

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ
PRÓ-REITORIA DE ENSINO E GRADUAÇÃO
CURSO DE LICENCIATURA PLENA EM MATEMÁTICA

MODELAGEM MATEMÁTICA EM CINÉTICA QUÍMICA

MACAPÁ-AP

2010

RANON DE SOUZA GOMES

Modelagem Matemática em Cinética Química

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao colegiado de Matemática da Universidade Federal do Amapá, como parte das exigências para a obtenção do título de Licenciatura Plena em Matemática, sob orientação do Prof. Dr. José Walter Cárdenas Sotil.

MACAPÁ-AP

2010

RANON DE SOUZA GOMES

Modelagem Matemática em Cinética Química

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como pré-requisito para obtenção do título de Licenciatura Plena em Matemática da Universidade Federal do Amapá, submetida à aprovação da banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. José Walter Cárdenas Sotil

Prof. Dr. Guzmán Isla Chamilco

Profa. Msc. Simone de Almeida Delphim Leal

Avaliado em: ____/____/____

MACAPÁ-AP

2010

RESUMO

Neste Trabalho de Conclusão de Curso, descrevemos o modelo matemático da reação enzimática de Michaelis-Menten, o qual descreve a transformação do substrato em produto quando a reação é acelerada pela presença da enzima. Nesta reação temos uma enzima $[E]$ reagindo reversivelmente com um substrato $[S]$ formando um complexo enzima-substrato $[SE]$, por sua vez, esse complexo reage novamente reaparecendo a enzima livre e formando o produto da reação $[P]$. Modelando esta reação obtém-se um sistema com quatro equações diferenciais não lineares, as quais evoluem com o tempo. Esse sistema é reduzido a duas equações através da lei de conservação para a soma das concentrações da enzima e do complexo. Como a enzima acelera a reação, as equações foram adimensionalizadas através de um grupo de escalas e funções. O sistema adimensional depende de um parâmetro pequeno ε , o qual é a razão entre a enzima inicial e o substrato inicial. Foi feita uma análise dos autovalores do sistema linear, determinando que um autovalor é muito menor em módulo que o outro. Isto indica a presença de duas escalas de tempo no sistema adimensional. Discretizamos o modelo adimensional usando um esquema semi-implícito em diferenças finitas para resolver as não linearidades e controlar a formação indesejada de altas frequências. Foi usada diferenças centradas nas derivadas temporais e o algoritmo foi implementado no Matlab. Os resultados numéricos mostram satisfatoriamente a formação do produto como resultado da transformação do substrato na presença da enzima para $\varepsilon = 0,4603$. Ao diminuir o parâmetro para $\varepsilon = 0,1627$ observa-se valores negativos da enzima, o qual não é fisicamente (ou quimicamente) possível.

RESUMEN

En este trabajo final de curso, describimos el modelo matemático de reacción enzimática de Michaelis-Menten, el cual describe la transformación del sustrato en producto cuando la reacción se acelera por la presencia de la enzima. En esta reacción tendremos una enzima $[E]$ reaccionando de modo reversible con el sustrato $[S]$ para formar el complejo enzima-sustrato $[SE]$, luego este complejo reacciona surgiendo nuevamente la enzima libre e formando el producto $[P]$. Al modelar esta reacción se obtiene un sistema con cuatro ecuaciones diferenciales no lineales, que evolucionan con el tiempo. Usando la ley de la conservación para la suma de las concentraciones de la enzima u el complejo, se reduce el sistema a dos ecuaciones. Como la enzima acelera la reacción, las ecuaciones son adimensionalizadas usando escalas adecuadas. El sistema adimensionalizado depende de un parámetro pequeño ε , el cual es la proporción entre la enzima inicial y el sustrato inicial. Fue realizada un análisis de los autovalores del sistema lineal, determinando que un autovalor es bastante menor en módulo que otro autovalor. Esto indica la presencia de dos escalas de tiempo en el sistema adimensional. El sistema adimensional fue discretizado usando un método semi-implícito en diferencias finitas para resolver las no linealidades y controlar la formación no deseadas de altas frecuencias. Las derivadas en relación al tiempo se discretizaron usando diferencias centrales y el algoritmo se implementó en Matlab. Los resultados numéricos muestran de modo satisfactorio la formación del sustrato en la presencia de la enzima para $\varepsilon = 0,4603$. Al disminuir el parámetro para $\varepsilon = 0,1627$ se observan valores negativos de la enzima, lo cual no es físicamente (o químicamente) posible.

Agradecimentos

A Deus, pela vida, pelas bênçãos, proteção, por seu Filho Jesus Cristo.

Ao meu orientador professor José Walter Cárdenas Sotil , pelo apoio, dedicação e confiança.

Ao professor Guzmán Isla Chamilco pelo apoio e amizade.

Aos meus colegas de graduação, pelo companheirismo, amizade e parceria durante estes quatros anos.

Aos meus pais e meus irmãos, que sempre torceram e oraram por mim.

Aos meus amigos da Igreja Família Transcultural, agradeço pelo carinho, pelas orações e pelas palavras de apoio.

E a todos que participaram direta ou indiretamente deste trabalho.

Agradeço a todas as pessoas que me apoiaram. Em especial, aos meus pais que confiaram em meus objetivos e sonhos.

A riqueza da Matemática reside em conjugar, numa única forma, beleza e utilidade, força e sutileza, intuição e rigor.

Santiago Medrano

Sumário

Introdução	3
2 Definições	5
2.1 Enzima	5
2.2 Substrato	6
2.3 Reações	6
2.4 Lei de ação das massas	7
2.5 Diferenças Finitas	7
3 Modelo Enzimático	9
3.1 Modelando a Reação	9
3.2 Redução do Sistema de Equações Diferenciais	11
3.3 Adimensionalização das Equações	13
4 Solução Numérica	16
4.1 Análise Linear	17
4.2 Discretização em Diferenças Avançadas	18
4.3 Discretização em Diferenças Centradas	20
5 Resultados Numéricos	22
Considerações Finais	32
Referências Bibliográficas	33

Lista de Figuras

2.1	Modelo da enzima <i>Purina nucleósido fosforilase</i> (PNP) gerado por computador	5
5.1	Variáveis adimensionais: substrato (linha sólida), complexo (linha tracejada), enzima (linha traço-ponto)	25
5.2	Substrato (g/L)	26
5.3	Enzima (g/L)	27
5.4	Complexo (g/L)	28
5.5	Produto (g/L)	29
5.6	Substrato (linha sólida), Complexo (linha tracejada), Enzima (linha traço-ponto), Produto (linha pontilhada) em g/L	30
5.7	Variáveis adimensionais: substrato (linha sólida), complexo (linha-tracejada), enzima (linha traço ponto)	31

Introdução

Em cinética enzimática, a maioria dos estudos tem por caracterização a utilização da hipótese do estado estacionário das espécies, proposta por Briggs e Haldane em 1925. Em seguida, analisam-se os pressupostos que estão na base desta aproximação, e que removem em parte a não linearidade da equação de velocidade (um sistema de equações diferenciais ordinárias) transformando-a numa forma apropriada para o tratamento analítico (sistema não linear de equações algébricas) a partir da qual é derivada uma relação entre a velocidade da reação e a concentração do substrato.

A cinética de Michaelis-Menten descreve a velocidade de reação de muitas reações enzimáticas. Seu nome é em honra a Leonor Michaelis e Maud Menten. Este modelo só é válido quando a concentração do substrato é maior que a concentração da enzima, e para condições de estado estacionário, ou seja, a concentração do complexo enzima-substrato precisa ser constante.

A velocidade de reação aumenta com a concentração do substrato, eventualmente ficando a enzima saturada a altas concentrações de substrato. O conhecimento adquirido acerca da estrutura das enzimas é útil na interpretação dos dados cinéticos. Por exemplo, a estrutura pode sugerir como permanecem unidos substrato e produto durante a catálise, que mudanças de forma ocorrem durante a reação, ou mesmo o papel em particular de determinados aminoácidos no mecanismo catalítico. Algumas enzimas modificam a sua forma significativamente durante a reação, em cujo caso pode ser crucial saber a estrutura molecular da enzima com e sem substrato unido (costumam usar-se análogos que se unem mas não permitem levar a cabo a reação e mantêm a enzima permanentemente na forma de substrato unido).

