDOs devem ser transformadas em EDIs para incorporar toda a incerteza ao modelo.

3.4 Modelos Intervalares

Além de utilizar as Equações (2) e (4), que representam as soluções gerais das EDOs dos modelos propostos, serão utilizadas as EDIs desses modelos, visando incorporar as incertezas que são intrínsecas a natureza do experimento, para, no fim, propor uma comparação entre elas.

O modelo de Malthus com parâmetro intervalar pode ser descrito pela Equação (5), enquanto o

de Verhulst é descrito pela Equação (6):

$$\frac{dP}{dt} = [r_{\min}, r_{\max}]P \quad (5)$$

$$\frac{dP}{dt} = [r_{\min}, r_{\max}]P \left(1 - \frac{P}{K}\right) \quad (6)$$

em que:

- $r_{\min}$ é o valor mínimo do intervalo; e
- $r_{\max}$ é o valor máximo do intervalo.

Daqui em diante, a notação P será utilizada para denotar uma função intervalar. Isto é, para cada t no domínio real, a função P assume os valores intervalares $P(t) = [P_1(t), P_2(t)]$, sendo que $P_i(t)$ é uma função real, para $i = 1, 2$, de tal modo que $P_1(t) \leq P_2(t)$, para todo $t \in \mathbb{R}$.

A equação de Malthus intervalar dada acima pode ser resolvida analiticamente considerando a gH-derivada. Tal abordagem consiste em resolver um sistema de equações diferenciais associado ao problema intervalar. Assim, a solução é obtida por meio da resolução do seguinte sistema de equações diferenciais clássicas:

$$\frac{dP_1}{dt} = r_{\min}P_1 \quad (7)$$

e

$$\frac{dP_2}{dt} = r_{\max}P_2, \quad (8)$$

cujas soluções são dadas respectivamente por $P_1(t) = P_0 e^{r_{\min}t}$ e $P_2(t) = P_0 e^{r_{\max}t}$.

Para a equação de Verhulst com parâmetro intervalar, obtemos os dois sistemas associados:

$$\frac{dP_1}{dt} = r_{\min}P_1 \left(1 - \frac{P_1}{K}\right) \quad (9)$$

e

$$\frac{dP_2}{dt} = r_{\max}P_2 \left(1 - \frac{P_2}{K}\right). \quad (10)$$

As soluções para cada equação diferencial associada é dada, respectivamente por,

$$P_1(t) = \frac{KC}{C + e^{-r_{\min}t}}$$

e

$$P_2(t) = \frac{KC}{C + e^{-r_{\max}t}},$$

em que $C = \frac{P_0}{K - P_0}$.

As soluções analíticas, associadas às equações diferenciais clássicas apresentadas acima, podem ser obtidas pelo método de separação de variáveis. Assim, a solução analítica intervalar para os modelos de Malthus e Verhulst são dadas por:

$$P(t) = [\min\{P_1(t), P_2(t)\}, \max\{P_1(t), P_2(t)\}], \quad \forall t \in \mathbb{R}.$$

Por outro lado, pode-se também explorar o mesmo problema do ponto de vista numérico [17], isto é, por meio de métodos numéricos como o método de Euler Intervalar, descrito pelas equações (11) e (12), e o método de Runge-Kutta Intervalar, descritos pelas Equações (13) e (14).

$$P_{i+1}^{\min} = P_i + \Delta t \cdot f(t_i, P_i, r_{\min}) \quad (11)$$

$$P_{i+1}^{\max} = P_i + \Delta t \cdot f(t_i, P_i, r_{\max}) \quad (12)$$

em que:

- $P_{i+1}^{\min}$ é o valor mínimo estimado da população no instante t_{i+1} ;
- $P_{i+1}^{\max}$ é o valor máximo estimado da população no instante t_{i+1} ;
- P_i é o valor da população dependente de P no instante t_i ;
- Δt é o intervalo de tempo;
- $f(t_i, P_i, r_{\min})$ é a função que descreve a taxa de variação da população no instante t_i levando em consideração a $r_{\min}$; e
- $f(t_i, P_i, r_{\max})$ é a função que descreve a taxa de variação da população no instante t_i levando em consideração a $r_{\max}$.

$$\begin{aligned} P_{i+1}^{\min} &= P_i^{\min} + \frac{1}{6}(k_1^{\min} + 2k_2^{\min} + 2k_3^{\min} + k_4^{\min}), \\ k_1^{\min} &= h \cdot f(t_i, P_i^{\min}, r_{\min}), \\ k_2^{\min} &= h \cdot f\left(t_i + \frac{h}{2}, P_i^{\min} + \frac{k_1^{\min}}{2}, r_{\min}\right), \\ k_3^{\min} &= h \cdot f\left(t_i + \frac{h}{2}, P_i^{\min} + \frac{k_2^{\min}}{2}, r_{\min}\right), \\ k_4^{\min} &= h \cdot f(t_i + h, P_i^{\min} + k_3^{\min}, r_{\min}). \end{aligned} \quad (13)$$

$$\begin{aligned} P_{i+1}^{\max} &= P_i^{\max} + \frac{1}{6}(k_1^{\max} + 2k_2^{\max} + 2k_3^{\max} + k_4^{\max}), \\ k_1^{\max} &= h \cdot f(t_i, P_i^{\max}, r_{\max}), \\ k_2^{\max} &= h \cdot f\left(t_i + \frac{h}{2}, P_i^{\max} + \frac{k_1^{\max}}{2}, r_{\max}\right), \\ k_3^{\max} &= h \cdot f\left(t_i + \frac{h}{2}, P_i^{\max} + \frac{k_2^{\max}}{2}, r_{\max}\right), \\ k_4^{\max} &= h \cdot f(t_i + h, P_i^{\max} + k_3^{\max}, r_{\max}). \end{aligned} \quad (14)$$

em que:

