

MODELAGEM APLICADA AOS PROCESSOS DIGESTIVOS E METABÓLICOS DO SUÍNO

APPLIED MODELING TO THE DIGESTIVE AND METABOLIC PROCESSES OF THE PIG

Paulo Alberto Lovatto^{1,3} Daniel Sauvant^{2,3}

RESUMO

Esse estudo bibliográfico descreve os princípios mais importantes da modelagem aplicada aos processos digestivos e metabólicos do suíno. Essa forma de modelagem se apóia, sobretudo, em dois princípios matemáticos: a linearidade e a não-linearidade, sendo representada essencialmente pelas leis de ação de massa e de Michaelis-Menten, respectivamente. Os modelos foram classificados em explicativos, temporais e paramétricos. Os explicativos descrevem a forma de integração do conhecimento, podendo ser empíricos ou mecânicos. Os temporais definem a forma de integração do conhecimento em função do tempo, podendo ser estáticos ou dinâmicos. Os paramétricos associam os parâmetros temporais e explicativos, podendo ser deterministas ou estocásticos. Os modelos de crescimento foram integrados em níveis mais subjacentes que os de digestão. Os princípios metabólicos que envolvem o anabolismo e o catabolismo tissulares, bem como as vias de utilização dos nutrientes foram melhor estudados nos tecidos proteicos. A presente revisão mostra que os modelos de digestão e de metabolismo já desenvolvidos são dinâmicos, deterministas e empíricos. Na maioria dos casos, esses modelos representam parcialmente os fenômenos digestivos e metabólicos do suíno. Os novos modelos devem integrar as formas paramétricas estocásticas, o que os aproxima mais da realidade da cinética celular nos seres vivos, considerando os nutrientes desde a ingestão até sua utilização em nível molecular.

Palavras-chave: suíno, crescimento, modelagem, nutrição.

SUMMARY

This paper reviews the main principles and characterizes the evolution of modeling applied to the swine digestive and metabolic processes. Such modeling is largely based on two mathematical principles: linearity and non-linearity, which were represented essentially by action mass and

Michaelis-Menten laws. The digestive and metabolic models were classified in explanatory, temporal and parametric. Explanatory ones describe the knowledge integration, and could be empirical or mechanistic. Temporal ones define the integration time, and could be static or dynamics. Parametric ones associate temporal and explanatory forms, and could be deterministic or stochastic. To date, growth models were more studied than digestive models. The anabolism, catabolism, and nutrient utilization were better integrated in protein tissues. This review shows that current models are dynamic, deterministic and empirical, representing partially the swine digestive and metabolic process. The new models should integrate the parametric stochastic forms, which would bring them closer to the reality of cellular kinetics, considering nutrients from ingestion to utilization at the molecular level.

Key words: pig, growth, modeling, nutrition.

INTRODUÇÃO

A modelagem aplicada aos seres vivos é estudada há várias décadas. Os estudos pioneiros foram realizados por MONOD (1942), que estabeleceu o primeiro modelo do metabolismo bacteriano. Na nutrição animal, a formulação de dietas através do modelo linear de mínimo custo, que considera as exigências nutricionais do animal e as unidades de alimentação, é a representação mais corrente de modelagem aplicada aos animais domésticos. Embora seja usual, esse modelo tem uma baixa flexibilidade e não leva em conta o efeito animal, o que pressupõe a mesma resposta para todos os animais. Dentro da perspectiva de mudança de paradigma, SAUVANT (1992) propôs uma formulação de dietas em função das respostas múltiplas esperadas dos

¹Veterinário, MSc, Bolsista CNPq, Universidade Federal de Santa Maria, Departamento de Zootecnia, 97105-900, Santa Maria-RS, Brasil. E-mail: plovatto@ccr.ufsm.br. Autor para correspondência.

²Engenheiro Agrônomo, PhD, Institut National Agronomique Paris-Grignon, Département de Sciences Animales.

³Laboratoire de Nutrition et Alimentation. INRA/INAPG – 16, rue Claude Bernard. 75231 PARIS CEDEX 05, France.

animais. Essas respostas não se limitam unicamente à eficácia de transformação dos alimentos, mas igualmente à qualidade dos produtos, ao bem-estar animal e as influências da sanidade e do meio ambiente. Esse tipo de procedimento pressupõe a integração quantitativa dos fenômenos digestivos e metabólicos passíveis de influenciar as respostas dos animais às variações alimentares. Esse objetivo pode ser alcançado graças as pesquisas direcionadas à compreensão dos mecanismos biológicos e, sobretudo, a construção de modelos matemáticos capazes de traduzir as variações desses fenômenos digestivos e metabólicos (SAUVANT, 1992).

A presente revisão se propõe a descrever alguns dos principais elementos já integrados na modelagem de processos digestivos e metabólicos de suínos. Esses elementos se constituem, numa primeira etapa, por noções conceituais, tipológicas e matemáticas de modelos. O segmento dedicado à modelagem aplicada é constituído por um histórico, por exemplos de modelos que alcançaram um alto grau de integração dos diferentes níveis metodológicos e do conhecimento. Por fim, as conclusões serão estabelecidas numa ótica de perspectiva nos campos da pesquisa básica e aplicada.