A complexidade dos processos bioquímicos/biológicos implica, na maior parte dos casos, introduzir simplificações na modelagem destes processos, tendo-se o cuidado de manter plausibilidade bioquímica. Note-se que, em alguns casos de grande complexidade, o modelo mais simples ainda é suficientemente complexo para dificultar o seu tratamento matemático. Daí a origem de *modelos* de modelos; estes, reduzindo ainda mais a complexidade, permitem uma solução aproximada que contém uma descrição aceitável dos fenômenos principais.

No capítulo II se definem a enzima, substrato, as reações químicas, lei de ação das massas e o método das diferenças finitas. No capítulo III se descreve o modelo enzimático, a redução e adimensionalização do modelo. No capítulo IV se descreve a análise linear, e a discretização do modelo. No capítulo V se apresentam os resultados e discussão dos resultados numéricos implementados no Matlab.

Capítulo 2

Definições

Neste capítulo apresentamos conceitos e definições necessárias para a formulação do modelo de cinética química, assim como os métodos numéricos que vamos implementar neste trabalho.

2.1 Enzima

Enzimas são catalisadores biológicos, formados por longas cadeias de moléculas pequenas, chamadas de aminoácidos (ver Figura 2.1). São, portanto, um tipo de proteína com atividade catalítica, sendo encontradas na natureza em todos os seres vivos. Sua função é viabilizar a atividade das células, quebrando moléculas ou juntando-as para formar novos compostos. A singularidade desses compostos decorre do elevado grau de especificidade ao substrato em condições moderadas, sob as quais atuam.



Figura 2.1: Modelo da enzima *Purina nucleósido fosforilase* (PNP) gerado por computador

2.2 Substrato

Em bioquímica, chama-se *substrato* a um composto químico que sofre uma reação catalisada por enzimas. Substância que se considera, mais ou menos arbitrariamente, como o participante passivo de uma dada reação, o que permite classificar tal reação quanto ao efeito provocado por outra substância, que será o reagente, participante ativo. Substância ou grupo a que se liga uma determinada enzima. Por exemplo, os substratos são compostos de bile, que foi produzida pelo fígado e também de moléculas de glicogênio. Eles se encaixam nas enzimas produzidas pelo pâncreas (pepsina e ptialina) seguindo um modelo chave-fechadura. Após esse encaixe que ocorre a catalisação das reações e a emulsificação das moléculas de lipídios presentes na reação.

2.3 Reações

Uma reação química é uma transformação da matéria na qual ocorrem mudanças qualitativas na composição química de uma ou mais substâncias reagentes, resultando em um ou mais produtos. Resumidamente, pode-se afirmar que uma reação química é uma transformação da matéria em que pelo menos uma ligação é criada ou desfeita.

Destacaremos aqui, dois tipos de reações:

- a) *Reação reversível* é uma reação química que pode ocorrer numa direção ou em outra direção. Em outras palavras, os reagentes e os produtos de uma reação podem trocar de papéis, sem adicionar qualquer substância.
- b) *Reação de síntese* é uma reação química em que dois ou mais reagentes dão origem a um só produto, obedecendo à Lei de Conservação das Massas (Lei de Lavoisier). Estas reações são também conhecidas como reações de composição ou de adição. Neste tipo de reação um único composto é obtido a partir de dois compostos, obedecendo a uma relação do tipo $aA + bB \rightarrow xX$.

2.4 Lei de ação das massas

Em química, a *lei de ação das massas* é um modelo matemático que explica e prediz comportamentos de soluções em equilíbrio dinâmico. Pode ser descrito com dois aspectos:

- a) o aspecto do equilíbrio, relacionado à composição de uma mistura em reação em equilíbrio e
- b) o aspecto cinético relacionado à equações de taxas para reações elementares ambos os aspectos advém da pesquisa por Guldberg e Waage (1864-1879) na qual constantes de equilíbrio foram derivadas pelo uso de dados cinéticos e a equação de taxa a qual eles tinham proposto.

Guldberg e Waage também reconheceram que o equilíbrio químico é um processo no qual as taxas de reação de um sentido de reação e seu inverso devem ser iguais. Tomada como uma afirmação sobre cinética, a lei estabelece que a taxa de uma reação elementar (uma reação que procede somente através de um estado de transição, que é uma etapa de mecanismo) é proporcional ao produto das concentrações das moléculas participantes.

2.5 Diferenças Finitas

O método das diferenças finitas é um método de resolução de equações diferenciais que se baseia na aproximação de derivadas por diferenças finitas. A fórmula de aproximação obtém-se da série de Taylor da função derivada.

O operador de diferenças finitas para derivada pode ser obtido a partir da série de Taylor para a função:

$$f(x + h) = f(x) + f'(x)h + \sigma(h^2)$$

portanto a derivada pode ser escrita como uma diferença menos um termo de erro:

$$f'(x) = \frac{f(x + h) - f(x)}{h} - \sigma(h^2)$$

ignorando o termo de erro tem-se a equação em *diferenças avançadas* para a primeira derivada de f definido como:

$$f'(x) = \frac{f(x+h) - f(x)}{h}$$

e considerando $-h$ na série de Taylor, temos a equação em *diferenças atrasada*

$$f'(x) = \frac{f(x) - f(x-h)}{h}$$

Tomando $n = 2$ na série de Taylor,

$$f(x+h) = f(x) + f'(x)h + f''(x)\frac{h^2}{2} + \sigma(h^3)$$

e considerando $-h$, temos:

$$f(x-h) = f(x) - f'(x)h + f''(x)\frac{h^2}{2} - \sigma(h^3)$$

agora tomando a diferença entre as duas ultimas equações,

$$f(x+h) - f(x-h) = 2hf'(x) + \sigma(h^3)$$

ignorando o erro e isolando $f'(x)$, temos:

$$f'(x) = \frac{f(x+h) - f(x-h)}{2h}$$

definido como a equação em *diferenças centradas*.

Capítulo 3

Modelo Enzimático

3.1 Modelando a Reação

Na maioria dos estudos de caracterização cinética das enzimas é utilizada a hipótese do estado estacionário das espécies enzimáticas, proposta por Briggs e Haldane em 1925.

Em uma reação enzimática básica, temos um substrato S reagindo com uma enzima E , formando um complexo SE ,



em seguida, de forma mais lenta, o complexo SE se rompe reaparecendo a enzima livre e formando o produto da reação P .



A segunda reação (equação 3.2) neste caso é mais lenta e limita a velocidade da transformação do reagente em produto.

As constantes k_1 , k_{-1} e k_2 são as taxas da reação (ou constantes de velocidade) e a seta dupla corresponde a reações reversíveis, enquanto que a seta simples indica que a reação se processa em um único sentido. Aplica-se então, a *Lei de ação das massas*, a qual afirma que a taxa de reação é proporcional às concentrações de reagentes.

Nas equações diferenciais, representaremos por s , e , c e p as concentrações $[S]$, $[E]$, $[SE]$

e $[P]$, respectivamente, supondo que as mesmas estejam variando com o tempo.

Modelando as reações, teremos as variações do substrato, da enzima, do complexo e do produto, respectivamente. Daí, temos para

a) *Variação do Substrato:*

$$\frac{ds(t)}{dt} = -k_1s(t)e(t) + k_{-1}c(t) \quad (3.3)$$

onde k_1 é negativo por que o substrato está deixando a sua forma livre para juntar-se a enzima (equação 3.1) e k_{-1} é positivo por que o complexo $[SE]$ se rompe voltando o substrato ao seu estágio inicial $[S]$.

b) *Variação da Enzima:*

$$\frac{de(t)}{dt} = -k_1s(t)e(t) + (k_{-1} + k_2)c(t) \quad (3.4)$$

Neste caso a enzima aparece nas duas reações. Inicialmente ela reage com o substrato convertendo-se no complexo $[SE]$, por isso k_1 é negativo, e em seguida reage novamente voltando ao seu estágio inicial (equação 3.1), o que justifica k_{-1} ser positivo. Na segunda reação, o complexo $[SE]$ se rompe, reaparecendo a enzima livre e o produto $[P]$, neste caso k_2 é positivo.

c) *Variação do Complexo:*

$$\frac{dc(t)}{dt} = k_1s(t)e(t) - (k_{-1} + k_2)c(t) \quad (3.5)$$

Nesta equação k_1 é positivo por que o complexo está sendo formado neste primeiro momento (equação 3.1), e k_{-1} é negativo porque o complexo está se rompendo e voltando a forma inicial $[E] + [S]$, e por conseqüência k_2 também é negativo.

d) *Variação do Produto:*

$$\frac{dp(t)}{dt} = k_2c(t) \quad (3.6)$$

Como o produto $[P]$ só aparece na segunda equação com o rompimento do complexo $[SE]$, temos que k_2 é positivo pois o produto está sendo formado.