- $P_i^{\min}$ é o valor mínimo estimado da população no instante t_i ;
- $P_i^{\max}$ é o valor máximo estimado da população no instante t_i ;

- $k_1^{\min}, k_2^{\min}, k_3^{\min} e k_4^{\min}$ são os coeficientes intermediários calculados, considerando os valores mínimos dos parâmetros; e
- $k_1^{\max}, k_2^{\max}, k_3^{\max} e k_4^{\max}$ são os coeficientes intermediários calculados, considerando os valores máximos dos parâmetros.

Por fim, considerando a potencial existência de soluções para as EDOs e EDIs de Malthus e Verhulst através de abordagens analíticas e numéricas, foi definido utilizar a abordagem numérica. Pois as EDIs de Malthus e Verhulst introduzem incertezas nos parâmetros, o que resulta em um sistema de equações diferenciais que até possuem solução analítica, mas ela não é simples, ainda mais na presença de intervalos que dificultam a obtenção de soluções fechadas, especialmente quando se considera a interação entre os intervalos de parâmetros e as variáveis do sistema.

Além disso, considerando o contexto de modelagem de crescimento bacteriano, onde as incertezas são algo intrínseco do modelo, a abordagem numérica permite incorporar essas incertezas de forma mais natural, afinal, essa abordagem apresenta maior flexibilidade, robustez e capacidade de lidar com a complexidade das incertezas do modelo, garantindo que o modelo matemático reflita de maneira mais fiel à realidade observada.

3.5 Definição dos parâmetros

Para realizar as simulações e modelagens das EDOs e EDIs é necessário definir alguns parâmetros-base, como DO inicial média, máxima e mínima e taxa de crescimento média, máxima e mínima. Para definir os 3 valores de DO foram analisados os dados iniciais coletados, em que 0,152, 0,165 e 0,187 eram respectivamente os valores da DO inicial mínima, média e máxima, logo, utilizou-se o valor da DO inicial média nas EDOs e os valores da DO inicial mínima e máxima na obtenção de valores intervalares nas EDIs.

A taxa de crescimento foi determinada de tal forma que os dados obtidos experimentalmente e o modelo logístico estivessem condizentes, levando em consideração que os tempos mínimo, médio e máximo de dobra da população das bactérias utilizadas são 20, 40 e 60 minutos, respectivamente. Considerou-se ainda que o meio e o método de crescimento tinham mais que as condições mínimas para o bom desenvolvimento. Obteve-se, por meio da análise da natureza do experimento e dos dados, os valores de taxa de crescimento 0,19, 0,29 e 0,39, sendo eles o mínimo, o médio e o máximo, respectivamente.

4 Resultados

Após as medições realizadas no período de 10 horas, obteve-se os dados organizados na Figura 1 no primeiro gráfico, já os valores de DO máxima, média e mínima podem ser visualizados na mesma figura. É possível perceber uma tendência a crescimento progressivo com apenas uma queda expressiva em algumas das medidas na sétima hora, mas recuperação na hora seguinte.