Conceito de modelagem

O conceito de modelagem é estreitamente ligado à noção de sistema. Um estudo de síntese realizado por SAUVANT (1999) sobre a definição de sistema, estabelecida por diferentes autores, identificou a presença comum de termos como conjunto de elementos, relações, totalidade, organização, finalidade e não aditividade. Nesse sentido, o conceito de SPEDDING (1988) é o que melhor integra esses termos: “modelagem é a abstração e simplificação da realidade capaz de integrar as principais interações e comportamento do sistema estudado, apta a ser manipulada com o objetivo de prever as conseqüências da modificação de um ou de vários parâmetros sobre o comportamento do sistema”. A modelagem é, sobretudo, uma tentativa de integração de diferentes fenômenos, sendo limitada pelos recursos humanos e materiais disponíveis e/ou utilizados na sua construção.

Tipologia de modelos

As publicações de CHERRUAULT (1998) e SAUVANT (1999) uniformizaram os principais aspectos teóricos de uso corrente em modelagem biológica. De maneira geral, os modelos são classificados pela metodologia utilizada para representar os fenômenos que os compõem. Esses

fenômenos são estabelecidos em três níveis: explicativo, temporal e paramétrico.

Explicativo

O nível explicativo é representado pela forma como são integrados os conhecimentos dentro dos modelos. Eles podem ser empíricos ou mecânicos.

Empíricos

A estrutura desses modelos é global e, do ponto de vista metodológico, eles consideram o sistema a ser modelado como uma “caixa preta” (Figura 1). Nesse tipo de modelo, as relações quantitativas são calculadas pelo ajustamento estatístico de dados experimentais, sendo a variação de volume calculada pela diferença entre os fluxos de entrada (fE) e de saída (fS). A formulação de dietas através do modelo linear a mínimo custo é, na nutrição animal, empírico pois ele ignora as relações de utilização dos nutrientes. Ou seja, a partir da ingestão (entrada) o modelo pressupõe o ganho máximo de peso (saída) sem explicitar a cinética pós digestiva dos nutrientes e as respostas individuais dos animais.

Mecânicos

Os modelos mecânicos têm por objetivo traduzir as respostas globais do organismo se apoiando nas relações dos fenômenos subjacentes, ou seja, é a compreensão do que acontece no interior da caixa preta (Figura 2). Do ponto de vista da nutrição ou do metabolismo, os modelos mecânicos podem considerar diferentes níveis de agregação. Dependendo do interesse e da disponibilidade de informações, as relações podem ser estabelecidas entre tecidos, órgãos, células ou moléculas. O resultado desse tipo metodológico é que as entradas e as saídas do sistema são funções de todas as relações internas do sistema, e que a variação de massa por unidade de tempo (dQ/dt) é igual à diferença entre E ($f\sum fE$) e S ($f\sum fS$). O modelo mecânico deve explicar, a partir da ingestão, todas as etapas das utilizações digestiva e metabólica dos

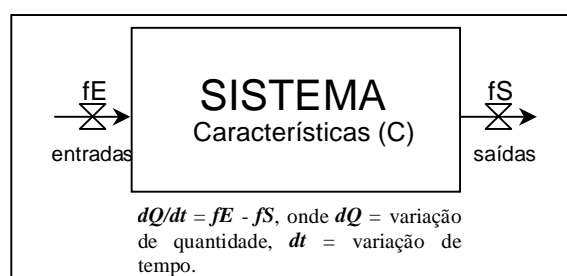


Figura 1 – Princípio de modelagem empírica.

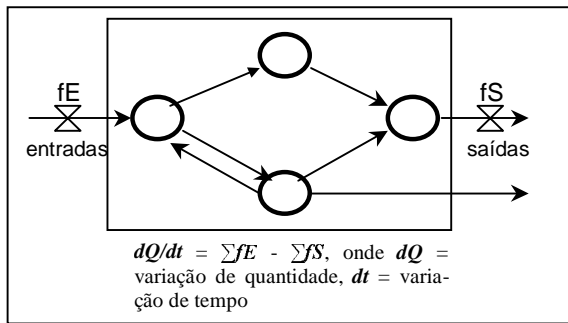


Figura 2 – Relações subjacentes observadas na modelagem mecânica.

nutrientes traduzindo, em última análise, os requerimentos para a manutenção e produção.

Temporal

As variáveis medidas (n_i) de um sistema (S) durante um período de tempo (t) descrevem o estado temporal do sistema. Se $S = n_i t_1$ o modelo é considerado estático, entretanto se t é superior a 1 ($S = n_i t_1, n_i t_2, \dots, n_i t_n$) ele é dinâmico. Em modelagem da nutrição e do metabolismo, a representação dos fenômenos fisiológicos e bioquímicos requer uma integração dinâmica. Por isso os modelos mais explicativos (POMAR *et al.*, 1991; PETTIGREW *et al.*, 1992; BASTIANELLI *et al.*, 1996) propuseram esta forma de representação.