3.2 Redução do Sistema de Equações Diferenciais

As equações de movimento acima não são totalmente independentes. Como a equação (3.6) está desacoplada das três primeiras, e visto que pode ser integrada, ela nos fornece o produto $p(t)$:

$$p(t) = k_2 \int_0^t c(t) dt$$

A priori, vamos trabalhar com as três equações diferenciais:

$$\begin{aligned} \frac{ds(t)}{dt} &= -k_1 s(t)e(t) + k_{-1}c(t) \\ \frac{de(t)}{dt} &= -k_1 s(t)e(t) + (k_{-1} + k_2)c(t) \\ \frac{dc(t)}{dt} &= k_1 s(t)e(t) - (k_{-1} + k_2)c(t), \end{aligned} \tag{3.7}$$

estabelecidas as condições iniciais:

$$s(0) = s_0; \quad e(0) = e_0; \quad c(0) = 0; \quad p(0) = 0 \tag{3.8}$$

As soluções do sistema (3.7), que satisfazem as condições iniciais (3.8), fornecem as concentrações em função do tempo. Evidentemente, em qualquer problema de cinética química, estamos envolvidos apenas com concentrações positivas.

Observe também, que existe uma lei de conservação para a soma da concentração de enzimas $e(t)$ com a concentração dos complexos $c(t)$, pois adicionando-se as equações (3.4) e a (3.5), teremos:

$$\begin{aligned} \frac{de(t)}{dt} + \frac{dc(t)}{dt} &= [-k_1 s(t)e(t) + (k_{-1} + k_2)c(t)] + [k_1 s(t)e(t) - (k_{-1} + k_2)c(t)] \\ \frac{d}{dt}(e + c) &= 0, \end{aligned} \tag{3.9}$$

onde iremos identificar $e + c$ como uma quantidade que se conserva. Note que esta constante mantém-se igual ao seu valor inicial:

$$\begin{aligned} e(t) + c(t) &= e(0) + c(0) = e_0 + 0 \implies e(t) + c(t) = e_0 \\ e(t) &= e_0 - c(t) \end{aligned} \tag{3.10}$$

Esse resultado, pode ser usado no sistema (3.7), reduzindo-o a apenas duas equações diferenciais. Segue que,

a) da *equação do Substrato*:

$$\frac{ds(t)}{dt} = -k_1s(t)e(t) + k_{-1}c(t)$$

substituindo o resultado (3.10), temos

$$\begin{aligned} \frac{ds(t)}{dt} &= -k_1s(t)(e_0 - c(t)) + k_{-1}c(t) \\ \implies \frac{ds(t)}{dt} &= -k_1e_0s(t) + k_1s(t)c(t) + k_{-1}c(t) \\ \implies \frac{ds(t)}{dt} &= -k_1e_0s(t) + [k_1s(t) + k_{-1}] \cdot c(t) \end{aligned} \quad (3.11)$$

b) da *equação da Enzima*,

$$\frac{de(t)}{dt} = -k_1s(t)e(t) + (k_{-1} + k_2)c(t)$$

substituindo (3.10), temos

$$\begin{aligned} \frac{d[e_0 - c(t)]}{dt} &= -k_1s(t)[e_0 - c(t)] + (k_{-1} + k_2)c(t) \\ \implies -\frac{dc(t)}{dt} &= -k_1e_0s(t) + k_1s(t)c(t) + (k_{-1} + k_2)c(t) \\ \implies \frac{dc(t)}{dt} &= k_1e_0s(t) - [k_1s(t) + k_{-1} + k_2] \cdot c(t) \end{aligned} \quad (3.12)$$

c) da *equação do Complexo*,

$$\frac{dc(t)}{dt} = k_1s(t)e(t) - (k_{-1} + k_2)c(t)$$

substituindo (3.10), temos

$$\begin{aligned} \frac{dc(t)}{dt} &= k_1s(t)[e_0 - c(t)] - (k_{-1} + k_2)c(t) \\ \implies \frac{dc(t)}{dt} &= k_1e_0s(t) - k_1s(t)c(t) - (k_{-1} + k_2)c(t) \\ \implies \frac{dc(t)}{dt} &= k_1e_0s(t) - [k_1s(t) + k_{-1} + k_2] \cdot c(t) \end{aligned} \quad (3.13)$$

Observe que as equações (3.12) e (3.13) são iguais, reduzindo assim, o problema a duas equações de movimento. Portanto as equações 3.11 e 3.12 complementadas com condições iniciais nos fornecem o sistema reduzido, o qual enunciamos na seguinte proposição:

Proposição 3.1 *As equações que modelam as reações enzimáticas 3.1 e 3.2 são descritas pelo seguinte problema de valor inicial*

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{ds(t)}{dt} = -k_1 e_0 s(t) + [k_1 s(t) + k_{-1}] \cdot c(t) \\ \frac{dc(t)}{dt} = k_1 e_0 s(t) - [k_1 s(t) + k_{-1} + k_2] \cdot c(t) \\ s(0) = s_0 \\ c(0) = 0 \end{array} \right. \quad (3.14)$$

onde, s e c são as concentrações do substrato e complexo respectivamente, k_{-1} , k_1 e k_2 são as velocidades da reação. A concentração da enzima $e(t)$ é obtida por

$$e(t) = e(0) - c(t) = e_0 - c(t), \quad (3.15)$$

e a concentração do produto é calculada pela integral

$$p(t) = k_2 \int_0^t c(t) dt. \quad (3.16)$$

3.3 Adimensionalização das Equações

É conveniente trabalhar estas equações como um sistema de equações adimensionais. Para isto, definiremos as escalas e funções:

$$\left\{ \begin{array}{l} \tau = k_1 e_0 t \\ u(\tau) = \frac{s(\tau)}{s_0} \\ v(\tau) = \frac{c(\tau)}{e_0} \\ \lambda = \frac{k_2}{k_1 s_0} \\ K = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1 s_0} \\ \varepsilon = \frac{e_0}{s_0} \end{array} \right. \quad (3.17)$$

As equações adimensionais são descritas pela seguinte proposição,

Proposição 3.2 *Com as funções e escalas definidas em 3.17, o modelo da reação enzimática na Proposição 3.1 se transforma no modelo adimensional da reação enzimática*

$$\begin{cases} \frac{du}{d\tau} &= -u + (u + K - \lambda)v \\ \varepsilon \frac{dv}{d\tau} &= u - (u + K)v \\ u(0) &= 1 \\ v(0) &= 0 \end{cases} \quad (3.18)$$

Prova

Tomando um tempo qualquer e em particular o tempo τ e substituindo nas equações (3.12) e (3.13), temos:

$$\frac{ds(\tau)}{dt} = -k_1 e_0 s(\tau) + [k_1 s(\tau) + k_{-1}] c(\tau) \quad (3.19)$$

$$\frac{dc(\tau)}{dt} = k_1 e_0 s(\tau) - [k_1 s(\tau) + k_{-1} + k_2] c(\tau) \quad (3.20)$$

substituindo as condições

$$\begin{aligned} u(\tau) &= \frac{s(\tau)}{s_0} &\iff & s(\tau) = s_0 u(\tau) \\ v(\tau) &= \frac{c(\tau)}{e_0} &\iff & c(\tau) = e_0 v(\tau) \end{aligned}$$

nas equações (3.19) e (3.20), temos:

$$s_0 \frac{du(\tau)}{dt} = -k_1 e_0 s_0 u(\tau) + [k_1 s_0 u(\tau) + k_{-1}] e_0 v(\tau) \quad (3.21)$$

$$e_0 \frac{dv(\tau)}{dt} = k_1 e_0 s_0 u(\tau) - [k_1 s_0 u(\tau) + k_{-1} + k_2] e_0 v(\tau) \quad (3.22)$$

lembrando que $\tau = k_1 e_0 t$, segue que (Regra da Cadeia),

$$\begin{aligned} \frac{du(\tau)}{dt} &= \frac{du(\tau)}{d\tau} \frac{d\tau}{dt} = k_1 e_0 \frac{du(\tau)}{d\tau} \\ \frac{dv(\tau)}{dt} &= \frac{dv(\tau)}{d\tau} \frac{d\tau}{dt} = k_1 e_0 \frac{dv(\tau)}{d\tau} \end{aligned} \quad (3.23)$$

substituindo na equação (3.21),

$$s_0 k_1 e_0 \frac{du(\tau)}{d\tau} = -k_1 e_0 s_0 u(\tau) + [k_1 s_0 u(\tau) + k_{-1}] e_0 v(\tau)$$

dividindo por $s_0 k_1 e_0$, temos

$$\frac{du(\tau)}{d\tau} = -u(\tau) + \left[u(\tau) + \frac{k_{-1}}{s_0 k_1} \right] v(\tau).$$

