

**FICHA DE TRABALHO para Professor – FTp – Problema 02****2022****Autor: Eric Robalinho** – e-mail: [ericrobalinho@yahoo.com.br](mailto:ericrobalinho@yahoo.com.br)

PROBLEMA 02 - Cinética de Michaelis-Menten

Área: Cinética Química / Enga. de Bioprocessos

**Referências bibliográficas:**

Engenharia das Reações Químicas, Octave Levenspiel, Editora Blucher, 2000.

GNU Scientific Library (GSL), Release 2.7, Jun 18, 2021, Galassi, M. *et all*.

R. M. Corless, G. H. Gonnet, D. E. Hare, D. J. Jeffrey and D. E. Knuth, On the Lambert W Function, *Advances in Computational Mathematics*, Vol. 5, No. 1, 1996, pp. 329-359.

Dence, Thomas P., A Brief Look into the Lambert W Function, *Applied Mathematics*, 2013, 4, 887-892, <http://dx.doi.org/10.4236/am.2013.46122>, Published Online June 2013 (<http://www.scirp.org/journal/am>).

GNU Octave, Octave Forge, Extra packages for GNU Octave, Disponível em: <https://octave.sourceforge.io/optim/function/leasqr.html>. Acessado em: 01 de fev. 2022.

**Enunciado-1:**

Considere o Modelo de Michaelis-Menten, um modelo utilizado para cinética de reações enzimáticas sem competições ou inibições.

Vamos mostrar as principais expressões que definem esse modelo, e trabalhar com aplicações e desafios.



**Proposta de trabalho:**

Fazer a leitura e compreensão dos passos mostrados na FT para se deduzir as expressões do Modelo de Michaelis-Menten.

**Motivações:**

- 1- as expressões deduzidas serão usadas como ferramentas para a resolução de problemas propostos.
- 2- a situação-problema é relativamente simples.
- 3- temos 3 abordagens de resolução: linearização, inversão de variáveis, resolução com a Função W de Lambert.
- 4- validação de dados com alta precisão.

#-----#

**# Equação geral, hipóteses e problema de valor inicial - PVI**

#-----#

A representa o substrato, E é a enzima, X é o complexo enzima-substrato e R é o produto. Então, temos:



As constantes de velocidade das reações, no sentido de formação do produto (R) são  $k_1$  e  $k_3$ . As constantes de velocidade das reações inversas, a partir do produto (direita), são  $k_4$  e  $k_2$ , contudo  $k_4$  é desprezível para nossa análise.



**Hipóteses:**

$$C(E0) = C(E) + C(X)$$

$C(E0)$  = constante e, portanto,  $dC(E0)/dt = 0$  e  $dC(E)/dt = 0$  já que supomos a formação rápida (da ordem de micro segundos) e reversível do complexo enzima-substrato X.

Ou seja, supomos  $dC(X)/dt = 0$  (estado estacionário, no qual a concentração dos intermediários é constante, enquanto as concentrações dos demais reagentes mudam).

Portanto, o problema de valor inicial - PVI considerado, após as manipulações algébricas necessárias, é:

$$dC(A) / dt = - k_3 \cdot C(E0) \cdot [C(A) / (C(M) + C(A))]$$

$$C(A), t(0) = C(A0)$$

Qual o problema a resolver?

**Queremos estimar  $k_3$  e  $C(M)$ .**

#-----#

### # Aplicação do Modelo de Michaelis-Menten - Enunciado-2

#-----#

A Lisozima é encontrada nas lágrimas e no muco dos seres humanos. Ela digere certos carboidratos de alto peso molecular; assim as bactérias que contêm esses carboidratos na estrutura de sua parede celular desintegram-se ou partem-se sob a ação da lisozima.

A sua ação se deve à hidrólise das ligações glicosídicas beta 1,4 entre resíduos do ácido N-acetilmurâmico e N-Acetil-D-glucosamina num peptídeoglicano.



Em um reator de bancada, sob determinadas condições, 2,5 mmol/L de N-acetilmurâmico são colocados em contato com 0,3 mmol/L de Lisozima. Alíquotas da solução são retiradas a cada hora para monitorar as concentrações do substrato, da enzima e de produto, que neste caso é um OH-, um H+ e o restante do peptídeoglicano.

Os dados são apresentados abaixo.

-----

t(h) C\_A(mmol/L)

0	2,5
1	1,52
2	0,66
3	0,209
4	0,035
5	0,0064

-----

#-----#

# Resolução usando LINEARIZAÇÃO - PARTE 1

#-----#

A partir do PVI mostrado acima, fazemos a integração dos dois membros da EDO (que é separável), e determinamos a constante de integração para  $t(0) = 0$ . Obtemos, então, a expressão:

$$C(M) * \ln(C(A0)/C(A)) + C(A0) - C(A) = k_3 * C(E0) * t \quad (\text{Eq.1})$$



Dividimos agora todos os termos desta expressão por  $\ln(C(A0)/C(A))$ , obtendo a expressão:

$$\{[C(A0)-C(A)]/[\ln(C(A0)/C(A))]\} = [k_3.C(E0)]*[t/(\ln(CA0)/C(A))] - [C(M)] \quad (\text{Eq.2})$$

$$Y = A * X + B$$

Portanto, a partir dos dados linearizados, com os valores das constantes  $C(A0)$  e  $C(E0)$ , da inclinação  $A$  e intercepto  $B$ , estimam-se  $k_3$  e  $C(M)$ .

```
#-----#
```

```
# Definição de constantes e valores iniciais
```

```
#-----#
```

```
clear
```

```
clearvars
```

```
clc
```

```
t = [0.001, 1, 2, 3, 4, 5];           # tempo ; obs.: usamos 0.001 para cálculo
```

```
C_A = [2.5, 1.52, 0.66, 0.209, 0.035, 0.0064]; # concentração do substrato
```

```
C_A0 = C_A(1) + 0.001;              # concentração inicial do substrato
```

```
C_E0 = 0.3;                          # concentração inicial da enzima
```

```
pkg load optim           # Carregando o pacote OPTIM
```

```
pkg load gsl            # Carregando o pacote GNU Scientific Library - GSL
```



$$X = t ./ [\log(C\_A0 ./ C\_A)];$$

$$Y = [C\_A0 ./ C\_A] ./ [\log(C\_A0 ./ C\_A)];$$

```
#-----#
```

### # Cálculos de A e B

```
#-----#
```

```
a = ones(1,length(t));
```

```
V = [a; X]';
```

```
V1 = V'*V;
```

```
V2 = V'*Y';
```

```
p = V1 \ V2;          # inclinação: A = p(2) e intercepto: B = p(1)
```

```
#-----#
```

### # Estimativas de k3 e C\_M

```
#-----#
```

```
disp ("Parte 1:");
```

```
k3 = p(2) / C_E0
```

```
C_M = - p(1)
```

```
#-----#
```

### # Determinação de RR

```
#-----#
```



```
r = corrcoef(X,Y);
```

```
RR = r(1,2) ^ 2
```

```
disp ("=====");
```

```
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
# Tarefa 1: explicar o porquê da Eq.(1), como chegamos a ela?
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
```

Resposta:

Iniciamos a explicação considerando o problema de valor inicial – PVI obtido da teoria da cinética de Michaelis-Mentes (1913), de acordo com a expressão dada por:

$$\begin{cases} \frac{dC_A}{dt} = -k_3 \cdot C_{E0} \cdot \frac{C_A}{C_M + C_A} \\ C_A(t_0) = C_{A0} \end{cases}$$

Lembramos que estas considerações pressupõem um modelo de reações enzimáticas sem competições ou inibições. A condição inicial é a concentração inicial de substrato ( $C_{A0}$ ), conforme observamos na Figura 1.