Paramétrico

O nível paramétrico é representado pela forma de integração de variáveis quanti e/ou qualitativas do sistema (ROSSI, 1991). Se, por exemplo, a variação de um volume (Q) segue a lei de ação de massa, a representação matemática é $dQ/dt = k * Q$ na qual k é a variável de quantificação, podendo ser integrada de forma determinista ou estocástica.

Determinista

A variável k muda de valor em função do tempo sempre da mesma maneira. Essas mudanças seguem um modelo pré-determinado e estabelecido sobre certas leis naturais conhecidas. A taxa fracionária (k_s) de síntese proteica é um exemplo de processo determinista.

Estocástico

Em um processo estocástico, os valores de k mudam ao longo do tempo mas, contrariamente ao determinista, não seguem valores pré-determinados. Os valores de k são aleatórios, mas não totalmente, pois existe uma probabilidade de distribuição (de Poisson, por ex.) que descreve o comportamento de k .

Histórico

A modelagem matemática dos processos digestivos e metabólicos dos animais domésticos é anterior ao surgimento do conceito *leis de respostas* (SAUVANT, 1992). Foi durante os anos 70 que a equipe de Baldwin (BALDWIN, 1976; BALDWIN & BLACK, 1979) estabeleceu os princípios e o primeiro modelo de simulação dos efeitos nutricionais e fisiológicos sobre o crescimento animal. Embora estático e pouco explicativo, esse modelo já indicava a necessidade de estabelecer compartimentos para os principais tecidos orgânicos. O desenvolvimento da modelagem aplicada à nutrição de suínos foi posterior e menos intensa que para os ruminantes. Alguns modelos simples, limitados aos fluxos metabólicos de elaboração das massas proteicas e lipídicas do suíno em crescimento foram publicados (WHITTEMORE & FAWCETT, 1974 e 1976). O modelo mais completo do

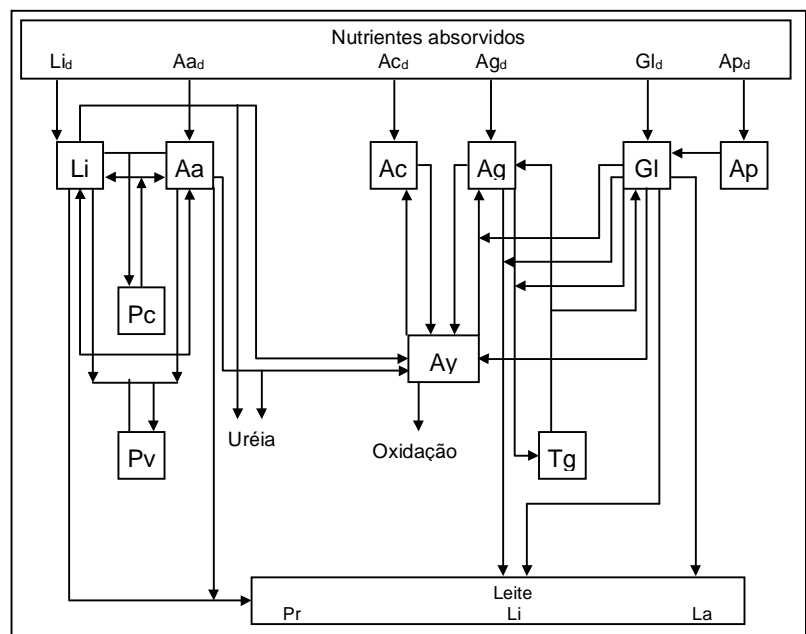


Figura 3 - Representação resumida do modelo. As variáveis de estado mostradas são lisina (Li), outros amino ácidos (Aa), ácido acético (Ac), ácidos graxos (Ag), glicose (Gl), ácido propiônico (Ap), acetil-coenzima A (Ay), proteínas da carcassa (Pc), proteínas viscerais (Pv), reservas de triglicerídeos (Tg), proteína (Pr), gordura (Li) e La (lactose) do leite. Adaptado de PETTIGREW *et al.* (1992).

metabolismo do suíno foi desenvolvido por PETTIGREW *et al.* (1992) sobre a porca em lactação (Figura 3). Esse modelo tem servido de base conceitual para a modelagem do metabolismo do crescimento e da lactação. Nossa revisão permitiu observar que a quase totalidade dos modelos de crescimento priorizou a cinética tissular em detrimento dos fenômenos de ingestão, digestão e absorção. Por isso a bibliografia sobre a modelagem dos processos mecânicos, bioquímicos e fisiológicos da fase pré-absorptiva dos nutrientes é escassa. Entretanto um modelo (Figura 4), desenvolvido por BASTIANELLI *et al.* (1996), integrou satisfatoriamente esses fenômenos e alcançou um alto grau de explicação. Embora complicado, esse modelo integra a maioria dos elementos relacionados à digestão e absorção, por isso ele será explorado dentro des-sa revisão.