Note que,

$$K - \lambda = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1 s_0} - \frac{k_2}{k_1 s_0} = \frac{k_{-1}}{k_1 s_0}$$

Então,

$$\frac{du(\tau)}{d\tau} = -u(\tau) + [u(\tau) + K - \lambda]v(\tau) \quad (3.24)$$

E na equação (3.22), substituindo (3.23), temos

$$k_1 e_0^2 \frac{dv(\tau)}{d\tau} = k_1 e_0 s_0 u(\tau) - [k_1 s_0 u(\tau) + k_{-1} + k_2] e_0 v(\tau)$$

dividindo por $s_0 k_1 e_0$,

$$\frac{e_0}{s_0} \frac{dv(\tau)}{d\tau} = u(\tau) - \left[u(\tau) + \frac{k_{-1} + k_2}{s_0 k_1} \right] v(\tau)$$

sendo $K = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1 s_0}$ e $\varepsilon = \frac{e_0}{s_0}$, então:

$$\varepsilon \frac{dv(\tau)}{d\tau} = u(\tau) - [u(\tau) + K]v(\tau) \quad (3.25)$$

Levando assim, o problema a duas equações adimensionais

$$\begin{aligned} \frac{du}{d\tau} &= -u + [u + K - \lambda]v \\ \varepsilon \frac{dv}{d\tau} &= u - [u + K]v \end{aligned} \quad (3.26)$$

Que serão complementadas pelas condições iniciais:

$$\begin{aligned} s(0) &= s_0 u(0) \quad \Rightarrow \quad u(0) = 1 \\ c(0) &= e_0 v(0) \quad \Rightarrow \quad v(0) = 0 \end{aligned} \quad (3.27)$$

o qual prova a proposição.

Note também que:

$$K - \lambda = \frac{k_{-1}}{k_1 s_0} > 0$$

Observamos que se trata de um sistema de equações diferenciais não lineares que serão resolvidas numericamente.

Capítulo 4

Solução Numérica

Trabalharemos agora com o sistema adimensional da Proposição 3.2,

$$\frac{du}{d\tau} = -u + [K - \lambda]v + uv \quad (4.1)$$

$$\varepsilon \frac{dv}{d\tau} = u - Kv - uv \quad (4.2)$$

$$u(0) = 1 \quad (4.3)$$

$$v(0) = 0 \quad (4.4)$$

onde temos os termos lineares $-u + [K - \lambda]v$ na equação (4.1) e $u + Kv$ na equação (4.2) e os termos não lineares uv na equação (4.1) e $-uv$ na equação (4.2).

Por compatibilidade, as equações 4.1 e 4.2 devem verificar as condições iniciais 4.3 e 4.4, isto é,

$$\begin{aligned} \frac{du(0)}{d\tau} &= -u(0) \\ \varepsilon \frac{dv(0)}{d\tau} &= u(0) \end{aligned}$$

portanto, como ε é pequeno, a taxa de decaimento inicial da concentração do substrato é muito menor que a taxa de crescimento inicial da concentração do complexo. Como $e(t) + c(t)$ é uma constante, a afirmação anterior equivale a que a taxa de decaimento inicial do substrato é muito menor que a taxa de decaimento inicial da enzima, a qual é a característica principal das reações enzimáticas. Isto explica a função do fator ε na

equação 4.2.

É necessário uma análise mais detalhada da constante ε nas equações 4.1 e 4.2 para assim escolher uma discretização adequada para este sistema. Na próxima seção discutiremos o sistema linearizado destas equações.

4.1 Análise Linear

Eliminando os termos não lineares nas equações obtemos o sistema linear

$$\frac{du}{d\tau} = -u + [K - \lambda]v \quad (4.5)$$

$$\varepsilon \frac{dv}{d\tau} = u - Kv \quad (4.6)$$

o qual pode ser escrito em forma matricial

$$\frac{d}{d\tau} \begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -1 & K - \lambda \\ \frac{1}{\varepsilon} & -\frac{K}{\varepsilon} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix} = A \begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix}.$$

Vamos calcular os autovalores da matriz A resolvendo a equação característica

$$\det(A - \theta I) = \begin{vmatrix} -1 - \theta & K - \lambda \\ \frac{1}{\varepsilon} & -\frac{K}{\varepsilon} - \theta \end{vmatrix} = \theta^2 + \left(\frac{K + \varepsilon}{\varepsilon}\right)\theta + \frac{2K - \lambda}{\varepsilon} = 0.$$

Resolvendo para θ obtém-se

$$\theta = -\frac{K + \varepsilon}{2\varepsilon} \pm \frac{1}{2\varepsilon} \sqrt{(K - 3\varepsilon)^2 + 4\varepsilon(\lambda - 2\varepsilon)} \approx -\frac{K + \varepsilon}{2\varepsilon} \pm \frac{K - 3\varepsilon}{2\varepsilon}.$$

Os autovalores da matriz A são:

$$\begin{aligned} \theta_1 &\approx -2 \\ \theta_2 &\approx 1 - \frac{K}{\varepsilon}. \end{aligned}$$

Como ε é pequeno, verifica-se que:

$$|\theta_1| \ll |\theta_2|.$$

Ou seja, a matriz A tem autovalores com amplitudes bastantes diferentes. Isto implica a necessidade de optar por um método numérico que controle a diferença entre ambos autovalores.

Para resolver numericamente este modelo propomos um esquema semi-implícito, onde as derivadas são avaliadas por um esquema central de segunda ordem, os termos lineares são avaliadas no tempo futuro τ_{n+1} , e os termos não lineares no tempo presente τ_n , deste modo controlamos os termos não lineares e evitamos o "aliasing", isto é, a presença de altas frequências na solução numérica o qual leva a instabilidade do sistema.

No método em diferenças centradas precisamos de duas condições iniciais, já que inicialmente só temos uma, usaremos diferenças avançadas para calcular a segunda. Na próxima seção geraremos a segunda condição inicial usando diferenças avançadas.

4.2 Discretização em Diferenças Avançadas

Aplicando diferenças avançadas na derivada da equação 4.1 e aplicando o método semi-implícito descrito na seção anterior temos:

$$\begin{aligned} \frac{u_{n+1} - u_n}{h} &= -u_{n+1} + [K - \lambda]v_{n+1} + u_nv_n \\ \implies u_{n+1} - u_n &= -hu_{n+1} + h[K - \lambda]v_{n+1} + hu_nv_n \\ \implies u_{n+1} + hu_{n+1} &= u_n + h[K - \lambda]v_{n+1} + hu_nv_n \end{aligned}$$

Colocando em evidência os termos em τ_{n+1} resulta

$$(1 + h)u_{n+1} - h[K - \lambda]v_{n+1} = u_n + hu_nv_n \quad (4.7)$$

Aplicando diferenças avançadas na derivada da equação 4.2 e aplicando o método semi-implícito descrito na seção anterior temos:

$$\begin{aligned} \varepsilon \frac{v_{n+1} - v_n}{h} &= u_{n+1} - Kv_{n+1} - u_nv_n \\ \implies \varepsilon v_{n+1} - \varepsilon v_n &= hu_{n+1} - hKv_{n+1} - hu_nv_n \\ \implies -hu_{n+1} + \varepsilon v_{n+1} + hKv_{n+1} &= \varepsilon v_n - hu_nv_n \end{aligned}$$

Colocando em evidência os termos em τ_{n+1} resulta

$$-hu_{n+1} + (\varepsilon + hK)v_{n+1} = \varepsilon v_n - hu_nv_n \quad (4.8)$$

As equações (4.7) e (4.8) formam um sistema,

$$\begin{aligned}(1+h)u_{n+1} - h[K - \lambda]v_{n+1} &= u_n + hu_n v_n \\ -hu_{n+1} + (\varepsilon + hK)v_{n+1} &= \varepsilon v_n - hu_n v_n\end{aligned}$$

Agora tomando $n=0$ para gerar u_1 e v_2 , temos:

$$\begin{aligned}(1+h)u_1 - h[K - \lambda]v_1 &= u_0 + hu_0 v_0 \\ -hu_1 + (\varepsilon + hK)v_1 &= \varepsilon v_0 - hu_0 v_0\end{aligned}$$

Reescrevendo na forma matricial,

$$\begin{bmatrix} (1+h) & -h[K - \lambda] \\ -h & \varepsilon + hK \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u_1 \\ v_1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} u_0 + hu_0 v_0 \\ \varepsilon v_0 - hu_0 v_0 \end{bmatrix}$$

E agora usando Regra de Cramer podemos aproximar a solução de u_1 e v_1 .

$$u_1 = \frac{\begin{vmatrix} u_0 + hu_0 v_0 & -h[K - \lambda] \\ \varepsilon v_0 - hu_0 v_0 & \varepsilon + hK \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} (1+h) & -h[K - \lambda] \\ -h & \varepsilon + hK \end{vmatrix}} \quad (4.9)$$

$$v_1 = \frac{\begin{vmatrix} (1+h) & u_0 + hu_0 v_0 \\ -h & \varepsilon v_0 - hu_0 v_0 \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} (1+h) & -h[K - \lambda] \\ -h & \varepsilon + hK \end{vmatrix}} \quad (4.10)$$

Com essas duas aproximações podemos usar diferenças centradas para calcular a solução do sistema de Equações Diferenciais.