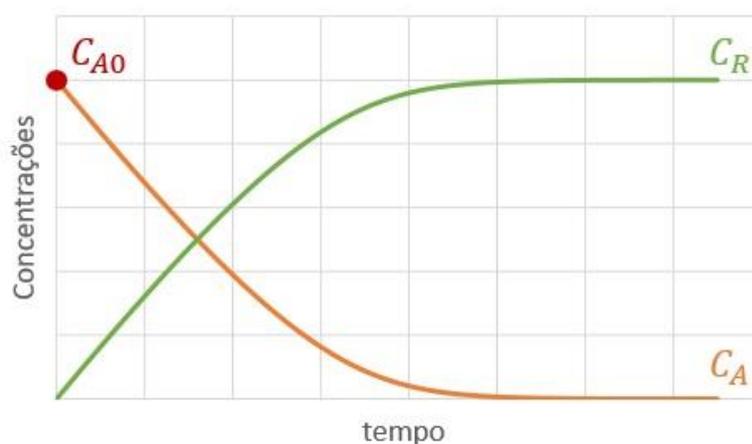


Figura 1: Concentrações do substrato ( $C_A$ ) e do produto ( $C_R$ ).

Temos ainda:



$$\frac{dC_R}{dt} = k_3 \cdot C_{E0} \cdot \frac{C_A}{C_M + C_A}$$

$$C_R = C_{A0} - C_A$$

$$\frac{dC_R}{dt} = -\frac{dC_A}{dt}$$

E, a partir do PVI acima, podemos integrar os dois membros e resolver a constante de integração para o valor inicial dado, obtendo (siga as cores!):

$$\begin{cases} \frac{dC_A}{dt} = -k_3 \cdot C_{E0} \cdot \frac{C_A}{C_M + C_A} \\ C_A(t_0) = C_{A0} \end{cases}$$

Resolvendo a EDO separável:

$$\begin{aligned} \frac{C_M + C_A}{C_A} \cdot dC_A &= -k_3 \cdot C_{E0} \cdot dt \\ \int \frac{C_M + C_A}{C_A} \cdot dC_A &= \int -k_3 \cdot C_{E0} \cdot dt \\ C_M \cdot \ln(C_A) + C_A + C &= -k_3 \cdot C_{E0} \cdot t \end{aligned}$$

Resolvendo a constante de integração, temos (para a condição inicial dada):

$$\begin{aligned} C_M \cdot \ln(C_{A0}) + C_{A0} + C &= -k_3 \cdot C_{E0} \cdot 0 \\ C &= -C_M \cdot \ln(C_{A0}) - C_{A0} \end{aligned}$$

Substituindo a constante de integração, temos:

$$\begin{aligned} C_M \cdot \ln(C_A) + C_A - C_M \cdot \ln(C_{A0}) - C_{A0} &= -k_3 \cdot C_{E0} \cdot t \\ C_M \cdot \ln(C_{A0}) - C_M \cdot \ln(C_A) + C_{A0} - C_A &= k_3 \cdot C_{E0} \cdot t \end{aligned}$$

E, finalmente, escrevemos:

$$C_M \cdot \ln\left(\frac{C_{A0}}{C_A}\right) + C_{A0} - C_A = k_3 \cdot C_{E0} \cdot t$$

Esta expressão é justamente a Equação (1).



XX

# **Tarefa 2:** mostrar a dedução da Eq. (2), explicando em seguida como substituímos alguns termos para obter a equação linear  $Y = A.X + B$ .

XX

Resposta:

Vamos iniciar a explicação com a última expressão da Tarefa 1, ou seja, a equação:

$$C_M \cdot \ln\left(\frac{C_{A0}}{C_A}\right) + C_{A0} - C_A = k_3 \cdot C_{E0} \cdot t$$

Fazemos agora a divisão dos termos dessa equação por  $\ln\left(\frac{C_{A0}}{C_A}\right)$ , obtendo:

$$C_M + \frac{C_{A0} - C_A}{\ln\left(\frac{C_{A0}}{C_A}\right)} = k_3 \cdot C_{E0} \cdot \frac{t}{\ln\left(\frac{C_{A0}}{C_A}\right)}$$

Substituindo os termos para obter a equação linear, temos:

$$\underbrace{\frac{C_{A0} - C_A}{\ln\left(\frac{C_{A0}}{C_A}\right)}}_Y = \underbrace{k_3 \cdot C_{E0}}_A \cdot \underbrace{\frac{t}{\ln\left(\frac{C_{A0}}{C_A}\right)}}_X - \underbrace{C_M}_B$$

Agora podemos, a partir dos dados linearizados, estimar os valores de  $k_3$  e  $C_M$ :

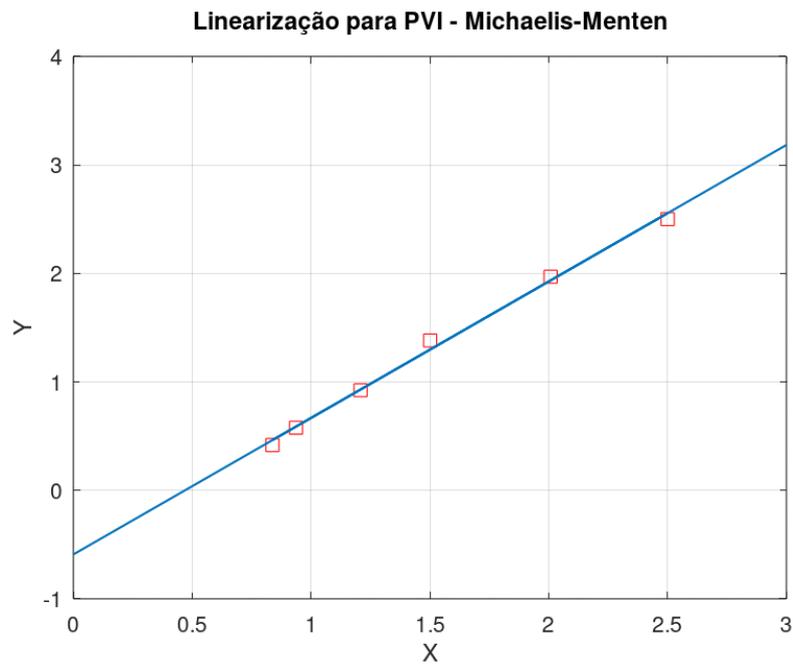
$$k_3 = \frac{A}{C_{E0}} \quad C_M = -B$$



```
#-----#
```

```
# Gráficos e estudos paramétricos
```

```
#-----#
```



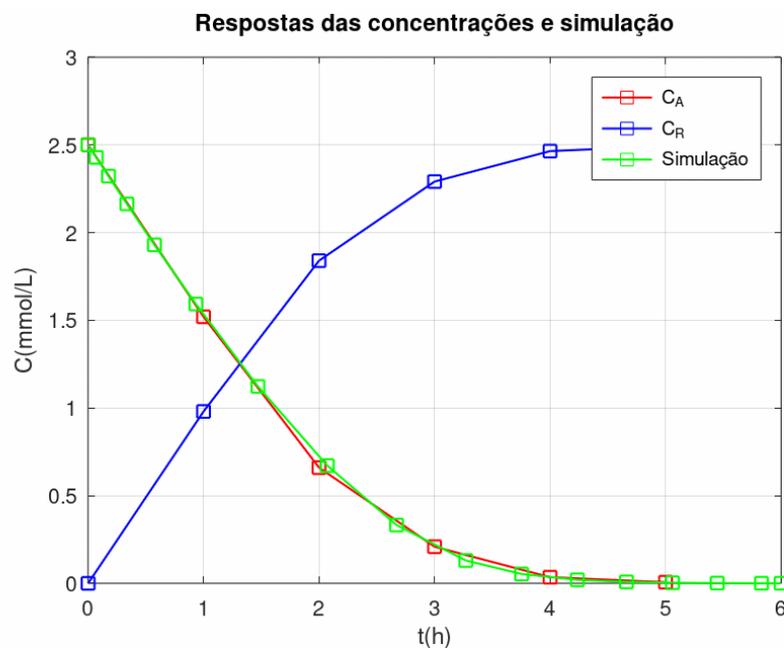
```
figure(1);
plot(X, Y, 'sr');
hold;
X = [0, X, 3];
yy = p(2) .* X + p(1);          # reta ajustada
plot(X, yy, 'LineWidth', 1);
grid on;
title('Linearização para PVI - Michaelis-Menten');
xlabel('X');
ylabel('Y');
```



```

#-----#
# Gráfico de C_A e C_R simulados com a
# equação diferencial da cinética de Michaelis-
# Menten (Runge-Kutta h automático, até t = 6h),
# junto com os dados originais.
#-----#