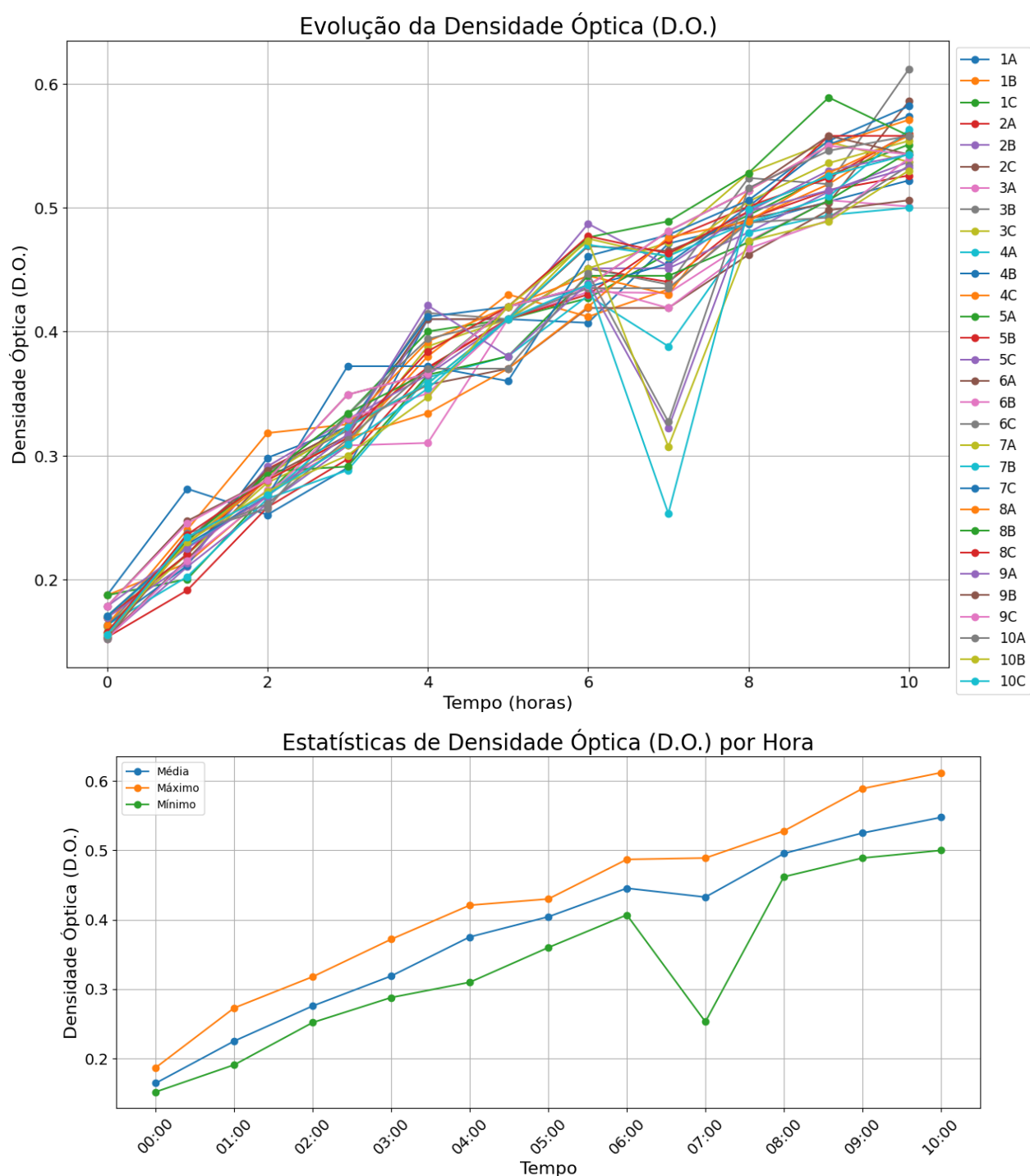


Figura 1: Primeiro gráfico: Evolução da Densidade Óptica do meio de crescimento bacteriano. Segundo gráfico: Estatísticas do crescimento bacteriano (Média, Máximo e Mínimo). Fonte: Autoria própria.

Conjugando os valores estatísticos com os modelos de EDO de Malthus e Verhulst, calculados a partir das Equações (3.2) e (3.4), obtivemos a Figura 2. A partir dela é possível perceber que o modelo malthusiano se diferencia das medições obtidas experimentalmente a partir das 6 horas, chegando, ao fim das 10 horas, a um valor quase 6 vezes maior. Já o modelo de Verhulst, por outro lado, tem valores mais próximos, com uma diferença de menos de 0,5 vezes entre o valor final do modelo e o valor máximo dos dados coletados.