4.3 Discretização em Diferenças Centradas

Discretizando novamente, agora em diferenças centradas no método semi-implícito temos da equação (4.1),

$$\begin{aligned} \frac{u_{n+1} - u_{n-1}}{2h} &= -u_{n+1} + [K - \lambda]v_{n+1} + u_n v_n \\ \implies u_{n+1} - u_{n-1} &= -2hu_{n+1} + 2h[K - \lambda]v_{n+1} + 2hu_n v_n \\ \implies u_{n+1} + 2hu_{n+1} &= u_{n-1} + 2h[K - \lambda]v_{n+1} + 2hu_n v_n. \end{aligned}$$

Colocando em evidência os termos em τ_{n+1} resulta

$$(1 + 2h)u_{n+1} - 2h[K - \lambda]v_{n+1} = u_{n-1} + 2hu_n v_n. \quad (4.11)$$

Aplicando diferenças centradas e o método semi-implícito na equação (4.2) temos,

$$\begin{aligned} \varepsilon \frac{v_{n+1} - v_{n-1}}{2h} &= u_{n+1} - Kv_{n+1} - u_n v_n \\ \implies \varepsilon v_{n+1} - \varepsilon v_{n-1} &= 2hu_{n+1} - 2hKv_{n+1} - 2hu_n v_n \\ \implies -2hu_{n+1} + \varepsilon v_{n+1} + 2hKv_{n+1} &= \varepsilon v_{n-1} - 2hu_n v_n. \end{aligned}$$

Colocando em evidência os termos em τ_{n+1} resulta

$$-2hu_{n+1} + (\varepsilon + 2hK)v_{n+1} = \varepsilon v_{n-1} - 2hu_n v_n \quad (4.12)$$

formando um sistema discretizado,

$$\begin{aligned} (1 + 2h)u_{n+1} - 2h[K - \lambda]v_{n+1} &= u_{n-1} + 2hu_n v_n \\ -2hu_{n+1} + (\varepsilon + 2hK)v_{n+1} &= \varepsilon v_{n-1} - 2hu_n v_n \end{aligned} \quad (4.13)$$

o qual poderá ser resolvido também usando a Regra de Cramer. Temos provado a seguinte proposição:

Proposição 4.1 *Aplicando o método semi-implícito ao modelo reduzido adimensional da Proposição 3.2 obtém-se o modelo discretizado:*

$$\begin{cases} (1 + 2h)u_{n+1} - 2h[K - \lambda]v_{n+1} = u_{n-1} + 2hu_n v_n \\ -2hu_{n+1} + (\varepsilon + 2hK)v_{n+1} = \varepsilon v_{n-1} - 2hu_n v_n \end{cases} \quad (4.14)$$

cuja solução é determinada por

$$u_{n+1} = \frac{\begin{vmatrix} u_{n-1} + 2hu_nv_n & -2h[K - \lambda] \\ \varepsilon v_{n-1} - 2hu_nv_n & \varepsilon + 2hK \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} (1 + 2h) & -2h[K - \lambda] \\ -2h & \varepsilon + 2hK \end{vmatrix}} \quad (4.15)$$

$$v_{n+1} = \frac{\begin{vmatrix} (1 + 2h) & u_{n-1} + 2hu_nv_n \\ -2h & \varepsilon v_{n-1} - 2hu_nv_n \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} (1 + 2h) & -2h[K - \lambda] \\ -2h & \varepsilon + 2hK \end{vmatrix}} \quad (4.16)$$

com condições iniciais,

$$u_0 = u(0) = 1 \quad (4.17)$$

$$v_0 = v(0) = 0 \quad (4.18)$$

$$u_1 = \frac{\begin{vmatrix} u_0 + hu_0v_0 & -h[K - \lambda] \\ \varepsilon v_0 - hu_0v_0 & \varepsilon + hK \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} (1 + h) & -h[K - \lambda] \\ -h & \varepsilon + hK \end{vmatrix}} \quad (4.19)$$

$$v_1 = \frac{\begin{vmatrix} (1 + h) & u_0 + hu_0v_0 \\ -h & \varepsilon v_0 - hu_0v_0 \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} (1 + h) & -h[K - \lambda] \\ -h & \varepsilon + hK \end{vmatrix}} \quad (4.20)$$

onde, $h = \Delta\tau$ é o passo do tempo, $u_n = u(nh)$ e $v_n = v(nh)$ são as variáveis avaliadas em $\tau_n = nh$.

Capítulo 5

Resultados Numéricos

Implementamos o sistema reduzido de (4.9) no MATLAB. Precisamos inicializar as condições iniciais e as constantes do sistema. Para isto, consideramos as condições iniciais do substrato s_0 , enzima e_0 e complexo c_0 do sistema original:

$$s_0 = 2,52g/L$$

$$e_0 = 1,16g/L$$

$$c_0 = 0,00g/L$$

e as constantes

$$K = \frac{k_1 + k_2}{k_1 s_0} = \frac{k_1 + k_2}{2,52 \cdot k_1}$$

$$\lambda = \frac{k_2}{k_1 s_0} = \frac{k_2}{2,52 \cdot k_1}$$

$$\varepsilon = \frac{e_0}{s_0} = \frac{1,16}{2,52} = 0,4603$$

Das quais obtem-se as condições iniciais do sistema reduzido:

$$u_0 = 1$$

$$v_0 = 0$$

Os parâmetros k_1 , k_{-1} e k_2 serão substituídos pela constante de Michaelis-Menten definida como,

$$K_m = \frac{k_2 + k_{-1}}{k_1}. \quad (5.1)$$

Segundo dados experimentais, escolhemos a constante de Michaelis-Menten como $K_m = 0,622 \text{ g/L}$ e $k_2 = 1$.

Observe que,

$$K = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1 s_0} = \frac{K_m}{s_0} \quad (5.2)$$

e se $k_{-1} \ll k_2$, então

$$K = \lambda = \frac{k_2}{k_1 s_0} = \frac{K_m}{s_0} = \frac{0,622}{2,52} = 0,2468. \quad (5.3)$$

Dessa forma podemos aproximar K e λ por K_m . Implementamos o modelo reduzido adimensionalizado formado pelas equações 4.15 e 4.16 no Matlab, obtendo o substrato e o complexo na forma adimensionalizada $u(\tau)$ e $v(\tau)$. A partir destas duas variáveis determinamos a enzima na forma adimensionalizada.