```



```
figure(2);
```

```
C_R = zeros(1,length(t));
```

```
for i=1:(length(t)-1)
```

```
    C_R(i+1) = C_R(i)+(C_A(i) - C_A(i+1));
```

```
end
```

```
plot(t, C_A, '-sr', 'LineWidth', 1);
```

```
hold;
```

```
plot(t, C_R, '-sb', 'LineWidth', 1);
```



```

hold;

hold;

title('Respostas das concentrações e simulação');

xlabel('t(h)');

ylabel('C(mmol/L)');

# dC(A)/dt = -k3 . C(E0) . [C(A)/(C(M)+C(A))]

# C(A),t(0) = C(A0)

#

# portanto,

#

# C_A' = -k3 * C_E0 * (C_A / (C_M + C_A));

# C_A(0) = C_A0;

fmm1 = @(t1,C_A) -k3 * C_E0 .* (C_A ./ (C_M .+ C_A));

[t1,y] = ode45(fmm1,[0,6],C_A0);

grid on;

plot(t1, y, '-sg', 'LineWidth', 1);

legend ("C_A", "C_R", "Simulação");

```



```

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
#
# Tarefa 3: Estudo paramétrico
#
# O estudo da variação dos valores de C_A0 e C_E0 é muito relevante para o problema,
# ou seja, alterando-se os valores das concentrações iniciais do substrato e da enzima,
# podemos alterar a resposta do problema. A ideia é alterar esses valores e plotar os
# gráficos correspondentes, para visualização e interpretação.
#
# Outra ideia é utilizar diferentes substratos e/ou enzimas para o estudo da reação
# enzimática. Pesquise e proponha um desafio para os colegas.
#
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

```

### Resposta:

Apresentamos em seguida alguns dados gerados com as parametrizações pedidas, para discussão e interpretação. Trabalhamos com a estratégia de linearização, conforme apresentado na Parte 1 deste *script*.

Inicialmente, variando-se o valor de C\_E0, entre 0.1 e 0.7 (ou seja, entre 10% e 70%), observamos (Tabela 1), que o valor de  $k_3$  tem uma grande variação: de 12.584 (10%) até 1.7977 (70%). Contudo, os gráficos não se alteram, pois dependem da inclinação e do intercepto, e os dados relativos a  $t$  e C\_A não foram modificados nesse caso. Portanto, os valores de C\_M = 0.5909 e de RR = 0.996 permaneceram iguais durante as simulações.

A variação de C\_A0 deveria, de acordo com nossa expectativa inicial, proporcionar uma variação também dos demais valores do vetor C\_A. Isso porque há uma dependência desses valores em relação àquela concentração inicial (do substrato). Porém, para as nossas simulações, alteramos apenas o valor de C\_A0 e deixamos o vetor C\_A com os mesmos valores dados pelo problema (ou seja, a partir de C\_A(2) até o último elemento desse vetor, os valores não foram modificados).

Observamos nesse caso, variações em  $k_3$  e em C\_M conforme apresentado na Tabela 1. Os gráficos, nesse caso, também resultaram bem diferentes da resposta original. Para efeito de discussão, podemos comparar os gráficos das Figuras 2 (C\_A0 = 2.5), 3 (C\_A0 = 2.8) e 4 (C\_A0 = 3.0). Conforme a linearização fica mais comprometida (Figuras 5, 6 e 7), as curvas das concentrações do substrato se afastam das curvas simuladas (em verde).



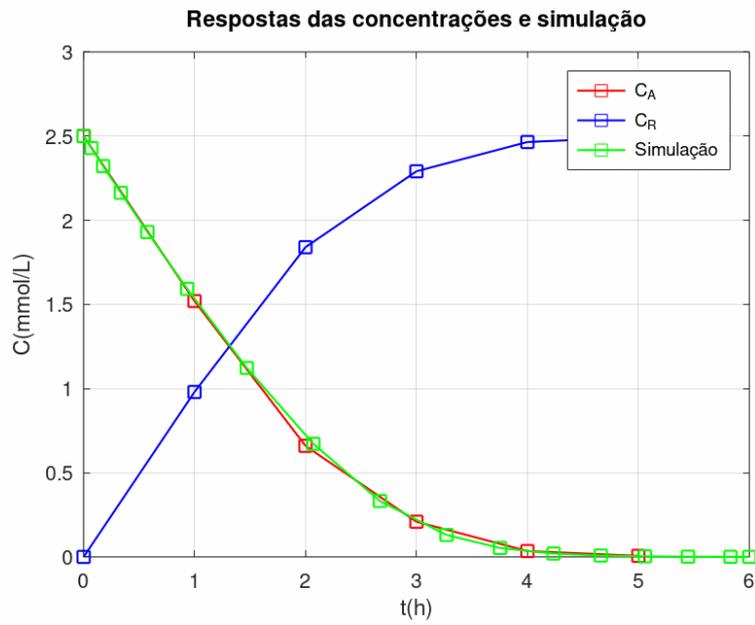


Figura 2: Simulação para  $C_{A0} = 2.5$ .

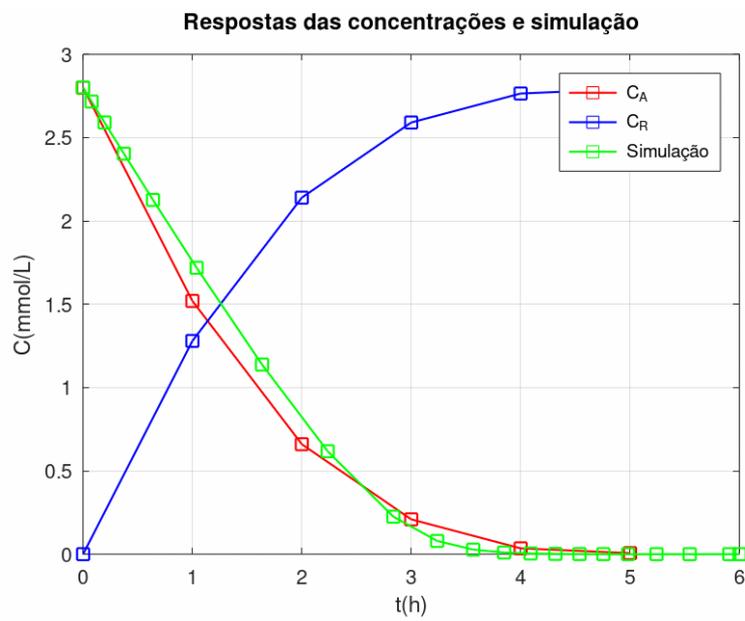


Figura 3: Simulação para  $C_{A0} = 2.8$ .



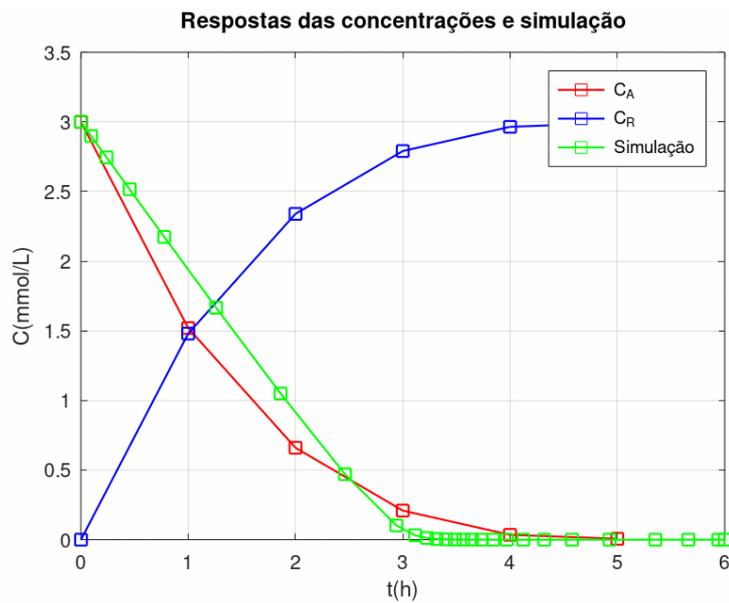


Figura 4: Simulação para  $C_{A0} = 3.0$ .