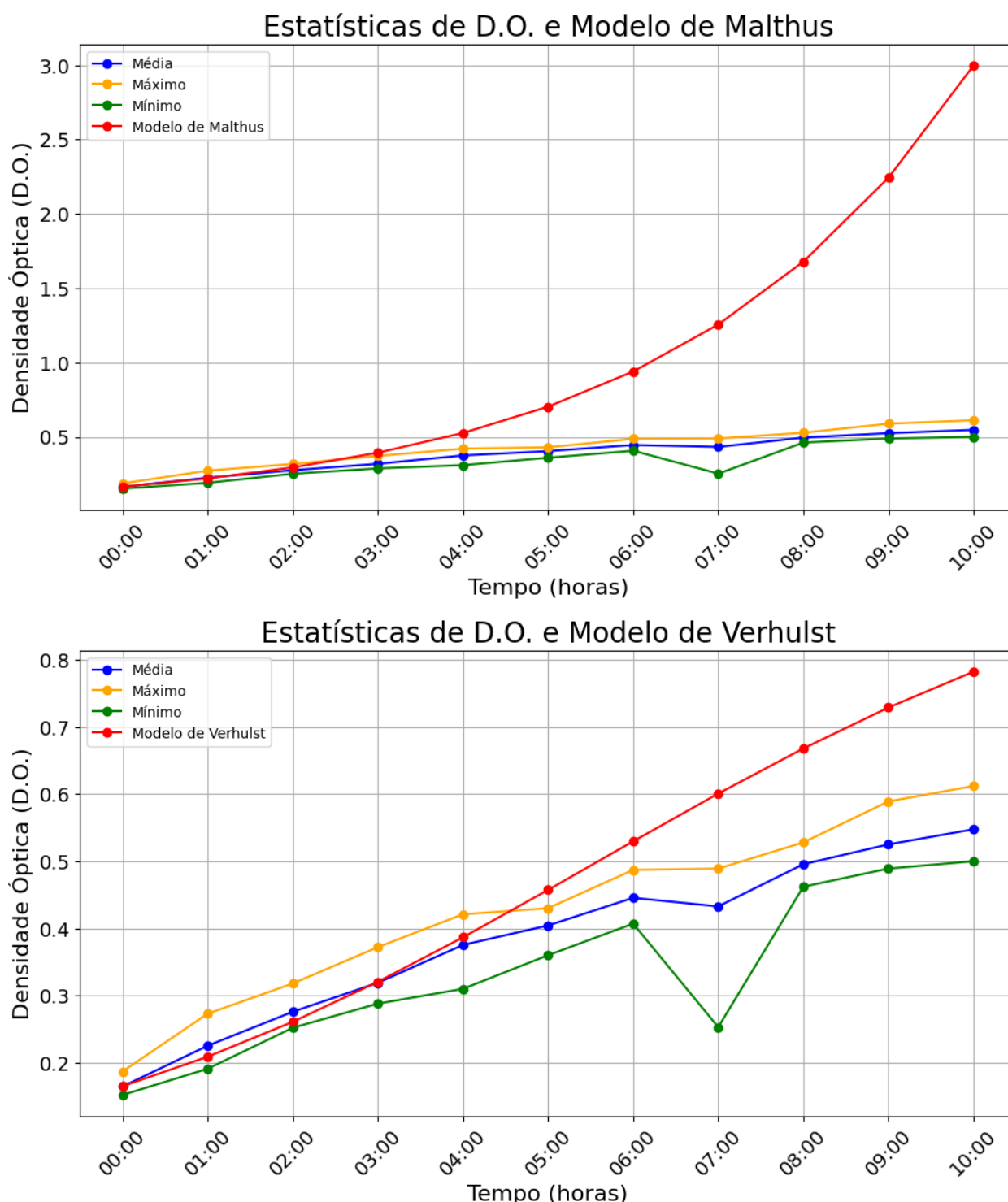


Figura 2: Comparação entre as EDOs de Malthus (Primeiro gráfico) e Verhulst (Segundo gráfico) para DO inicial de 0,165 e tempo máximo de 10h. Fonte: Autoria própria.

Com o objetivo de estabelecer EDIs admissíveis para análise contra os dados obtidos, determinou-se a variação de dois parâmetros: a DO inicial e a taxa de crescimento (Figura 3 e 4). A Figura 3 apresenta a EDI malthusiana resolvida numericamente por Euler e Runge-Kutta de quarta ordem. Há uma diferença de 3 pontos entre o valor máximo obtido por cada método numérico. Ainda assim,

diferença entre os valores de máximo e mínimo do intervalo no instante de 10 horas é maior que 4 de D.O. para ambas, indicando uma região abrangente e fora do que é esperado para a medida de D.O. de crescimento bacteriano. Esse tipo de experimento não deve superar o valor de 1: todo valor acima de 1 se tornará um valor irreal, uma vez que a faixa linear de medição confiável da maioria dos espectrofotômetros é de até aproximadamente 1. Além disso, pode-se ressaltar que amostras altamente saturadas resultam em uma alta dispersão de luz, o que gera leituras imprecisas de absorvância uma vez que a luz não será absorvida de forma linear pelo espectrofotômetro, [18].

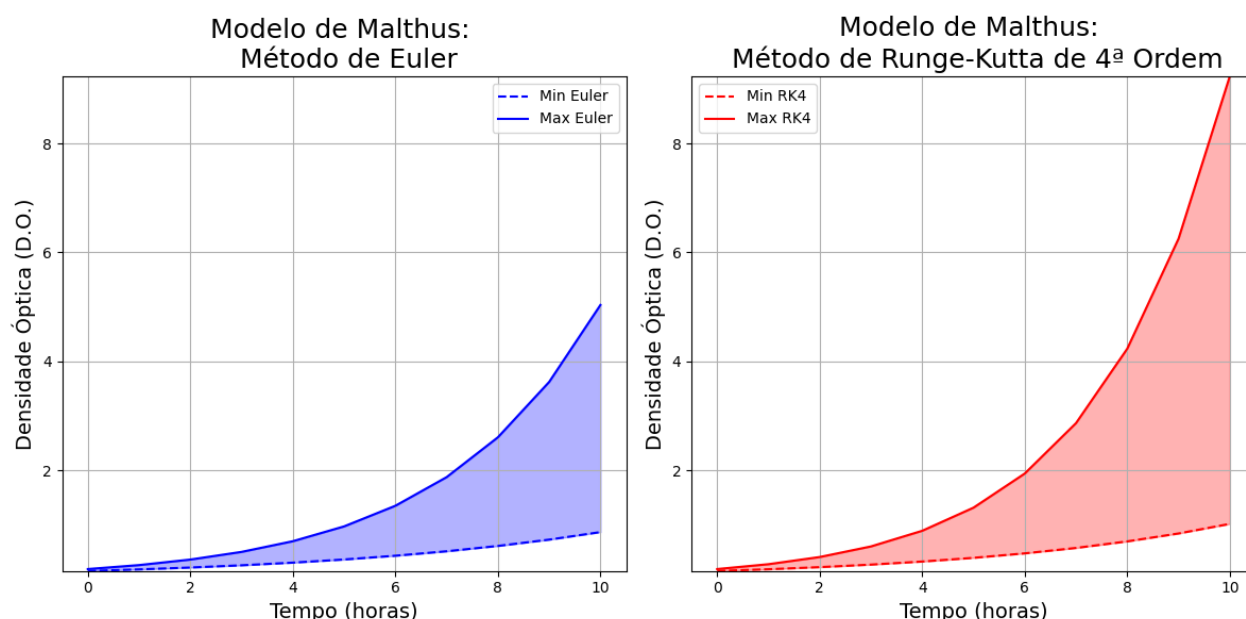


Figura 3: Resoluções numéricas da EDI de Malthus com variação na DO inicial e na taxa de crescimento para t_{max} de 10h, sendo o gráfico da esquerda por Euler e da direita por Runge-Kutta de quarta ordem. Fonte: Autoria própria.