Compartimentalização e fluxos

Os modelos mecânicos são baseados numa estrutura de compartimentos, os quais são ligados por fluxos de trocas (SAUVANT *et al.*, 1995). Os compartimentos são a representação mais simples da variação de massa Q em função do tempo t pois, através da integração de equações diferenciais, é possível prever o comportamento dessa variação. A definição dos compartimentos (número e natureza) e dos fluxos precede a construção do mode-

lo. O número e o grau de especificidade dos compartimentos são relacionados aos objetivos explicativos do modelo, ou seja, a que nível será integrado o conhecimento (tecidos, órgãos, metabólitos, etc). Esse número deve ser reduzido, ao menos nas primeiras fases de desenvolvimento do modelo, para conservar uma estrutura simples (GILL *et al.*, 1989).

Os fluxos de entrada e saída obedecem, na grande maioria dos casos, a dois modelos

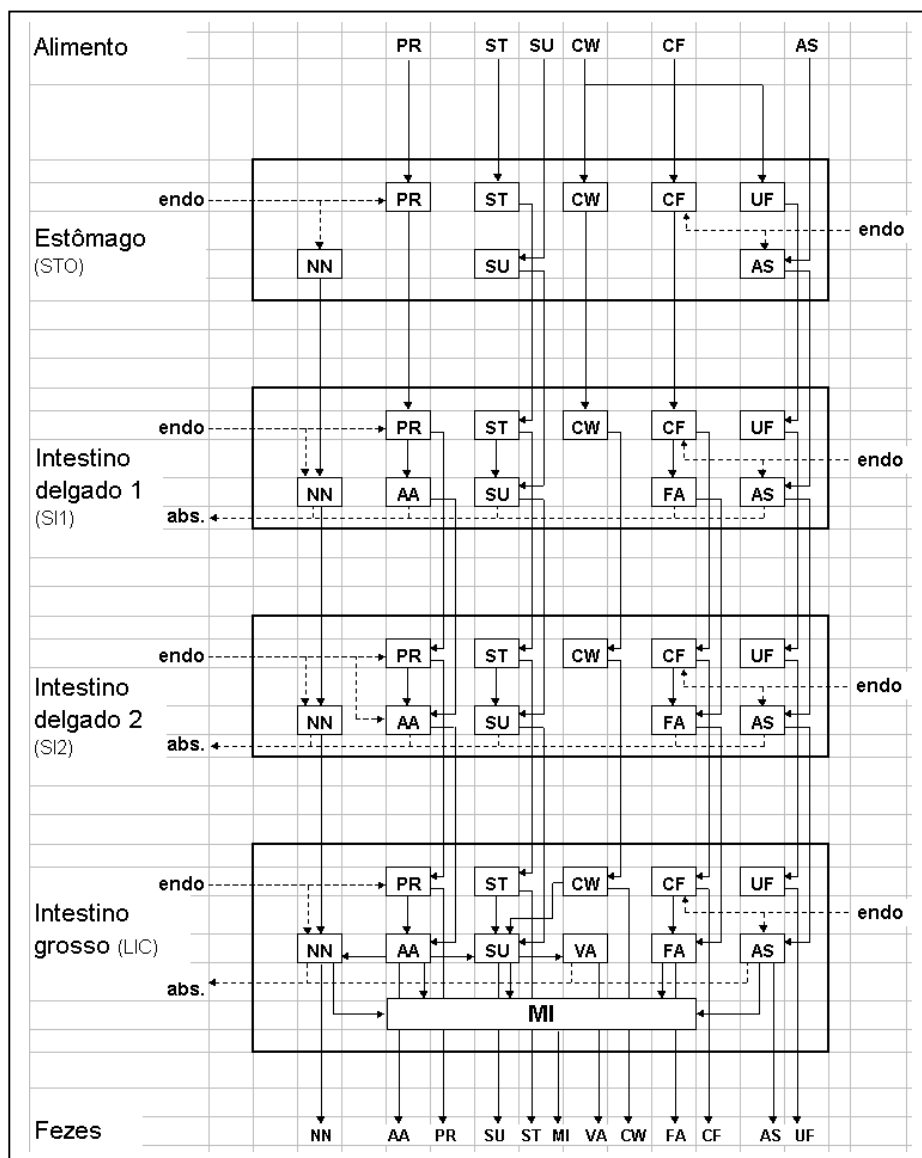


Figura 4 - Diagrama do modelo. Estruturas apresentadas: compartimentos anatômicos (AC): estômago (STO), intestino delgado (SI1 e SI2) e intestino grosso (LIC). Sub-compartimentos bioquímicos (BSC): nitrogênio não proteico (NN); proteína (PR); pool de amino ácidos (AA); amido (ST); açúcares (SU); paredes celulares digestíveis (CW); lipídeos (CF); ácidos graxos (FA); paredes celulares indigestíveis (UF); minerais (AS). Sub-compartimento microbiano (MI). Os fluxos entre os compartimentos são representados por linhas contínuas. Outros fluxos (linhas pontilhadas) são as secreções endógenas (endo) e absorção (abs). Fonte: BASTIANELLI *et al.*, 1996).

matemáticos: linear e não linear. O linear (Figura 5) é baseado na lei de ação de massa, no qual o controle de fluxo é feito pelo compartimento doador numa função do tipo $dQ/dt = k * Q$. Essa forma de controle é observada principalmente em modelos nos quais os substratos não são limitantes e k pode ser estimado a partir de dados da literatura.