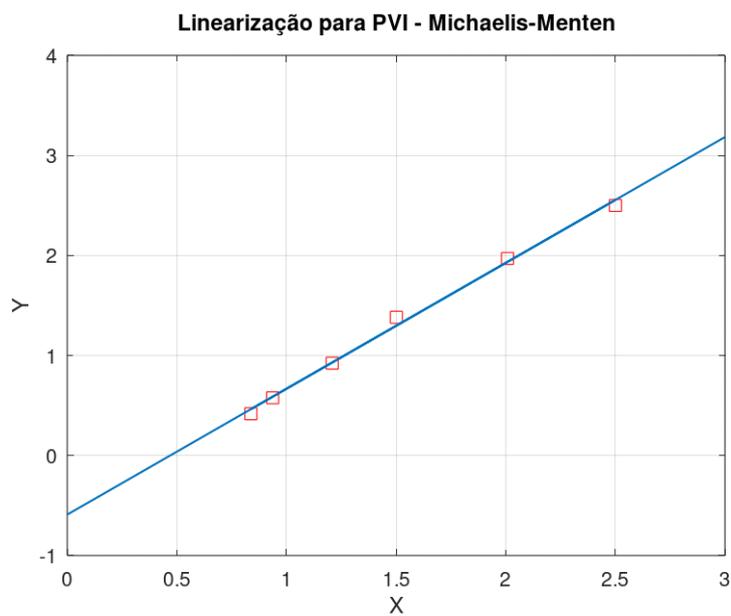


Figura 5: Linearização para  $C_{A0} = 2.5$ .



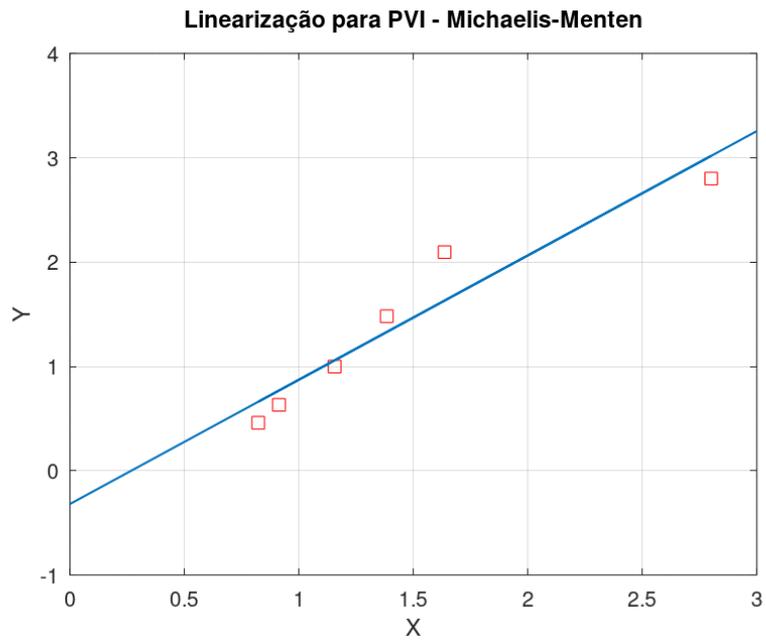


Figura 6: Linearização para  $C_{A0} = 2.8$ .

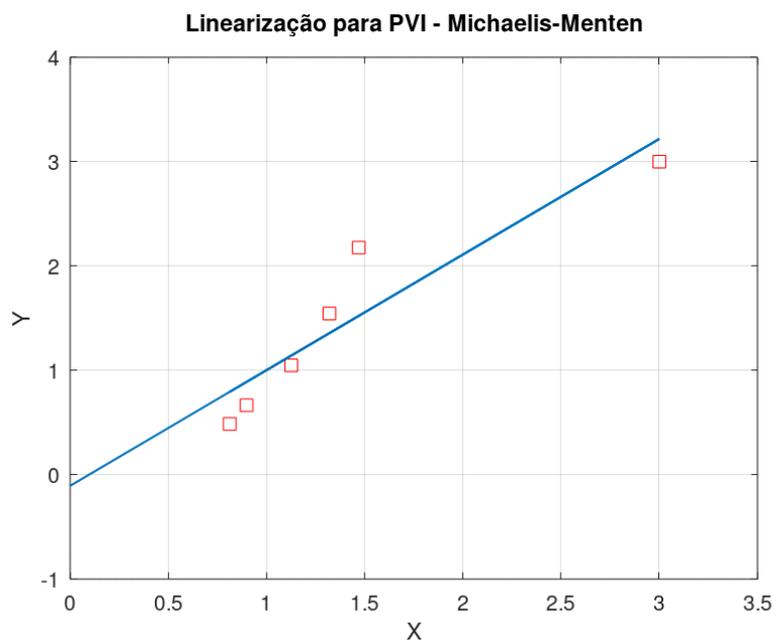


Figura 7: Linearização para  $C_{A0} = 3.0$ .



Tabela 1: Resultados das simulações para C\_E0 e C\_A0.

Respostas das simulações PVI – Michaelis-Menten							
C_E0				C_A0			
	k3	C_M	RR		k3	C_M	RR
0.1	12.584	0.5909	0.9960	2.5	4.1946	0.5909	0.9960
0.2	6.2919	0.5909	0.9960	2.6	4.1934	0.5259	0.9772
0.3	4.1946	0.5909	0.9960	2.7	4.1031	0.4284	0.9472
0.4	3.1460	0.5909	0.9960	2.8	3.9724	0.3190	0.9145
0.5	2.5168	0.5909	0.9960	2.9	3.8308	0.2079	0.8837
0.6	2.0973	0.5909	0.9960	3.0	3.6936	0.1061	0.8567
0.7	1.7977	0.5909	0.9960	-	-	-	-

#-----#

# Resolução usando INVERSÃO DE DEPENDÊNCIA DAS VARIÁVEIS -

# PARTE 2

#-----#

A inversão de dependência das variáveis se dá quando isolamos a variável independente t, já que neste caso não é possível isolar C\_A.

Vamos determinar k3 e C\_M a partir das constantes C\_A0 e C\_E0, e do ajuste de t(C\_A).

Reescrevemos a Eq.1,  $C(M) \cdot \ln(C(A0)/C(A)) + C(A0) - C(A) = k3 \cdot C(E0) \cdot t$ , como:

$$t = [C(M) \cdot \ln(C(A0)/C(A)) + C(A0) - C(A)] / [k3 \cdot C(E0)] \quad (\text{Eq.3})$$



Portanto,

$$t(C_A) = (C_M/(k_3 * C_{E0})) * (\log(C_{A0}/C_A) + ((C_{A0}-C_A)/(k_3 * C_{E0})))$$

$$Y = A * X + B$$

$C_{Am} = 0;$

for  $i=1:\text{length}(t)$

$C_{Am} = C_{Am} + C_A(i);$

end

$C_{Am} = C_{Am}/\text{length}(t);$

$X = \log(C_{A0}/C_A);$

$Y = (C_M/k_3 * C_{E0}) .* X + ((C_{A0}-C_A)/(k_3 * C_{E0}));$

#-----#

**# Cálculos de A e B**

#-----#

$a = \text{ones}(1,\text{length}(t));$

$V = [a; X]';$

$V1 = V'*V;$

$V2 = V'*Y';$

$p = V1 \setminus V2;$  # inclinação:  $A = p(2)$  e intercepto:  $B = p(1)$



```
#-----#
```

```
# Estimativas de k3 e C_M
```

```
#-----#
```

```
disp ("Parte 2:");
```

```
k3 = (C_A0-C_Am)/(p(1) * C_E0)
```

```
C_M = p(2) * k3 * C_E0
```

```
#-----#
```

```
# Melhorando as estimativas de k3 e C_M
```

```
#-----#
```