Já na EDI de Verhulst (Figura 4), há uma diferença no comportamento do limite superior e inferior: enquanto o primeiro parece estar atingindo a estabilização após 10h, o segundo não saiu da fase logarítmica. Apesar do comportamento diferente, a diferença entre os limites não é muito grande, com uma diferença de menos de 0,5 pontos entre os valores máximos dos limites superior e inferior finais. A partir do gráfico pode-se apontar, ainda, que os valores obtidos nesse recorte pelos métodos numéricos não estão muito distantes entre si.

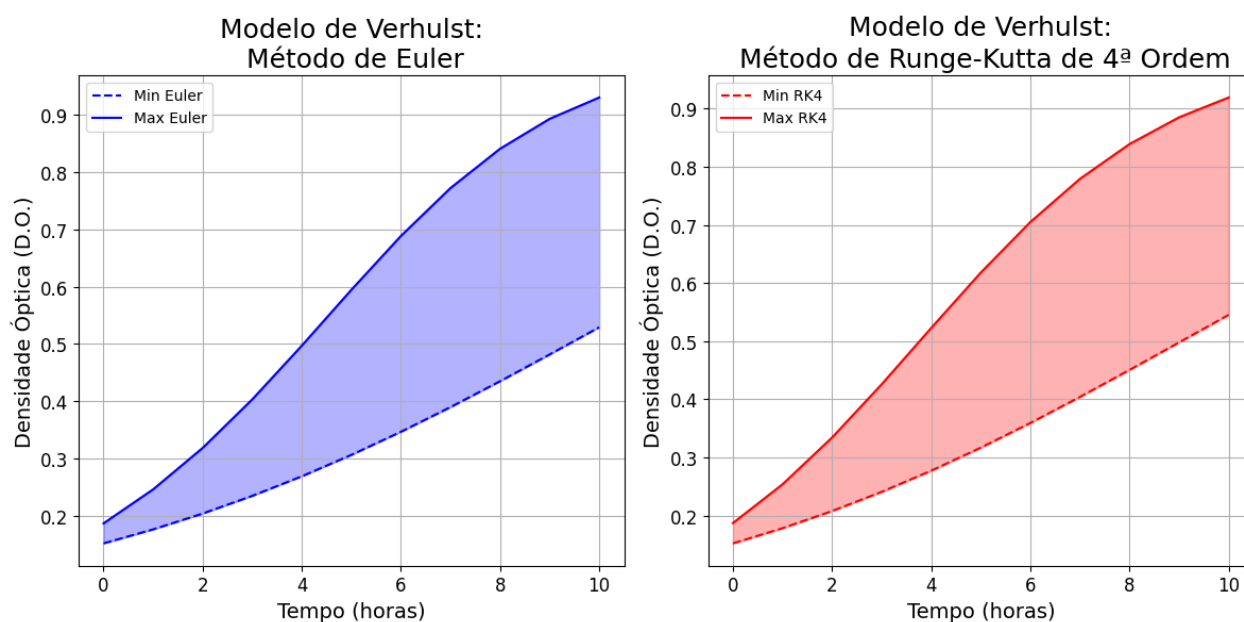


Figura 4: Resoluções numéricas da EDI de Verhulst com variação na DO inicial e na taxa de crescimento para t_{max} de 10h, sendo o gráfico da esquerda por Euler e da direita por Runge-Kutta de quarta ordem. Fonte: Autoria própria.

Comparando agora os dados da Figura 1 com o modelo da Figura 3, é possível observar na Figura 5 que o intervalo da EDI malthusiana é incompatível com os valores obtidos experimentalmente, uma vez que o valor máximo final é significativamente maior ao experimental, e o intervalo não comporta os dados reais com veracidade.