A outra forma de estabelecer o fluxo é a utilização de um modelo não linear, principalmente a lei de Michaelis-Menten (Figura 6). Nesse caso, o fluxo entre dois compartimentos ij é controlado por Q_i e por Q_j de forma não-linear. Esse processo é clássico em cinética enzimática, na qual o fluxo é controlado pela concentração do substrato $[E + S]$ e pelo produto de reação $[E - S]$. A vantagem da equação de Michaelis-Menten é que ela não necessita, para o estudo da velocidade da reação, das quantificações das variáveis $[E]$ e $[E - S]$, o que facilita sua resolução. Essa representação do controle dos fluxos entre os compartimentos, que vão determinar as trocas tissulares, objetiva reproduzir a função dos nutrientes oriundos dos alimentos e/ou da mobilização tissular.

Embora evidente, a integração precisa desses componentes dentro do mesmo modelo ainda não foi feita. A grande parte dos modelos utilizou o genótipo para estimar os fluxos metabólicos. Estes foram integrados, principalmente, através de equações clássicas de curvas de crescimento e pelo valor de ganho proteico máximo (WHITTEMORE & FAWCETT, 1976; WHITTEMORE, 1986; MOUGHAN & SMITH, 1984). O potencial de ganho foi, muitas vezes, indexado sobre o DNA

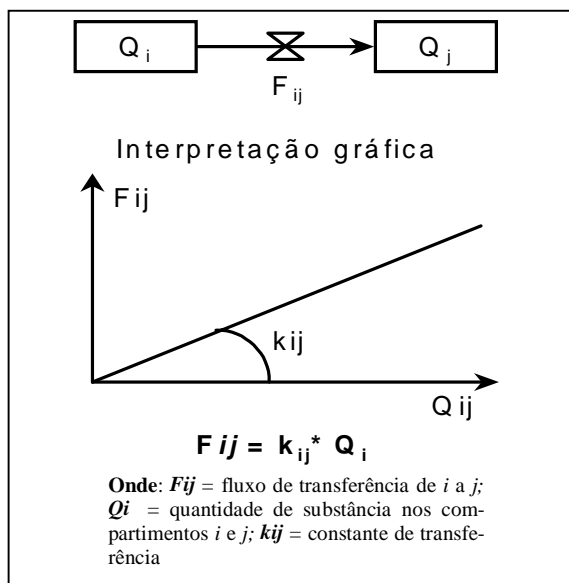


Figura 5 - Estrutura de um sistema compartimental linear.

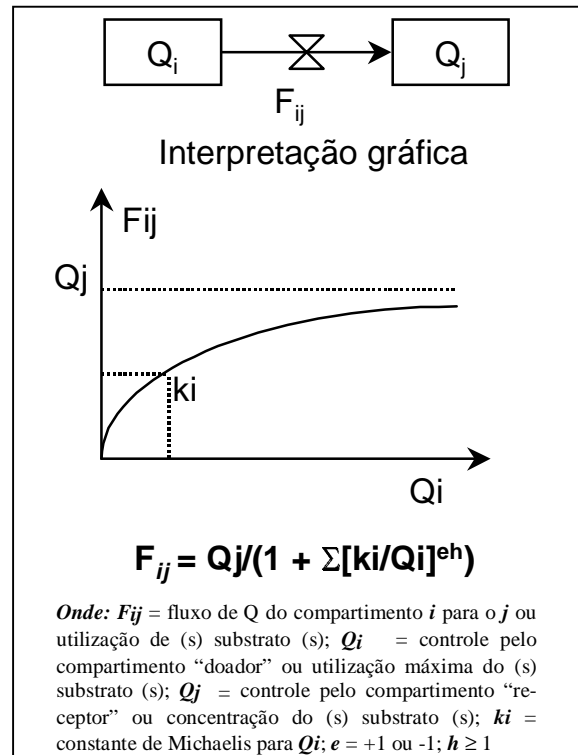


Figura 6 - Estrutura de um sistema compartimental não linear.

(BALDWIN & BLACK, 1979; POMAR *et al.*, 1991). Esta escolha representa a forma mais precisa de integrar os parâmetros genéticos, mas é limitada pela insuficiência de dados precisos sobre a expressão dos gens durante a vida do suíno.