Definindo as funções

```
leasqrfunc = @(x, q) ((q(2)/((q(1).*C_E0)) .* (log(C_A0./x))) .+ ...
```

```
((C_A0.-x)./(q(1).*C_E0)));
```

```
leasqrdfdp = @(x, f, q, dp, func) [(-q(2)/(q(1)^2)*C_E0 .* ...
```

```
log(C_A0./x) .+ (-(C_A0.-x)./(q(1)^2).*C_E0)), ...
```

```
(1/(q(1).*C_E0) .* log(C_A0./x)];
```

```
rnd = [0.352509; 0.040607; 0.867061; 0.561283; 1.473191; 0.580767];
```



gerando ruído

```
# wt1 = 1 /sqrt da variância dos dados
```

```
# 1 / wt1 = sqrt da variância = desvio padrão
```

```
tinverso = t';
```

```
wt1 = 1 ./ sqrt (tinverso);
```

```
tinverso = tinverso .+ 0.05 .* rnd ./ wt1;
```

```
F = leasqrfunc;
```

```
dFdp = leasqrdfdp;           # derivadas exatas
```

```
# dFdp = dfdp;             # estimativas das derivadas
```

```
dp = [0.01; 0.01];
```

```
pin = [4.5; 0.5];           # chute inicial (k3 e C_M)
```

```
#pin = [4.8; 0.8];
```

```
stol = 0.0001;
```

```
niter = 50;
```

```
minstep = [0.0001; 0.0001];
```

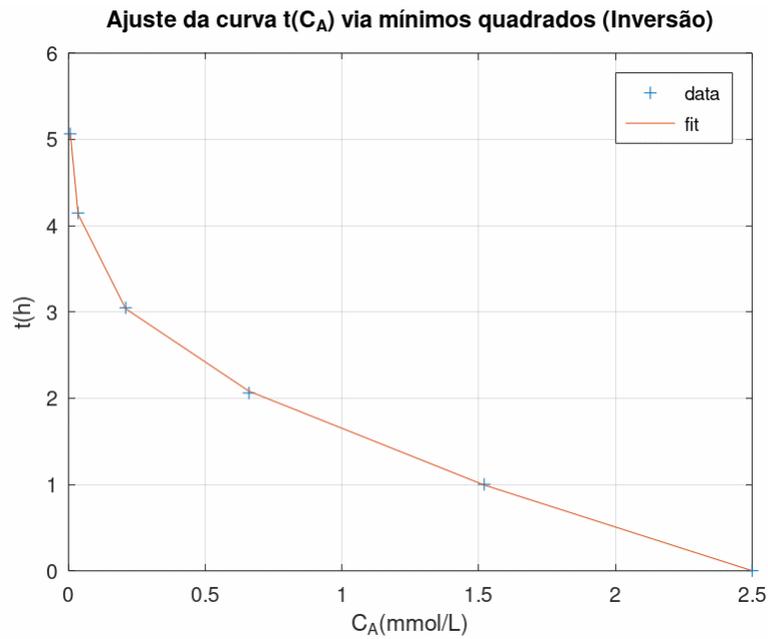
```
maxstep = [0.9; 0.9];
```

```
options = [minstep, maxstep];
```

```
global verbose;
```

```
verbose = 1;
```





figure(3);

[f1, p1, kvg1, iter1, corp1, covp1, covr1, stdresid1, Z1, r21] = ...

leasqr (C\_A', tinverso, pin, F, stol, niter, wt1, dp, dFdp, options);

grid on;

title('Ajuste da curva  $t(C_A)$  via mínimos quadrados (Inversão)');

ylabel('t(h)');

xlabel('C\_A(mmol/L)');

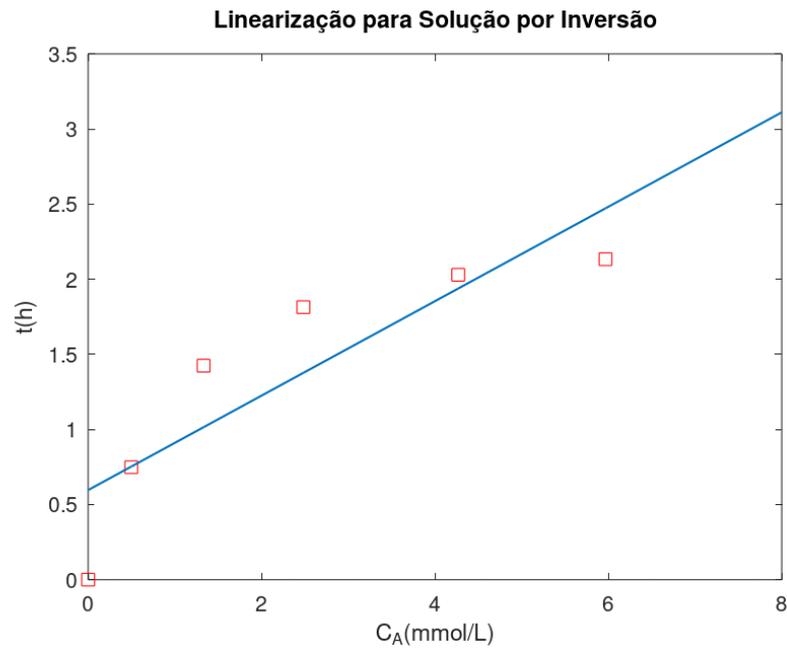
k3 = p1(1)

C\_M = p1(2)

r21

disp ("=====");





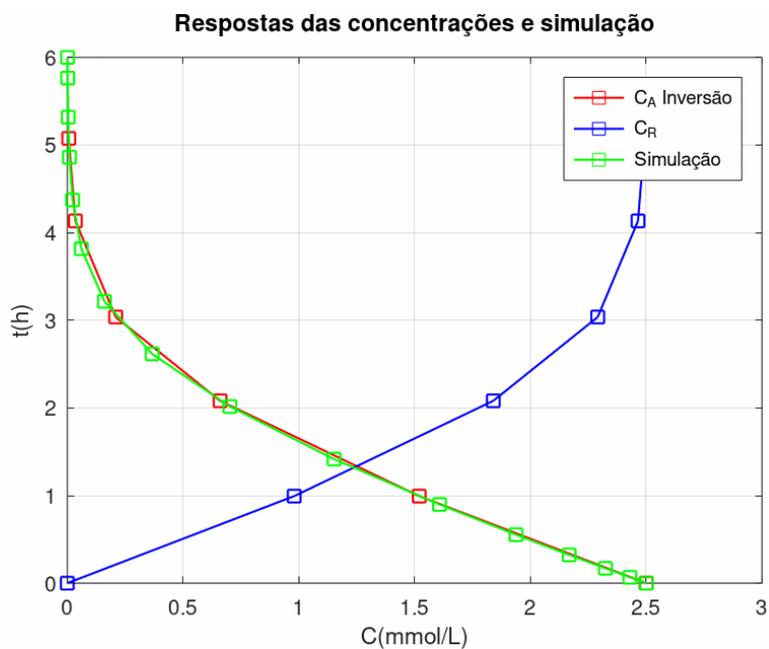
```

figure(4);
X = log(C_A0./C_A);
Y = (C_M/k3*C_E0) .* X + ((C_A0.-C_A)./(k3*C_E0));
plot(X, Y, 'sr');
hold;
a = ones(1,length(t));
V = [a; X]';
V1 = V'*V;
V2 = V'*Y';
p = V1\V2;          # inclinação: A = p(2) e intercepto: B = p(1)
X1 = [0, X, 8];
yy = p(2) .* X1 + p(1);    # reta ajustada
plot(X1, yy, 'LineWidth', 1);
title('Linearização para Solução por Inversão');
xlabel('C_A(mmol/L)');
ylabel('t(h)');

```



```
#-----#
# Gráfico de t(C_A) simulado com a
# equação diferencial da cinética de Michaelis-
# Menten (Runge-Kutta h automático, até t = 6h),
# junto com os dados originais.
#-----#
```



```
figure(5);
```

```
C_R = zeros(1,length(t));
```

```
for i=1:(length(t)-1)
```

```
    C_R(i+1) = C_R(i)+(C_A(i) - C_A(i+1));
```

```
end
```

```
plot(C_A, f1, '-sr', 'LineWidth', 1);
```

```
hold;
```

```
plot(C_R, f1, '-sb', 'LineWidth', 1);
```



```

hold;

hold;

title('Respostas das concentrações e simulação');

ylabel('t(h)');

xlabel('C(mmol/L)');

fmm2 = @(t3,C_A) -k3 * C_E0 .* (C_A ./ (C_M .+ C_A));

[t3, y3] = ode45(fmm2,[0,6],C_A0);

grid on;

plot(y3, t3, '-sg', 'LineWidth', 1);

legend ("C_A Inversão", "C_R", "Simulação");

```

```
#-----#
```

### # Resolução usando a Função W de Lambert - PARTE 3

```
#-----#
```

Esta função foi originalmente desenvolvida por Johann Heinrich Lambert em 1758. De maneira geral, ela resolve  $y$  em uma equação do tipo  $y * e^y = x$ . Uma das formas de representá-la é a partir de uma série de Taylor em torno de algum valor  $x_0$ .