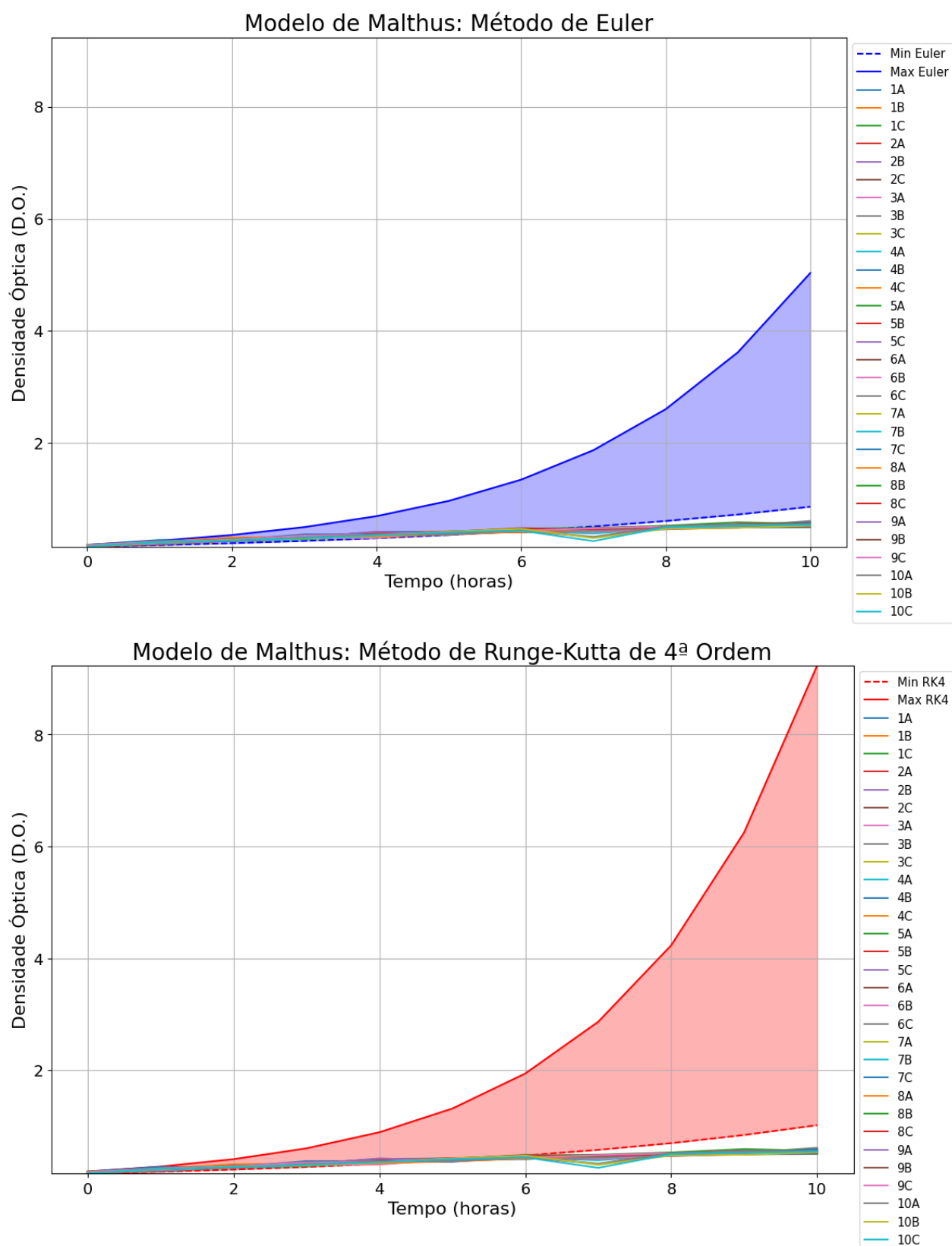


Figura 5: Modelo intervalar de Malthus resolvido numericamente comparado aos dados obtidos no experimento, sendo o primeiro gráfico por Euler e o segundo por Runge-Kutta de quarta ordem. Fonte: Autoria própria.

Já o modelo de Verhulst intervalar apresentado abaixo (Figura 6) apresenta um intervalo mais aproximado ao que seria esperado a partir dos dados experimentais, uma vez que o limite inferior é menor que a média dos valores e o limite superior é menos de 0,3 vezes maior que o valor máximo obtido. Percebe-se que o intervalo compreende, de fato, a maior parte dos valores experimentais, sendo as exceções os valores fora do padrão ocorridos às 7h.

Além disso, pode-se indicar que o modelo resolvido por Euler resulta em um limite inferior um pouco menor que o modelo resolvido por Runge-Kutta de quarta ordem graças a sua menor propagação de erro perante o método de Runge-Kutta. Isso ocorre na teoria intervalar, graças a propagação de incerteza embutida nas operações aritméticas. Isto é a soma (ou qualquer outro operador aritmético) entre dois intervalos sempre produz um intervalo de diâmetro (incerteza) maior. Nesse sentido, como o método de Runge-Kutta efetua mais operações do que o método de Euler, em uma mesma iteração, obtemos o comportamento mencionado acima.