Modelos de digestão

A alimentação representa o aporte mais importante de substratos aos metabolismos. A estimação de alimento, como no modelos de BALDWIN & BLACK (1979), de POMAR *et al.* (1991) e de KNAP & SCHRANA (1996), deu-se a partir das necessidades de crescimento (principalmente os tecidos proteico e lipídico) e manutenção. Uma forma alternativa de estimação do alimento ingerido, baseada em equações teóricas, foi proposta por DE LANGE (1995). Embora esses modelos tenham integrado bem a utilização metabólica, eles permaneceram extremamente limitados nos aspectos relacionados à utilização digestiva dos nutrientes. Alguns, como os desenvolvidos por WHITTEMORE & FAWCETT (1974 e 1976) e POMAR *et al.* (1991), foram mais explicativos ao integrarem esses fatores em modelos simples de suínos em crescimento. Com a evolução da modelagem, duas formas principais de predição de ingestão foram desenvolvidas. A primeira considera que o consumo é determinado pela

capacidade em utilizar os nutrientes, ou seja, para satisfazer as necessidades de manutenção e de produção. A segunda utiliza o peso corporal (vivo ou metabólico) como critério principal (ARC, 1981, NRC, 1998) de estimação da necessidade de ingestão de alimento.

Como foi observado anteriormente, a ingestão e a digestão não foram alvos de modelagem como as cinéticas pós-absorptivas e o metabolismo tissular. Entretanto, o modelo de digestão e absorção (Figura 4) elaborado por BASTIANELLI *et al.* (1996) integrou todos esses aspectos de maneira mecânica e dinâmica. Nele, são considerados a maior parte dos nutrientes da dieta, o trânsito, a digestão e absorção intestinais e as perdas endógenas viscerais de aminoácidos. Nesse modelo, o tubo gastrointestinal é dividido em 4 compartimentos anatômicos: estômago, intestino delgado 1 (duodeno e jejuno), intestino delgado 2 (íleo) e intestino grosso. Estes compartimentos integram 44 sub-compartimentos bioquímicos que representam os nutrientes alimentares e/ou endógenos e seus metabólitos.

Modelos de crescimento

Os eventos crescimento e metabolismo são descritos juntos, pois a modelagem do metabolismo implica obrigatoriamente a integração do crescimento. Vários modelos consideraram os tecidos proteico e lipídico como os dois compartimentos de base (WHITTEMORE & FAWCETT, 1976; FERGUSON *et al.*, 1997; KNAP & SCHRAMA, 1996). Ao se compararem esses dois tecidos, observa-se que os aspectos estruturais e bioquímicos do tecido proteico são melhor detalhados que os do tecido lipídico. Esta valorização permitiu a integração de aspectos metabólicos importantes como o turnover proteico (DANFAER, 1991; KNAP, 1996), as utilizações específicas de certos aminoácidos (MOUGHAN & SMITH, 1984) e os metabolismos protéicos diferenciados para o fígado, o plasma, os tecidos musculares, gastrointestinal e conjuntivo (KNAP & SCHRAMA, 1996). A quantificação do tecido lipídico é, entretanto, associada às proteínas totais pela relação lipídeo:proteína (WHITTEMORE & FAWCETT, 1974; FERGUSON & GOUS, 1983) ou pelo balanço energético (WHITTEMORE & FAWCETT, 1976; MOUGHAN *et al.*, 1987; BALDWIN & BLACK, 1979). Os outros componentes tissulares (água e minerais) são quantificados de forma alométrica aos compartimentos proteico e, eventualmente, ao lipídico, não se constituindo compartimentos com cinética independente (WHITTEMORE & FAWCETT, 1976).

Incorporação dos princípios metabólicos

Anabolismo tissular

Alguns modelos se apóiam sobre uma síntese proteica susceptível de ser limitada por um ou vários substratos. É o caso da síntese de proteínas, dependente da disponibilidade de aminoácidos após a satisfação das necessidades oxidativas (MOUGHAN & VERSTEGEN, 1988), da repartição dos substratos entre os fluxos anabólico e catabólico com uma regulação enzimática (DANFAER, 1991), da prioridade das sínteses tissulares (KNAP, 1996; KNAP & SCHRAMA, 1996) e da limitação do ganho proteico pelos aportes energéticos (BLACK *et al.*, 1986; de GREEF & VERSTEGEN, 1995; WHITTEMORE, 1995).

A construção de modelos metabólicos é particularmente complexa e de difícil ajuste. Se, por um lado, essas razões justificam a escassez desse tipo de enfoque na bibliografia, por outro, elas permitiram uma acentuada qualificação dos modelos de metabolismo. É o caso do modelo metabólico da porca em lactação (Figura 3) desenvolvido por PETTIGREW *et al.* (1992). Ele integrou os compartimentos metabólicos plasmáticos (lisina, aminoácidos totais, acetato, ácidos graxos, glicose e ácido propiônico) como também componentes do metabolismo intermediário (Acetil CoA e ATP). Os fluxos inter-compartimentais seguem cinéticas *michaelianas* (Michaelis-Menten) ou a *lei de ação de massa*. Por outro lado, uma equação teórica e quadrática do tempo traduz a regulação a longo prazo (*homeoretic regulation*) da lactação. Um aspecto interessante desse modelo é que ele permite a mobilização tissular em função do fornecimento e da utilização dos aminoácidos e da energia.