Programas como Maple e Origin a utilizam com o nome LambertW(x). No Excel, é necessário instalar um suplemento para que a função esteja disponível. No Octave a função está disponível a partir de alguns pacotes, como o GSL e o Symbolic, como apresentado a seguir.

Com o uso desta função, a solução do PVI fica

$$C_A(t) = C_M *$$



```
gsl_sf_lambert_W0((C_A0./C_M).* e.^((-k3.*C_E0.*t.+C_A0)./C_M))
```

Desta maneira, os dados originais podem ser ajustados diretamente para a determinação de  $k_3$  e  $C_M$ , a partir do conhecimento das constantes  $C_{A0}$  e  $C_{E0}$ .

Valores iniciais de  $k_3$  e  $C_M$ : calculados na Parte 2.

Usando o pacote Symbolic obteremos a mesma solução:

```
# pkg load symbolic
# flam = lambertw ((C_A0./C_M) .* e.^((-k3.*C_E0.*t.+C_A0)./C_M))
# C_A = C_M .* flam
```

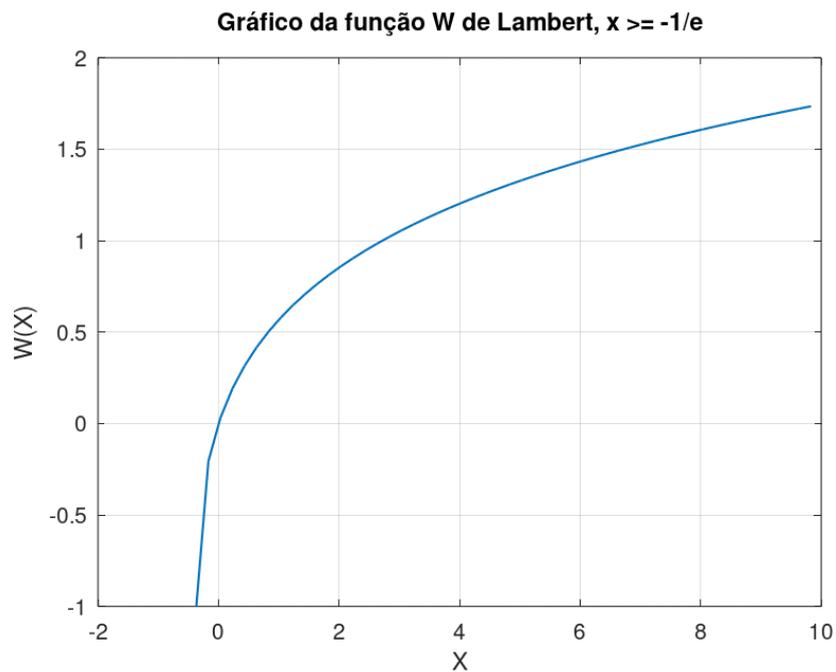
Fazer o ajuste dos dados com a solução construída a partir da função W de Lambert para estimar os valores de  $k_3$ ,  $C_M$  e  $R^{2aj}$ . Para isso usaremos a função `leasqr` para a aproximação via mínimos quadrados.

```
arg_L = (C_A0./C_M) .* e.^((-k3.*C_E0.*t.+C_A0)./C_M);
flam = gsl_sf_lambert_W0(arg_L);
C_A = C_M .* flam;
```

Testes da função de Lambert

```
# for i=1:length(t)
#   if arg_L(i) < (-1/e)
#     disp("CUIDADO! VALOR DE W NÃO REAL");
#   endif
# endfor
```





# Subdomínio (ramo) principal de W, denominado W0:

```
# teste = [-1/e:0.2:10];
```

```
# figure (10);
```

```
# plot (teste, gsl_sf_lambert_W0(teste),'LineWidth', 1);
```

```
# grid on;
```

```
# title('Gráfico da função W de Lambert,  $x \geq -1/e$ ');
```

```
# xlabel('X');
```

```
# ylabel('W(X)');
```

```
#-----#
```

```
# Determinando a aproximação linear (linearização)
```

```
#-----#
```

```
X = t ./ log(C_A0./C_A);
```

```
Y = (C_A0 ./ C_A) ./ (log(C_A0./C_A));
```



```
#-----#
```

```
# Cálculos de A e B
```

```
#-----#
```

```
a = ones(1,length(t));
```

```
V = [a; X]';
```

```
V1 = V'*V;
```

```
V2 = V'*Y';
```

```
p = V1\V2; # inclinação: A = p(2) e intercepto: B = p(1)
```

```
#-----#
```

```
# Estimativas de k3 e C_M
```

```
#-----#
```

```
disp ("Parte 3:");
```

```
k3 = p(2)/C_E0
```

```
C_M = -p(1)
```

```
#-----#
```

```
# Determinação de RR
```

```
#-----#
```

```
r = corrcoef(X,Y);
```

```
RR = r(1,2)^2
```



```
disp ("=====");
```

```
#-----#
```

```
# Melhorando as estimativas de k3 e C_M
```

```
#-----#
```

Definindo as funções

```
leasqrfunc = @(x, q) (q(2) .* gsl_sf_lambert_W0((C_A0/q(2)) .* ...
```

```
    e.^((-q(1).*C_E0.*x.+C_A0)./q(2))));
```

```
leasqrdfdp = @(x, f, q, dp, func) [(q(2) .* ...
```

```
    (gsl_sf_lambert_W0((C_A0/q(2)) .* ...
```

```
    e.^((-q(1).*C_E0.*x.+C_A0)./q(2)))/ ...
```

```
    (((gsl_sf_lambert_W0((C_A0/q(2)).* ...
```

```
    e.^((-q(1).*C_E0.*x.+C_A0)./q(2)))) .+ 1) .* ...
```

```
    ((C_A0/q(2)) .* e.^((-q(1).*C_E0.*x.+C_A0)./q(2)))) .* ...
```

```
    ((C_A0/q(2)) .* e.^((-q(1).*C_E0.*x.+C_A0)./q(2)))) .* ...
```

```
    (-C_E0 .* x ./ q(2))), ...
```

```
    ((gsl_sf_lambert_W0((C_A0/q(2)).* ...
```

```
    e.^((-q(1).*C_E0.*x.+C_A0)./q(2)))) .+ ...
```

```
    (q(2) .* (gsl_sf_lambert_W0((C_A0/q(2)) .* ...
```

```
    e.^((-q(1).*C_E0.*x.+C_A0)./q(2)))/ ...
```

```
    (((gsl_sf_lambert_W0((C_A0/q(2)).* ...
```

```
    e.^((-q(1).*C_E0.*x.+C_A0)./q(2)))) .+ 1) .* ...
```

```
    ((C_A0/q(2)) .* e.^((-q(1).*C_E0.*x.+C_A0)./q(2)))) .* ...
```

```
    ((C_A0/q(2)) .* e.^((-q(1).*C_E0.*x.+C_A0)./q(2)))) .* ...
```

```
    ((-C_A0/(q(2))^2) .* e.^((-q(1).*C_E0.*x.+C_A0)./q(2)) .+ ...
```



```
(C_A0/q(2)) .* e.^((-q(1).*C_E0.*x.+C_A0)./q(2)) .* ...
(q(1) .* C_E0 .* x .- (C_A0/(q(2))^2)))]];
```

```
rnd = [0.352509; 0.040607; 0.867061; 0.561283; 1.473191; 0.580767];
```

gerando ruído

```
# wt1 = 1 /sqrt da variância dos dados
```

```
# 1 / wt1 = sqrt da variância = desvio padrão
```

```
C_Alambert = C_A';
```

```
wt1 = 1 ./ sqrt (C_Alambert);
```

```
C_Alambert = C_Alambert .+ 0.05 .* rnd ./ wt1;
```

```
F = leasqfunc;
```

```
dFdp = leasqrdfdp;           # derivadas exatas
```

```
# dFdp = dfdp;             # estimativas das derivadas
```

```
dp = [0.01; 0.01];
```

```
pin = [k3; C_M];           # chute inicial (k3 e C_M)
```

```
#pin = [4.5; 0.6];
```

```
stol = 0.0001;
```

```
niter = 50;
```

```
minstep = [0.0001; 0.0001];
```