Considerando as escalas 3.17 obtemos o substrato e o complexo $s(t)$ e $c(t)$ no modelo reduzido 3.14, e a partir destas duas variáveis determinamos a enzima $e(t)$ da equação 3.15. Finalmente determinamos o produto $p(t)$ da equação 3.6:

$$\frac{dp(t)}{dt} = k_2 c(t).$$

Discretizamos esta equação para sua implementação no Matlab usando diferenças avançadas:

$$\frac{p_{n+1} - p_n}{h} = k_2 c_n$$

da qual recuperamos $p_n = p(nh) = p(n\Delta t)$:

$$p_{n+1} = p_n + k_2 h c_n. \quad (5.4)$$

O sistema reduzido 4.15 e 4.16 implementado no Matlab é descrito no seguinte algoritmo:

$h = 0.01$;

```

s0 = 2.52;
e0 = 1.16;
%_s0 = 2.52;
%_e0 = 0.41;
Km = 0.622;
u(1) = 1;
v(1) = 0;
E = e0/s0;
k2 = 1;
u(2) = det([u(1) + h*u(1)*v(1)0; E*v(1) - h*u(1)*v(1)E + h*Km])/det([1 + h0; -hE +
h * Km]);
v(2) = det([1+hu(1)+h*u(1)*v(1); -hE*v(1)-h*u(1)*v(1)])/det([1+h0; -hE+h*Km]);
for i = 2 : 1000
u(i + 1) = det([u(i - 1) + 2 * h * u(i) * v(i)0; E * v(i - 1) - 2 * h * u(i) * v(i)E + 2 * h *
Km])/det([1 + 2 * h0; -2 * hE + 2 * h * Km]);
v(i + 1) = det([1 + 2 * hu(i - 1) + 2 * h * u(i) * v(i); -2 * hE * v(i - 1) - 2 * h * u(i) *
v(i)])/det([1 + 2 * h0; -2 * hE + 2 * h * Km]);
end
for i = 1 : 1001
t(i) = (i - 1) * h;
enz(i) = 1 - v(i)/(e0 * e0);
subs(i) = u(i) * s0;
compl(i) = v(i) * e0;
enzima(i) = e0 - compl(i);
end
prod(1) = 0;
for i = 1 : 1000
prod(i + 1) = prod(i) + k2 * h * compl(i);
end
plot(t, u, 'k-', t, v, 'k-', t, enz, 'k-')
plot(t, subs, 'k-', t, compl, 'k-', t, enzima, 'k-', t, prod, 'k:')
plot(t, prod, 'k-')

```

Os resultados das simulações numéricas são apresentadas nas Figuras 5.1 a 5.7. Dos resultados numéricos descrevemos o comportamento do substrato, complexo e enzima na forma reduzida adimensional e do substrato, complexo, enzima e produto na forma original. Nos gráficos, indicaremos o eixo das ordenadas como a quantidade inicial de cada reagente e o eixo das abscissas será o tempo.

a) Na Figura 5.1 são apresentadas as variáveis adimensionais $u(\tau)$ (linha sólida), o complexo $v(\tau)$ (linha tracejada) e a enzima (linha traço-ponto). Observa-se que o substrato $u(\tau)$ inicia em 1 e decai rapidamente para zero. O complexo inicialmente é zero, cresce até um máximo próximo de 0,5 e decai rapidamente para zero. A enzima inicialmente é 1, decai até um mínimo que coincide com o máximo do complexo, e logo volta para o estado inicial conforme se consome o substrato e diminui a formação do complexo.

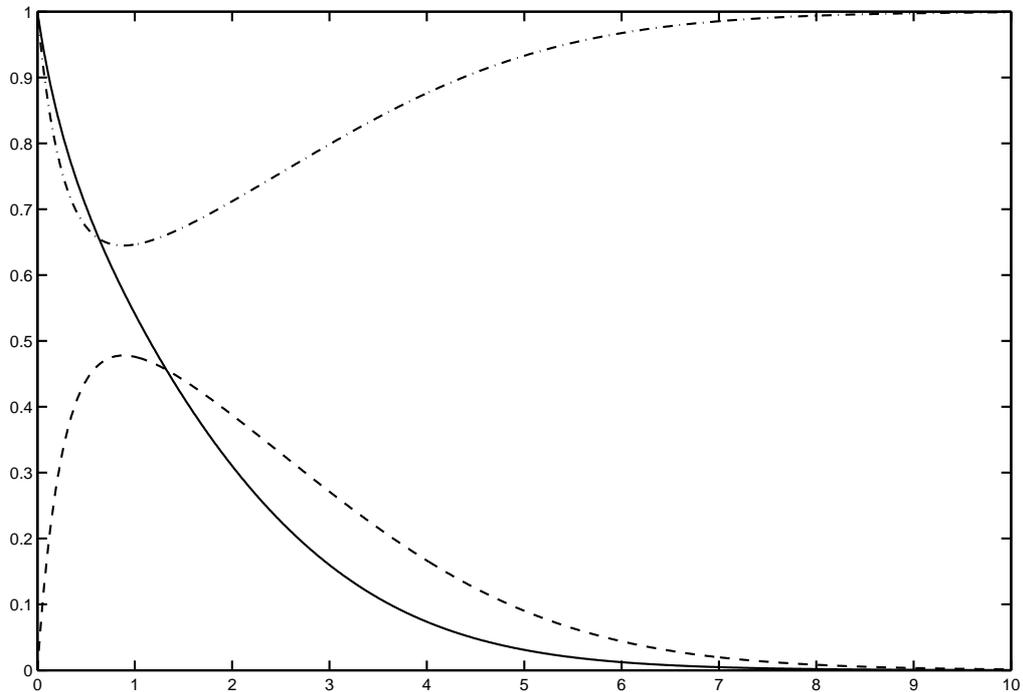


Figura 5.1: Variáveis adimensionais: substrato (linha sólida), complexo (linha tracejada), enzima (linha traço-ponto)

b) Na Figura 5.2 recuperamos o gráfico do substrato na sua forma original. Observe que inicialmente o substrato é aproximadamente 2,5 (dado inicial) e no momento em que a reação inicia-se ele decai rapidamente para zero. Neste caso o substrato está sendo transformado todo em produto. O gráfico nos mostra como está variando o substrato ao decorrer da reação.

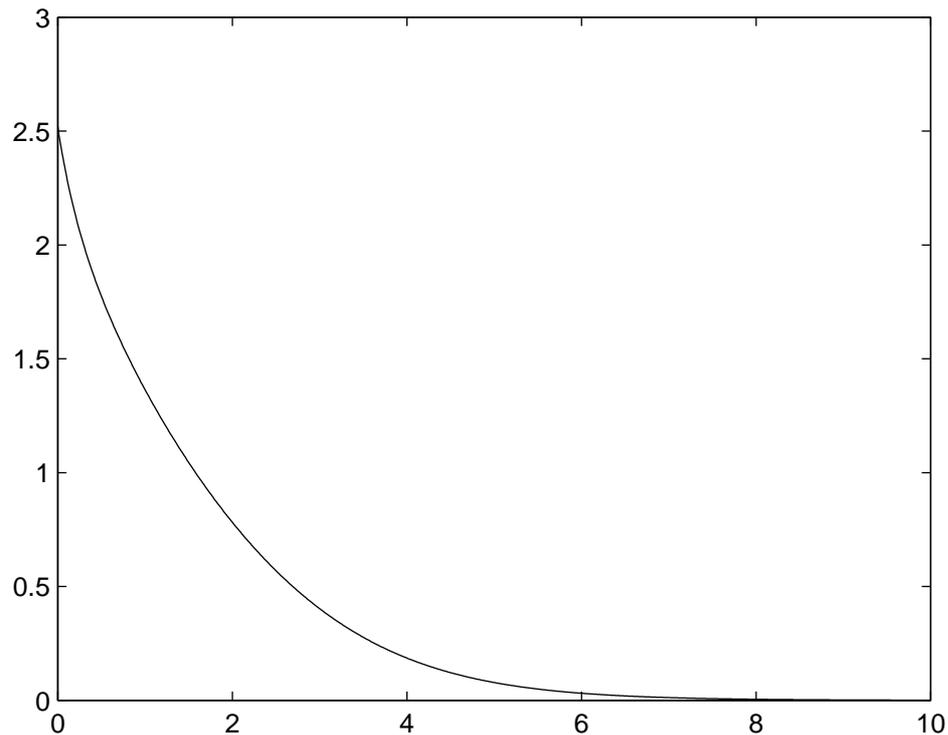


Figura 5.2: Substrato (g/L)

c) O gráfico da enzima (figura 5.3) é bastante interessante neste modelo, pois a enzima possui uma propriedade de sempre voltar ao seu estado inicial após a reação. O gráfico nos mostra com clareza a aplicação desta propriedade. Observe que inicialmente a enzima é aproximadamente 1.1, e após iniciar a reação ela começa a decair até o seu mínimo e depois volta ao seu estado inicial. Esse decréscimo ocorre porque, neste momento, a enzima deixa sua forma livre para reagir com o substrato.