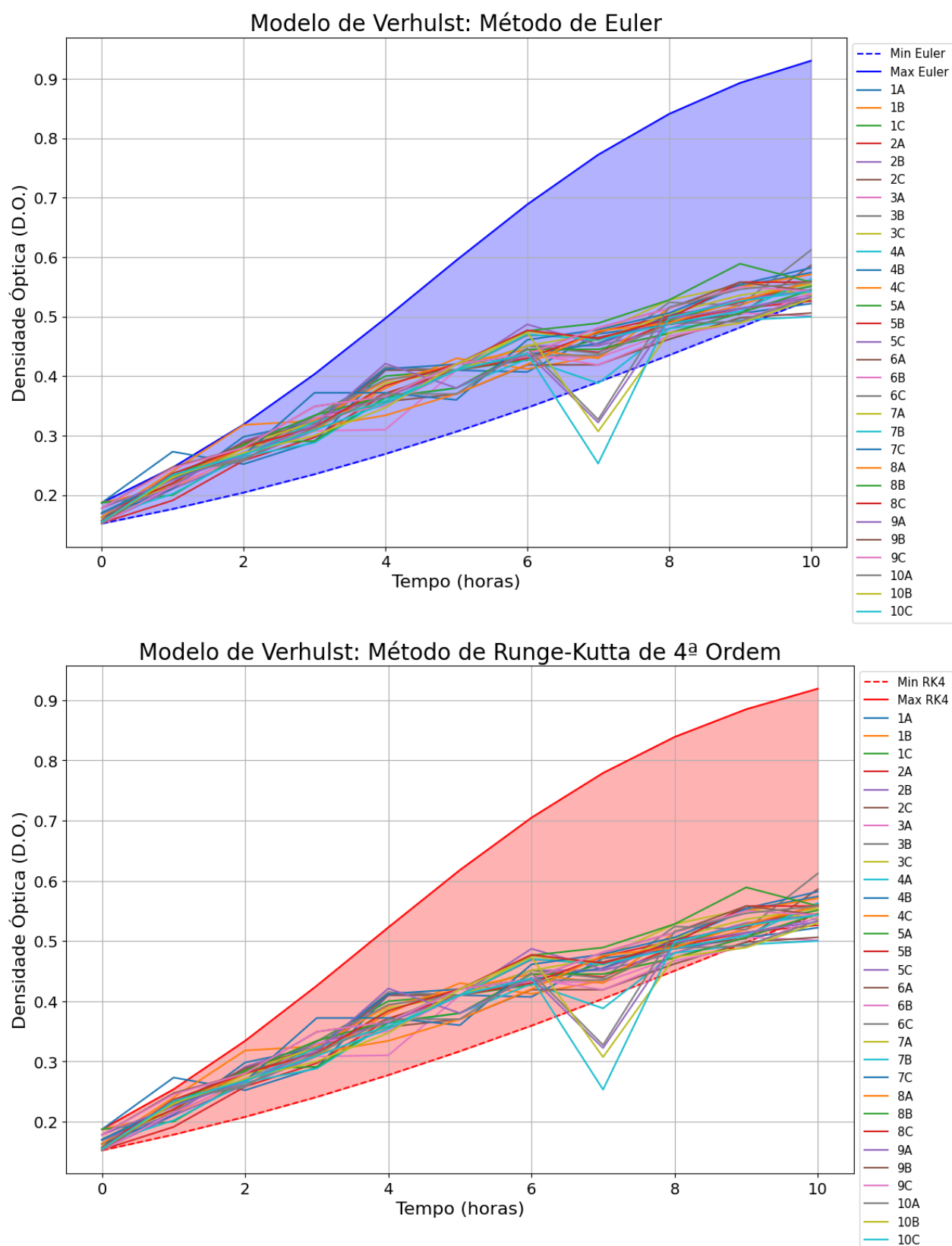


Figura 6: Modelo intervalar de Verhulst resolvido numericamente comparado aos dados obtidos no experimento, sendo o gráfico da esquerda por Euler e da direita por Runge-Kutta de quarta ordem. Fonte: Autoria própria.

5 Discussão

A partir dos resultados anteriores, é perceptível que a modelagem por EDOs não representa adequadamente os dados de crescimento bacteriano. Apesar da EDO de Verhulst (Figura 2) se aproximar razoavelmente do que foi observado, os valores modelados não representam satisfatoriamente nem o comportamento máximo, nem o mínimo, nem o médio, sendo necessário, então, passar ao modelo intervalar.

Dentre as duas EDIs analisadas, a malthusiana (Figura 3) tem um intervalo que apresenta uma amplitude completamente fora do comportamento esperado para a densidade óptica observada experimentalmente, que não deve ultrapassar 1. Além disso, é possível perceber ao comparar os valores obtidos entre Euler e Runge-Kutta de quarta ordem que as resoluções numéricas se diferenciam bastante no limite superior. Isso ocorre principalmente pela propagação maior de erros em métodos com mais contas por passo, uma vez que o erro global é proporcional a ele de maneiras diferentes: para Euler, o erro é linearmente proporcional, enquanto Runge-Kutta de quarta ordem apresenta erro proporcional ao passo elevado a quatro, [19]. Assim, para a proposta do trabalho, o método de Euler apresenta uma solução mais aproximada.

Ao analisar as soluções encontradas para a EDI de Verhulst, percebe-se que há proximidade entre os valores resolvidos numericamente. Ainda assim, levando em consideração o exposto anteriormente, preferencialmente se deve utilizar Euler, por propagar menos erros. Esse fato é ainda corroborado por essa solução abarcar melhor os valores de crescimento inferiores.

6 Conclusões

Neste trabalho, realizou-se o crescimento de bactérias *E. coli* em laboratório para a obtenção de dados de crescimento reais. Comparou-se os dados aos modelos de dinâmica populacional de Malthus e Verhulst, primeiro pelas EDOs associadas e depois pelas EDIs, resolvidas pelos métodos numéricos intervalares de Euler e Runge-Kutta de quarta ordem.

Foi possível observar que as EDOs não conseguem representar bem o comportamento do crescimento bacteriano, que ocorre em um intervalo definido por variações relacionadas a incertezas inerentes a fenômenos biológicos. A comparação entre as EDIs de Malthus e Verhulst com os dados reais permitiu observar que a dinâmica populacional que melhor captura o crescimento bacteriano é a descrita por Verhulst, e que a natureza característica de incerteza do experimento torna necessário utilizar um método numérico que propague a menor quantidade possível de erro, ou seja, dentre os dois métodos utilizados a resolução pelo método de Euler se mostra mais apropriada e resulta em uma aproximação mais fiel à realidade.

Por fim, foi possível validar a modelagem dos dados do experimento pela modelagem matemática associada às equações dos modelos populacionais, sendo elas EDOs ou suas respectivas generalizações, as EDIs, e seus respectivos métodos de resolução. Mostrou-se que a utilização dessas duas poderosas ferramentas depende das características do experimento estudado, afinal, as duas se apresentam como importantes instrumentos para estudar problemas que necessitem de modelagem, sucedendo em melhores resultados. Também é factível afirmar que as EDOs são melhores para resolver problemas determinísticos, como a modelagem de sistemas físicos, já as EDIs são melhores para resolver problemas com incertezas intrínsecas, como a modelagem de sistemas biológicos.