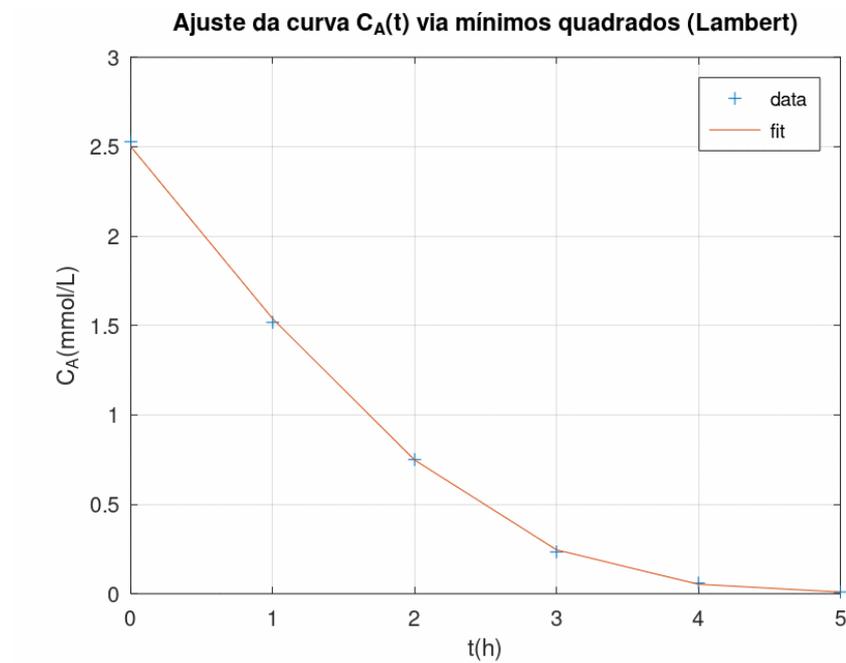
```
maxstep = [0.9; 0.9];
```

```
options = [minstep, maxstep];
```



```
global verbose;
```

```
verbose = 1;
```



```
figure(6);
```

```
[f1, p1, kvg1, iter1, corp1, covp1, covr1, stdresid1, Z1, r21] = ...
```

```
leasqr (t', C_A Lambert, pin, F, stol, niter, wt1, dp, dFdp, options);
```

```
grid on;
```

```
title('Ajuste da curva  $C_A(t)$  via mínimos quadrados (Lambert)');
```

```
xlabel('t(h)');
```

```
ylabel('C_A(mmol/L)');
```

```
k3 = p1(1)
```

```
C_M = p1(2)
```

```
r21
```

```
disp ("=====");
```



```

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
# Tarefa 4:
#
# A função W de Lambert tem diversas aplicações interessantes.
# A tarefa é realizar uma pesquisa para descobrir quais aplicações encontramos na
# literatura sobre o assunto e escolher um exemplo para explicar para os colegas e
# professores.
#
# Também vale trazer alguma curiosidade sobre essa função, ou uma propriedade
# matemática importante. Consulte as referências dadas neste trabalho.
#
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

```

### Resposta:

Neste trabalho utilizamos as respostas reais da função  $W$  no subdomínio  $x \geq -1/e$ , ou seja, estamos interessados no ramo principal, chamado  $W_0$  da função  $W$  de Lambert. A Figura 8 apresenta o gráfico desta região, feita para teste da função e está disponível neste *script*.

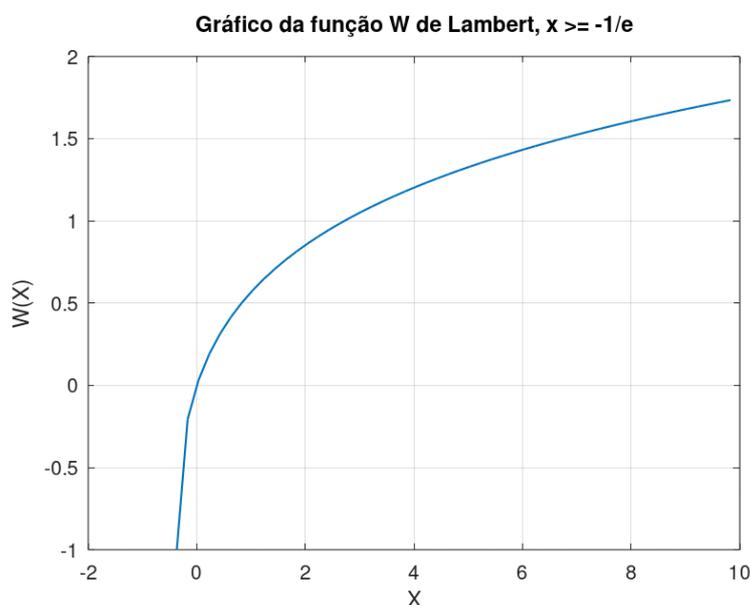


Figura 8: gráfico de  $W_0$ .

O gráfico de  $W$ , incluindo o ramo secundário, pode ser observado na Figura 9.



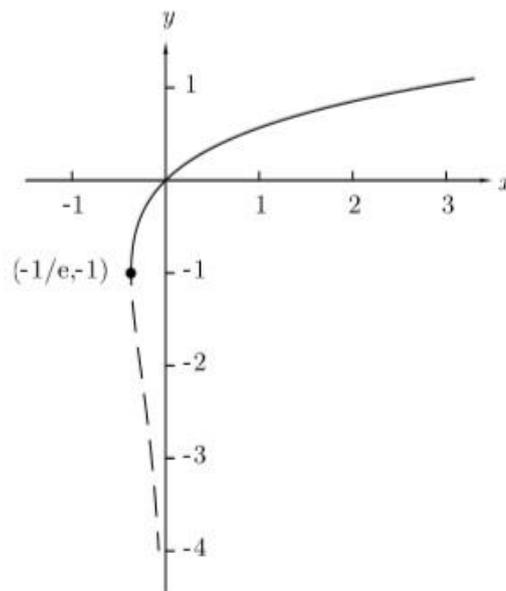


Figura 9: ramo secundário da função  $W$  (tracejado).

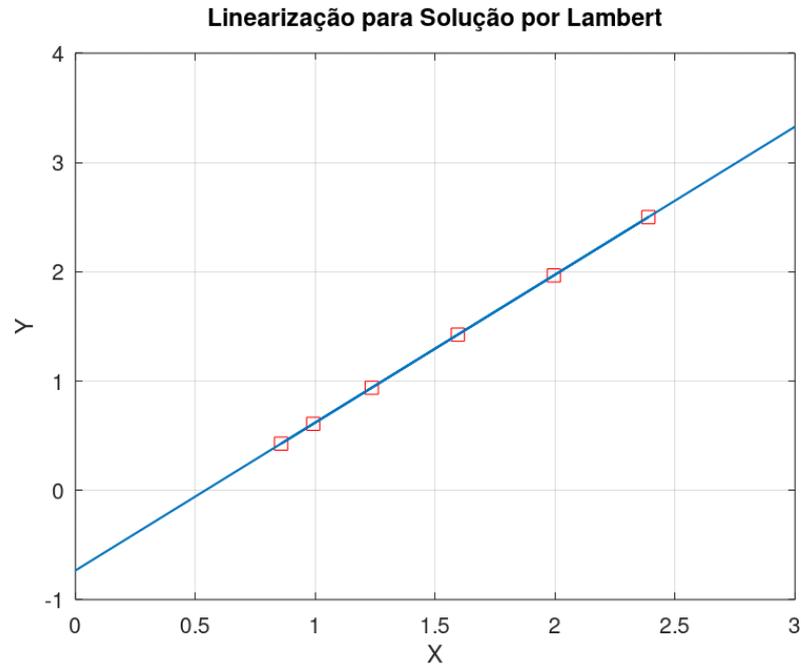
As aplicações desta função são muito diversas. Por exemplo, Dence, Thomas P. (2013) sugere algumas aplicações em Cálculo e Álgebra, e no item 5 traz referências diretas sobre diversas aplicações em análise de algoritmos, matemática, física e outras.