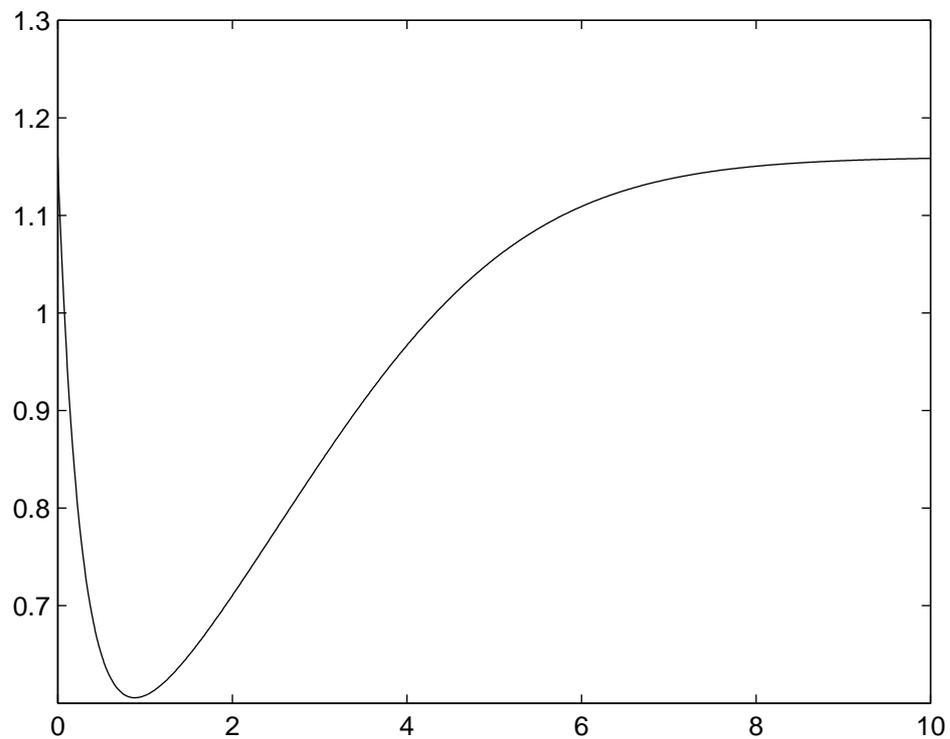


Figura 5.3: Enzima (g/L)

- d) A Figura 5.4 nos mostra o gráfico de como esta variando o complexo no decorrer da reação. Observa-se que ele cresce mas logo em seguida decai para zero. Isso ocorre porque o substrato, como vimos na figura 5.2, também decai para zero, portanto, sem substrato não tem como formar complexo e por isso, à medida que o substrato tende a zero por consequência o complexo também tenderá a zero. Observa-se também, que o complexo começa em zero e termina em zero.

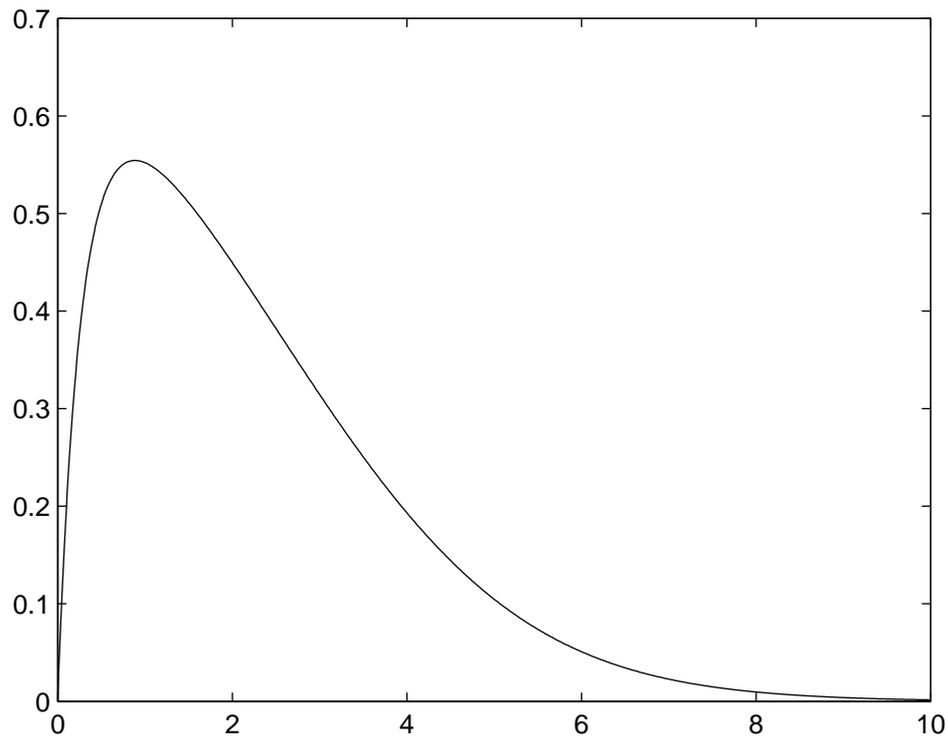


Figura 5.4: Complexo (g/L)

- e) Enfim o produto, que era o nosso objetivo inicial, aparece no gráfico (figura 5.5) de forma crescente. Observe que o gráfico do produto comporta-se de forma parecida com o gráfico do substrato, só que neste caso, de forma crescente. Isso explica o significado da reação enzimática, onde o objetivo é transformar o substrato em produto. Note que inicialmente o produto é zero e ao decorrer da reação ele cresce até atingir seu ponto máximo.

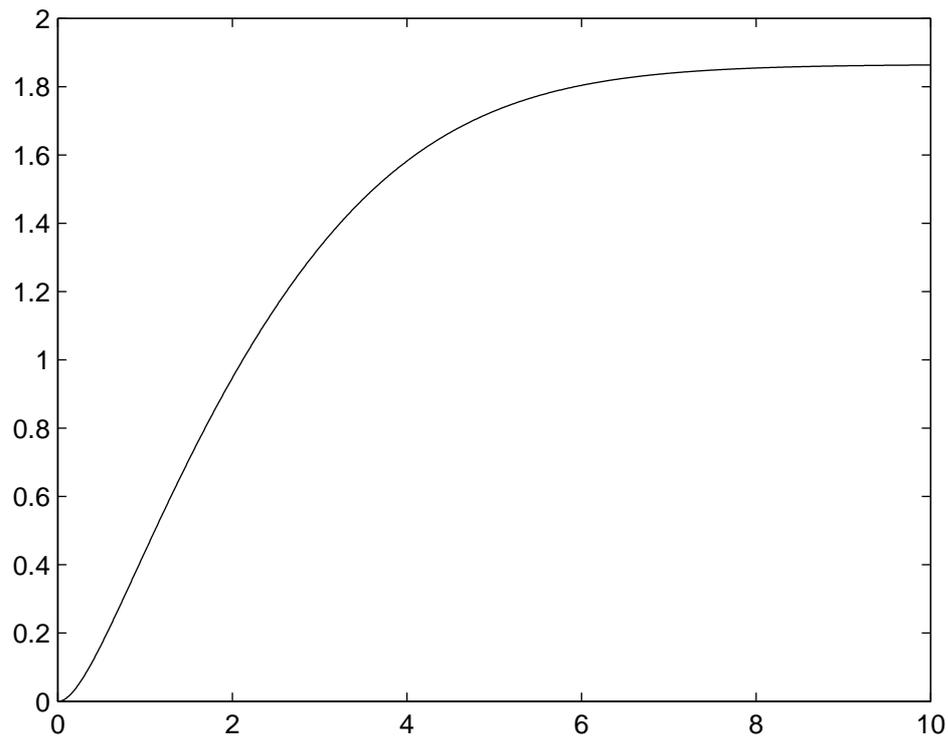


Figura 5.5: Produto (g/L)

- f) Na Figura 5.6 podemos ter uma visão mais geral de todas as componentes da reação. Mas, principalmente pode-se fazer a comparação entre o substrato (linha sólida) e produto (linha pontilhada). Observe que, quanto mais o substrato decresce mais o produto cresce. Isso ocorre porque o substrato está sendo transformado todo em produto, até o momento em que não se tem mais substrato para ser transformado, nesse momento o produto para de crescer. Note também, que o complexo (linha tracejada) depende diretamente do substrato. A partir do momento em que não se tem mais substrato não será possível formar o complexo. Isso fica fácil de ser notado no gráfico, quando, tanto o complexo quanto o substrato tendem a zero.