7 Considerações Finais

Uma questão que pode surgir é o motivo de tamanha proximidade dos valores experimentais do limite inferior da solução intervalar, principalmente a partir da sétima hora. Durante a realização do experimento, problemas técnicos no equipamento levaram a uma pausa na rotação de alguns minutos e à necessidade de movê-lo. Sabe-se que as bactérias são sensíveis a mudanças em seu ambiente, o que pode ter influenciado em sua capacidade de replicação e diminuído sua taxa de crescimento.

Além disso, a quantidade de rotações por minuto era inferior à ideal, o que torna improvável a aderência a uma taxa de crescimento máxima pelas bactérias nos falcons. Em uma reprodução desse experimento, seria recomendável a manutenção da estabilidade das condições de crescimento. A adesão ao limite superior do intervalo modelo poderia ser verificada ainda a partir da melhoria dessas condições, permitindo uma análise mais abrangente.

A implementação do modelo, com os métodos numéricos aplicados e os dados, se encontra disponível no repositório do GitHub dos Autores [20].

8 Agradecimentos

O quinto autor agradece o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Brasil. Processo nº 2023/03927-0.

Referências

- [1] FERREIRA, L. M.; FERREIRA, L. R. K. Experimental model: historic and conceptual revision. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 18, p. 1–3, 2003.
- [2] ROCHA, L. D. L. S. et al. Drosophila: um importante modelo biológico para a pesquisa e o ensino de genética. **Scire Salutis**, Aquidabadã, v. 3, n. 1, p. 37–48, 2013.
- [3] COOPER, G. M. **The Cell: a molecular approach**. Sunderland: Oxford University Press, 2000.
- [4] FONSECA, L. **Escherichia coli: uma ferramenta importante para a biotecnologia**. 2017. Disponível em: <https://profissaobiotec.com.br/escherichia-coli-uma-ferramenta-importante-para-biotecnologia/>. Acesso em: 22 jul. 2024.
- [5] BASSANEZI, R. C. Ensino-aprendizagem com modelagem matemática: uma nova estratégia. **Revista de Matemática da UFOP**, Editora Contexto, São Paulo, 2010.
- [6] BERTONE, A. M. A.; BASSANEZI, R. C.; JAFELICE, R. S. M. **Modelagem Matemática**. [S.l.]: Universidade Federal de Uberlândia, 2014.
- [7] SANTANA, I. L.; CASTRO, L. M. Modelagem matemática simples aplicada à dinâmica de sistemas biológicos. In: XIII Semana de Matemática da UESC: Matemática em perspectiva, 2020, Ilhéus. **Anais da [...]**. Ilhéus: Universidade Estadual de Santa Cruz, 2020.
- [8] BOYCE, W. E.; DIPRIMA, R. C. **Equações diferenciais elementares e problemas de valores de contorno**. Rio de Janeiro: Guanabara, 1998.

BARELLI, V. E. G.; LOSS, A. L. P.; RIBEIRO, G. V.; SMETANA, J. H. C.; WASQUES, V. F. Estudo da dinâmica populacional de crescimento bacteriano em laboratório através de equações diferenciais intervalares. **C.Q.D. – Revista Eletrônica Paulista de Matemática**, Bauru, v. 26, e26003, 2025.

DOI: 10.21167/cqdv26e26003 Disponível em: <https://sistemas.fc.unesp.br/ojs/index.php/revistacqd/index>

- [9] ZILL, D. G.; CULLEN, M. R. **Equações diferenciais**. São Paulo: Pearson, 2000.
- [10] BASSANEZI, R. C.; FERREIRA JR, W. C. **Equações diferenciais com aplicações em modelagem**. São Paulo: Thomson Learning, 2003.
- [11] OLIVEIRA, P. S. **Estudo de modelos matemáticos com equações diferenciais ordinárias em sistemas biológicos**. Florianópolis: [s.n.], 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Matemática) – Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas.
- [12] VACCARO, G. L. R. **Solução de Equações Intervalares**. Tese (Doutorado em Ciência da Computação) — Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2001.
- [13] WIDDEL, F. **Theory and Measurement of Bacterial Growth**. São Paulo: Pearson, 2007. v. 4.
- [14] TAVONI, R.; OLIVEIRA, R. Z. G. Os modelos de crescimento populacional de malthus e verhulst - uma motivação para o ensino de logaritmos e exponenciais. **C.Q.D. – Revista Eletrônica Paulista de Matemática**, Bauru, v. 2, n. 2, p. 86–99, 2013.
- [15] NEVES, R. T. et al. O modelo de malthus e verhulst na dinâmica de populações. **Proceeding Series of the Brazilian Society of Applied and Computational Mathematics**, v. 3, n. 2, 2015.
- [16] MOORE, R. E.; KEARFOTT, R. B.; CLOUD, M. J. **Introduction to interval analysis**. Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics (SIAM), 2009.
- [17] MOORE, R. E. **Methods and Applications of Interval Analysis**. Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics (SIAM), 1987. v. 2.
- [18] STEVENSON, K. et al. General calibration of microbial growth in microplate readers. **Scientific Reports**, v. 6, p. 38828, 2016.
- [19] RUGGIERO, M. A. G.; LOPES, V. L. D. R. **Cálculo Numérico: aspectos teóricos e computacionais**. São Paulo: Pearson Universidades, 2000.
- [20] BARELLI, V. E. G.; LOSS, A. L. P.; VIÉGAS, G. R. **Crescimento bacteriano**. 2024. Repositório do GitHub. Disponível em: https://github.com/Leprechas/Crescimento_Bacteriano/. Acesso em: 22 jul. 2024.