Corless, R.M. *et al.* (1996) apresentam uma série de exemplos de aplicações da função  $W$ : análise combinatória, cálculo de potenciação iterada (infinita), solução de equações, problema de consumo de combustível em aviões, modelo de combustão, solução de problemas de cinética enzimática e vários outros. Em relação às aplicações pedagógicas, estes autores afirmam existirem muitas maneiras de usar a função  $W$  na sala de aula ou ambientes de aprendizagem: trabalhar com funções implícitas, diferenciação destas funções, série de Taylor, problemas de determinação de raízes usando métodos numéricos, discussão sobre condicionamento de função (a função  $W$  é mal condicionada para valores próximos de  $x = -1/e$ ), exemplo de aplicação do teorema da função inversa de Lagrange, análise assintótica.

As atividades propostas a partir dessas aplicações podem servir de motivação para os estudantes, e as ferramentas usadas podem se aproximar das reflexões do cotidiano com o objetivo de valorizar o conhecimento científico. O professor poderá trabalhar a resolução dos problemas e, ao mesmo tempo, explorá-los para a formação cidadã do estudante.



## Gráficos da solução



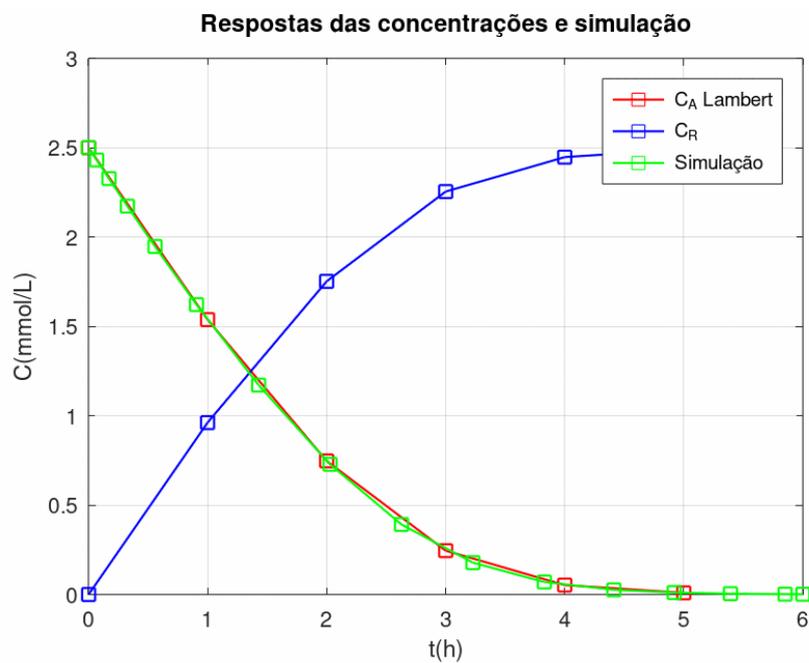
```
figure(7);
plot(X, Y, 'sr');
hold;
X1 = [0, X, 3];
yy = p(2) .* X1 + p(1);           # reta ajustada
plot(X1, yy, 'LineWidth', 1);
grid on;
title('Linearização para Solução por Lambert');
xlabel('X');
ylabel('Y');
```



```

#-----#
# Gráfico de C_A e C_R simulados com a
# equação diferencial da cinética de Michaelis-
# Menten (Runge-Kutta h automático até t = 6h),
# junto com os dados originais.
#-----#

```



figure(8);

```
C_R = zeros(1,length(t));
```

```
for i=1:(length(t)-1)
```

```
    C_R(i+1) = C_R(i)+(f1(i) - f1(i+1));
```

```
end
```

```
plot(t, f1, '-sr', 'LineWidth', 1);
```

```
hold;
```

```
plot(t, C_R, '-sb', 'LineWidth', 1);
```

```
hold;
```



```

hold;

title('Respostas das concentrações e simulação');

xlabel('t(h)');

ylabel('C(mmol/L)');

#

#  $dC(A)/dt = -k_3 \cdot C(E_0) \cdot [C(A)/(C(M)+C(A))]$ 

#  $C(A), t(0) = C(A_0)$ 

# portanto,

#  $C_A' = -k_3 \cdot C_{E0} \cdot (C_A / (C_M + C_A))$ ;

#  $C_{A0} = C_A(1)$ ;

fmm3 = @(t4,C_A) -k3 * C_E0 .* (C_A ./ (C_M .+ C_A));

[t4,y4] = ode45(fmm3,[0,6],C_A0);

grid on;

plot(t4, y4, '-sg', 'LineWidth', 1);

legend ("C_A Lambert", "C_R", "Simulação");

```



#####

#

# **Dicionário de variáveis:**

#

# t            [h]        tempo

# C\_A        [mmol/L]    concentração do substrato

# C\_A0       [mmol/L]    concentração inicial do substrato

# C\_E0       [mmol/L]    concentração inicial da enzima

# X                        termo para linearização (olhar Eq.2)

# Y                        termo para linearização (olhar Eq.2)

# k1           [1/s]        constante de velocidade

# k2           [1/s]        constante de velocidade

# k3           [1/s]        constante de velocidade

# V                        vetor auxiliar

# V1                        matriz auxiliar

# V2                        matriz auxiliar

# C\_M        [mmol/L]    concentração de Michaelis-Menten

# p                        vetor auxiliar

# q                        vetor auxiliar

# X1                        vetor auxiliar

# X2                        vetor auxiliar

# Y2                        vetor auxiliar

# t1                        variável auxiliar

# y                        variável auxiliar

# y1                        variável auxiliar



```

# y2          variável auxiliar
# y3          variável auxiliar
# y4          variável auxiliar
# t2          vetor auxiliar
# t3          vetor auxiliar
# t4          vetor auxiliar
# p1          vetor auxiliar
# fmm (1,2 e 3) função diferencial
# flam       função de Lambert
# yy         vetor auxiliar
# rnd        vetor auxiliar
# a          vetor auxiliar
# r          coeficiente de correlação
# RR         coeficiente de determinação (r^2)
# C_Am       variável para cálculo da média de C_A
# arg_L      argumento da função Lambert
# f1, p1, kvgl, iter1, corp1, covp1, covr1, stdresid1, Z1, r21
#           variáveis de saída da função leasqr
# C_A Lambert, tinverso, pin, F, stol, niter, wt1, dp, dFdp, options
#           argumentos da função leasqr
#
#####

```



```
#####
#
# Sugestões para DESAFIOS:
#
# obs.: para gerar gráficos diversos use o comando
# “figure(N);” antes do comando plot
#
# Desafio-1:
# Apresente um gráfico de C_A e C_R simulados com a mesma função (até t = 6 h),
# junto com os dados originais. Estime os valores de C_A e C_R no tempo t = 1,5 h.
#
# Desafio-2:
# Estime o tempo para o substrato cair a 1% do seu valor inicial.
#
# Desafio-3:
# Estime o valor de C_E0 para que o tempo de redução a 1% do substrato seja de 2 h.
#
# Desafio-4:
# Considere uma nova reação nas mesmas condições com C_A0 = 10 mmol/L. Estime o
# valor de C_E0 para o tempo de redução a 1% do substrato seja de 1,5 h.
#
# Desafio-5:
# Considere uma nova reação nas mesmas condições com C_E0 = 0,1 mmol/L. Estime
# o valor de C_A0 para que em 5 h de reação se tenha 3 mmol/L de substrato.
#
# Desafio-6:
# Na Parte 2 e na Parte 3 deste script foram utilizadas as derivadas parciais relativas a
# k3 e a C_M das respectivas funções, para a implementação do ajuste de mínimos
# quadrados, na função leasqrdfdp. Verifique as expressões usadas, mostrando os
# cálculos das derivadas.
#
#####
```

### Referência para o Octave:

John W. Eaton, David Bateman, Søren Hauberg, Rik Wehbring (2021).  
 GNU Octave version 6.4.0 manual: a high-level interactive language  
 for numerical computations.  
 URL <https://octave.org/doc/v6.4.0/>