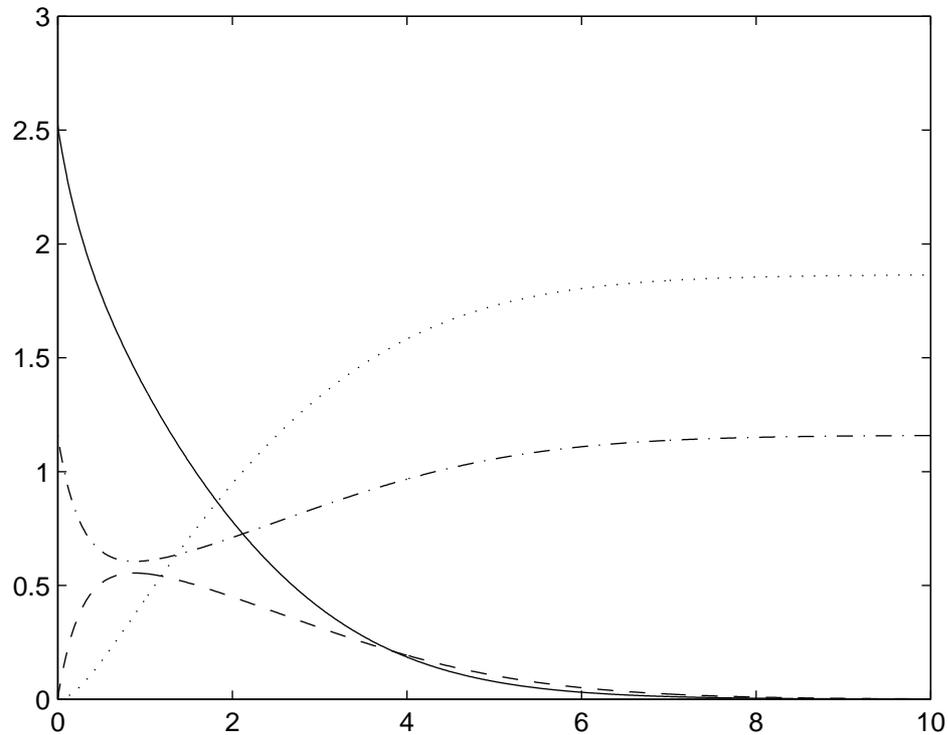


Figura 5.6: Substrato (linha sólida), Complexo (linha tracejada), Enzima (linha traço-ponto), Produto (linha pontilhada) em g/L

A vantagem de usar o sistema adimensionalizado é detectar se o sistema apresenta diferentes escalas de variação. No problema de reação enzimática temos um comportamento interessante, a enzima acelera a reação para formar o substrato a uma velocidade muito maior que na ausência dela. Assim, no modelo reduzido adimensionalizado observamos a presença do ε como coeficiente da derivada do complexo $v(\tau)$, indicando a presença de duas escalas temporais. Para testar esta hipótese vamos diminuir o valor de ε e realizar a simulação do algoritmo no Matlab. O resultado é apresentado na Figura 5.7 com $s_0 = 2,52$, $e_0 = 0,41$ e portanto $\varepsilon = \frac{e_0}{s_0} = \frac{0,41}{2,52} = 0,1627$, menor que o valor analisado acima.

Observa-se que a enzima toma valores negativos, o qual não é química nem fisicamente possível pois as concentrações são sempre positivas. Isto é um problema estritamente

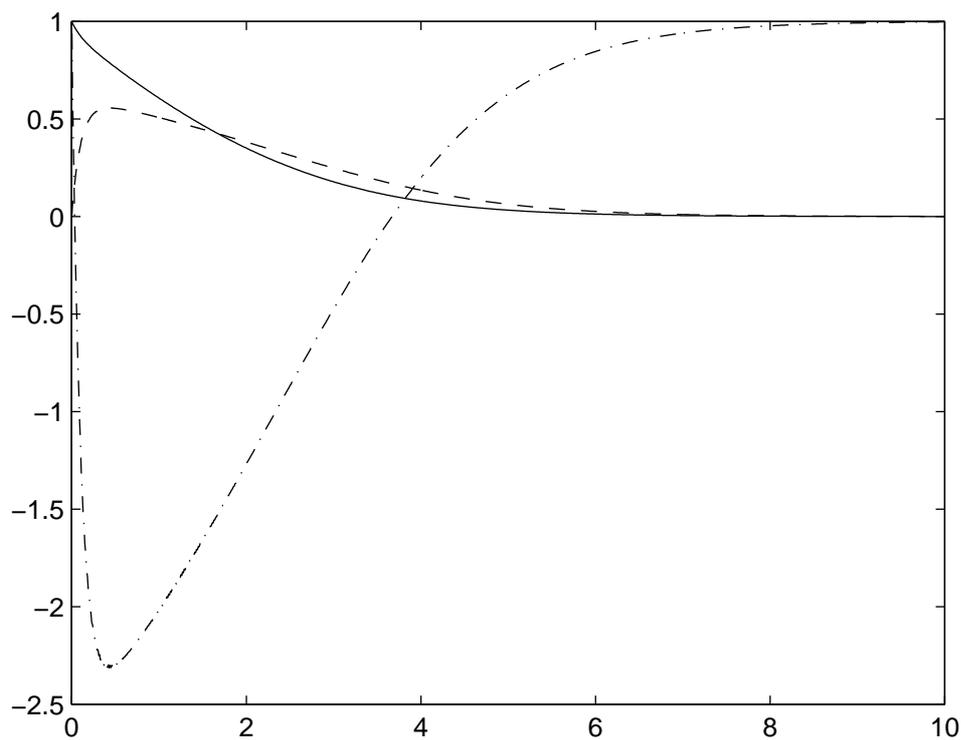


Figura 5.7: Variáveis adimensionais: substrato (linha sólida), complexo (linha-tracejada), enzima (linha traço ponto)

numérico, pois o esquema proposto controla os termos não lineares mas não controla as duas escalas de tempo presente. Assim o esquema numérico proposto funciona desde que os valores de ε não sejam muito pequenos. Para resolver o problema de ε precisamos de outro tipo de métodos para controlar as duas escalas temporais, entre estes temos o método two-timing ou método multistep ([4]).

Considerações Finais

Neste Trabalho de Conclusão de Curso, foi descrito um esquema numérico para resolver as equações adimensionais da reação enzimática de Michaelis-Menten. Consideramos aqui o problema linearizado e analisamos os autovalores deste sistema. É interessante observar a presença de dois autovalores com módulos muito diferentes, o qual está relacionado ao comportamento da reação enzimática. Nas simulações numéricas observam-se velocidades iniciais muito grandes na formação do complexo até chegar a um máximo e logo uma diminuição destas velocidades, associadas às duas escalas de tempo presentes no modelo adimensionalizado.

O esquema numérico semi-implícito em diferenças finitas resolve as não linearidades e controla a formação indesejada de altas frequências e resolve satisfatoriamente o problema para valores moderados do parâmetro ε . Para valores pequenos de ε o esquema proposto não consegue acompanhar simultaneamente as duas escalas diferentes de tempo.

No futuro pretende-se resolver este problema controlando as duas escalas de tempo, usando métodos como o "two-timing methods" e "multi-step methods" ou propondo outros métodos alternativos como tema de pesquisa.

Referências Bibliográficas

- [1] Boyce, W., DiPrima, R.C., *Equações diferenciais Elementares e Problemas de Valores no Contorno*. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara, 2004.
- [2] Gomes, A.G., Varriale, M.C., *Modelagem de Ecossistemas: Uma introdução*. Santa Maria, Editora UFSM, 2ª ed. 2004.
- [3] Zill, D.G., *Equações Diferenciais com Aplicações*. São Paulo, Ed. Pioneira Thompson, 2003.
- [4] Sin-Ichiro E., *Two-timing methods with applications to heterogeneous reaction-diffusion systems*. Hiroshima Math. J. Vol. 18, pp 127-160, 1988.
- [5] Strang, G., *Introduction to Applied Mathematics*. USA. Ed. Wellesley-Cambridge Press, 1996.
- [6] www.ppgem.ct.utfpr.edu.br/dissertacoes/BALDESSAR,%20Fabio.pdf
- [7] http://dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/bitstream/1884/18571/1/Dissertacao_Tarcila.pdf
- [8] http://www.enq.ufsc.br/labs/probio/disc_eng_bioq/apostilas/Apostila_cinetica_enzimatica_ju.pdf
- [9] http://pt.wikipedia.org/wiki/Cin%C3%A9tica_enzim%C3%A1tica
- [10] www.enq.ufsc.br/labs/probio/disc_eng.../cinetica_enzimatica.pdf
- [11] <http://pt.wikipedia.org/wiki/Enzima>
- [12] http://prope.unesp.br/xxi_cic/27_39501278875.pdf
- [13] www.cadtec.dees.ufmg.br/NucleoEAD/Forum/Arquivos/cap2.pdf
- [14] www.pucrs.br/edipucrs/erematsul/comunicacoes/32RENANGABBI.pdf