Catabolismo tissular

O procedimento clássico utilizado dentro dos modelos de crescimento é de associar o catabolismo ao anabolismo por uma constante. Nesse caso, os produtos do catabolismo não são reincorporados no processo de síntese (POMAR *et al.*, 1991; KNAP & SCHRAMA, 1996). Apenas dois modelos (DANFAER, 1991; PETTIGREW *et al.*, 1992) integraram de maneira dinâmica catabolismo e o turnover dos aminoácidos. Embora os dois modelos tenham incluído esses processos, eles são limitados na explicação, ou seja, são pouco mecânicos.

Vias de utilização metabólica dos aminoácidos

Síntese de proteínas

Os modelos de crescimento deveriam integrar, no mínimo, os aminoácidos essenciais no processo de síntese proteica. Entretanto, os

aminoácidos foram considerados, muitas vezes como compartimento único, representados pela massa proteica total (WHITTEMORE & FAWCETT, 1976; POMAR *et al.*, 1991), ou mesmo dois, em função do “pool” intracelular e da massa proteica total (DANFAER, 1991), ou em mais de dois, em função da especificidade metabólica de cada amino ácido e de cada tecido proteico (KNAP & SCHRAMA, 1996). Considerados a nível bioquímico, os modelos são mais heterogêneos. Certos modelos ignoraram completamente os amino ácidos e suas reações (WHITTEMORE & FAWCETT, 1976; POMAR *et al.*, 1991). Outros utilizaram a lisina e o “pool” dos outros aminoácidos (PETTIGREW *et al.*, 1992). Finalmente, alguns modelos consideraram o “pool” de aminoácidos essenciais (DANFAER, 1991; MOUGHAN, 1994; KNAP e SCHRAMA, 1996).

Degradação

Os processos de degradação proteica e de desaminação foram raramente integrados nos modelos (EMMANS & KYRIAZAKIS, 1997). De maneira bastante estática e simples, MOUGHAN (1994) utilizou uma constante oxidativa associada aos aportes dos aminoácidos essenciais. Uma aproximação bioquímica mais precisa foi estabelecida por PETTIGREW *et al.* (1992) que incorporaram uma regulação *michaeliana* do catabolismo dos aminoácidos em função de suas disponibilidades associadas à energia. No contexto atual de limitação dos dejetos nitrogenados, é importante integrar de forma mais precisa o catabolismo dos aminoácidos.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Os modelos já desenvolvidos os quais representam bem os fenômenos bioquímicos e fisiológicos são dinâmicos, deterministas e empíricos. As próximas etapas de desenvolvimento devem estudar as formas paramétricas estocásticas, o que aproximaria esses modelos da cinética molecular nos seres vivos.

A representação compartimentalizada dos modelos de digestão e do metabolismo é a ideal para o estudo da variação da massa durante o período de simulação.

Embora a maioria dos modelos do metabolismo e crescimento tenha ignorado os aspectos da digestão/absorção, existe uma necessária complementaridade entre as cinéticas pré e pós-digestivas. Por isso a modelagem do metabolismo deverá integrar também a da digestão.

O conhecimento molecular atual permite o estabelecimento de rotas metabólicas em níveis

menos agregados (mais explicativos) mas, exceto para organismos inferiores, a integração dessas micro-diversidades persiste como um desafio à modelagem.

A modelagem inexistente “per se”, por isso ela deverá contribuir com a sistematização do conhecimento existente em digestão e metabolismo do suíno, indicando a necessidade de pesquisas que gerem de novos conhecimentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARC, **The Nutrient Requirements of Pigs**. Slough, UK: Agricultural Research Council, Commonwealth Agriculture Bureaux., 1981.
- BALDWIN, R.L. Principles of modelling animal systems. **Proc NZ Soc Anim Prod**, v.36, p.128-136, 1976.
- BALDWIN, R.L., BLACK, J.L. Simulation of the effects of nutritional and physiological status on the growth of mammalian tissues: description and evaluation of a computer program. **CSIRO Aust Anim Res Lab Tech**, n.6, p.1-35, 1979.
- BASTIANELLI, D., SAUVANT, D., RERAT, A. Mathematical modelling of digestion and nutrient absorption in pigs. **J Anim Sci**, v.74, p.1873-1887, 1996.
- BLACK, J.L., CAMPBELL, R.G., WILLIAMS, I.H., *et al.* Simulation of energy and amino acid utilization in the pig. **Res Dev Agric**, v.3, p.121-145, 1986.
- CHERRUAULT, Y. **Modèles et méthodes mathématiques pour les sciences du vivant**. Paris : Presses Universitaires de France, 1998. 299p.
- DANFAER, A. Mathematical modelling of metabolic regulation and growth. **Liv Prod Sci**, v.27, p.1-18, 1991.
- DE GREEF, K.H. VERSTEGEN, M.W.A. Evaluation of a concept energy partitioning in growing pigs. In: MOUGHAN, P.J., VERSTEGEN, M.W.A., VISSER-REYNEVELD, M.I., (Eds). **Modelling growth in the pig**, Wageningen : EAAP, 1995. N.78, p.137-149.
- DE LANGE, C.F.M. Framework for a simplified model to demonstrate principle of nutrient partitioning for growth in the pig. In: MOUGHAN, P.J., VERSTEGEN, VISSER-REYNEVELD, M.W.A. (Ed). **Modelling growth in the pig**, Wageningen : EAAP, 1995. N.78, p.71-85.
- EMMANS, G.C., KYRIAZAKIS, I. Models of pig growth: problems and proposed solutions. **Liv Prod Sci**, v.51, p.119-129, 1997.
- FERGUSON, N.S., GOUS, R.M. Evaluation of pigs genotypes. 1. Theoretical aspects of measuring genetic parameters. **Anim Prod**, v.56, p.233-243, 1983.
- FERGUSON, N.S., GOUS, R.M., EMMANS, G.C. Predicting the effects of animal variation on growth and food intake in growing pigs using simulating modelling. **Anim Sci**, v.64, p.513-522, 1997.
- GILL, M., BEEVER, D.E., FRANCE, J. Biochemical bases needed for the mathematical representation of whole animal metabolism. **Nutr Res Rev**, v.2, p.181-200, 1989.

- KNAP, P.W. Stochastic simulation of growth in pigs: protein turn-over-dependent relations between body composition and maintenance requirements. **Anim Sci**, v.63, p.549-561, 1996.
- KNAP, P.W., SCHRAMA, J.W. Simulation of growth in pigs: approximation of protein turnover parameters. **Anim Sci**, v.63, p.533-547, 1996.
- MONOD, J. **Recherche sur la croissance des cultures bactériennes**. Paris : Herman, 1942. 210p.
- MOUGHAN, P.J. Modelling amino acid absorption and metabolism in the growing pig. In: J.P.F. D'MELLO (editor), **Amino acids in farm animal nutrition**. Edinburgh, UK : Cab International, 1994. p.133-154.
- MOUGHAN, P.J., SMITH, W.C. Prediction of dietary protein quality based on a model of the digestion and metabolism of nitrogen in the growing pig. **N Z J Agric Res**, v.27, p.501-507, 1984.
- MOUGHAN, P.J., SMITH, W.C., PEARSON, G. Description and validation of a model simulating growth in the pig (20-90kg live weight). **N Z J Agric Res**, v.30, p.481-489, 1987.
- MOUGHAN, P.J., VERSTEGEN, M.W.A. The modelling of growth in the pig. **N Z J Agric Res**, v.36, p.145-166, 1988.
- NRC, **Nutrient Requirements of Swine**. 10th ed. Washington : National Academy, 1998. 189p.
- PETTIGREW, J.E., GILL, M., FRANCE, J., *et al.* A mathematical model integration of energy and amino acid metabolism of lactating sows. **J Anim Sci**, v.70, p.3742-3761, 1992.
- POMAR, C., HARRIS, D.L., MIENVILLE, F. Computer simulation model of swine production systems: I. Modelling the growth of young pigs. **Anim Sci**, v.69, p.1468-1488, 1991.
- ROSSI, J.A. An informatics approach to complex research problems. Dynamic process modelling. **Computers in Nursing**, v.9, n.1, p.7-14, 1991.
- SAUVANT, D. La modélisation systémique en nutrition. **Repr Nutr Dev**, v.32, p.217-230, 1992.
- SAUVANT, D. **Analyse systémique et modélisation: introduction**. Cours Supérieur d'Alimentation des Animaux Domestiques. Paris : INAPG-DSA, 1999. 9p.
- SAUVANT, D., BASTIANELLI, D., VAN MILGEN, J. Systèmes d'unités d'alimentation et lois de réponse du porc aux régimes alimentaires. **Journées Rech Porcine**, France, v.27, n.237-244, 1995.
- SPEDDING, C.R.W. General aspects of modelling and its application in livestock production. In: KORVER, S., VAN ARENDOK, J.A.M. (Eds). **Modelling of livestock production systems**. London : Kluwer Academic, 1988. p.3-13.
- WHITTEMORE, C.T. An approach to pig growth modelling. **J Anim Sci**, v.63, p.615-621, 1986.
- WHITTEMORE, C.T. Modelling the requirement of the young growing pig for dietary protein. **Agricultural Systems**, v.47, p.415-425, 1995.
- WHITTEMORE, C.T., FAWCETT, R.H. Model responses of the growing pig to the dietary intake of energy and protein. **Anim Prod**, v.19, p.221-231, 1974.
- WHITTEMORE, C.T., FAWCETT, R.H. Theoretical aspects of a flexible model to simulate protein and lipid growth in pigs. **Anim Prod**, v.22, p.87-96, 1976.