

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
ESCOLA DE QUÍMICA

Alex Matos da Silva



**DESENVOLVIMENTO DE SOFTWARE PARA
SIMULAÇÃO DE PROCESSOS ENZIMÁTICOS**

RIO DE JANEIRO
2025

Alex Matos da Silva

DESENVOLVIMENTO DE SOFTWARE PARA SIMULAÇÃO DE PROCESSOS ENZIMÁTICOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Engenheiro Químico.

Orientadores: Heloísa Lajas Sanches Fernandes, Bernardo Dias Ribeiro

Rio de Janeiro
2025

Gerar a ficha catalográfica em <http://fichacatalografica.sibi.ufrj.br/> e inserir aqui.

Alex Matos da Silva

DESENVOLVIMENTO DE SOFTWARE PARA SIMULAÇÃO DE PROCESSOS ENZIMÁTICOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Escola de Química da Universidade Federal
do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos
necessários à obtenção do grau de Engenheiro
Químico.

Aprovado em 20 de agosto de 2025.

Heloísa Lajas Sanches Fernandes, D.Sc

Bernardo Dias Ribeiro, D.Sc

Nome (COMPLETO) do Avaliador 1, titulação, instituição

Nome (COMPLETO) do Avaliador 2, titulação, instituição

Rio de Janeiro
2025

Dedicatória

Texto da dedicatória.

Agradecimentos

Inserir aqui os agradecimentos.

Epígrafe

Texto da epígrafe.

RESUMO

SILVA, Alex Matos da. **Desenvolvimento de Software para Simulação de Processos Enzimáticos**. Rio de Janeiro, 2025. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química) – Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2025.

[Inserir texto do resumo em português aqui.]

Palavras-chave: palavra-chave 1; palavra-chave 2; palavra-chave 3.

ABSTRACT

SILVA, Alex Matos da. **Desenvolvimento de Software para Simulação de Processos Enzimáticos**. Rio de Janeiro, 2025. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química) – Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2025.

[Insert English abstract here.]

Keywords: keyword 1; keyword 2; keyword 3.

Lista de Figuras

2.1	Exemplo de autômato celular 2D (5 x 5) com células representando vazios. . . .	8
2.2	Exemplo de célula rotacionável com quatro orientações possíveis.	9
2.3	Vizinhança de von Neumann de um componente A, definida pelas 4 células azuis.	10
2.4	Vizinhança de von Neumann estendida de um componente A, definida pelas células azuis e verdes.	10
2.5	Vizinhança de Moore de um componente A, definida pelas 8 células azuis. . . .	11
2.6	Exemplo de movimentação livre de um componente A para uma célula vazia da sua vizinhança de von Neumann.	12
2.7	Exemplo de movimentação de um componente A na direção de um componente B, separados por uma célula vazia, com propensão de movimento $J(AB)$	13
2.8	Exemplo de quebra de ligação entre dois componentes A e B adjacentes, com probabilidade de quebra $P_B(AB)$	13
2.9	Exemplo de reação entre dois componentes A e B adjacentes, formando C e D com probabilidade de reação $P_R(AB)$	14
2.10	Exemplo de rotação de um componente A com probabilidade de rotação P_{rot} . .	15
3.1	Percurso da grade 2D durante as iterações do autômato celular.	25
3.2	Condição de contorno toroidal aplicada ao modelo de autômato celular.	25
3.3	Exemplo de movimentação livre de um componente A para uma célula vazia da sua vizinhança de von Neumann.	27
3.4	Cenário de evolução da movimentação de A, que deve considerar os parâmetros $P_M(A)$, $P_B(AB)$ e $J(AC)$	28
3.5	Possibilidades de movimentação do componente A. Se $J(AC) \geq 1$, A se movimenta na direção de C (para cima). Se $0 < J(AC) < 1$, A se movimenta para a direita ou para baixo.	30

Lista de Tabelas

2.1	Parâmetros Fundamentais do Modelo de Autômato Celular	15
-----	---	----

Lista de Abreviaturas e Siglas

AC	Autômato Celular
CA	Cellular Automaton
CSTR	Continuous Stirred-Tank Reactor
EDO	Equação Diferencial Ordinária
EQ	Escola de Química
GUI	Graphical User Interface
MM	Michaelis-Menten
PFR	Plug Flow Reactor
TCC	Trabalho de Conclusão de Curso
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
ACs	Autômatos Celulares
CPU	Unidade Central de Processamento
RAM	Memória de Acesso Aleatório
E	Enzima
S	Substrato
ES	Complexo enzima-substrato
P	Produto
E_0	Concentração total de enzima
Q	Produto (em mecanismos ping-pong)
R^2	Coefficiente de determinação
E_1, E_2	Formas enzimáticas (mecanismo ping-pong)
EI	Complexo enzima-inibidor
NumPy	Numerical Python (biblioteca)
Pandas	Biblioteca de análise de dados em Python
Matplotlib	Biblioteca de gráficos em Python

Lista de Símbolos

$[E]$	Concentração de enzima livre
$[S]$	Concentração de substrato
$[ES]$	Concentração do complexo enzima-substrato
$[P]$	Concentração de produto
$[E]_0$	Concentração total de enzima
k_1	Constante de velocidade da associação enzima-substrato
k_{-1}	Constante de velocidade da dissociação do complexo
k_2	Constante de velocidade de formação do produto
K_m, K_M	Constante de Michaelis-Menten
V_{max}, V_{\max}	Velocidade máxima da reação
r	Taxa de reação
P	Probabilidade de transição em AC
N	Número de células na grade do autômato
Δt	Intervalo de tempo (s)
P_M	Probabilidade de movimentação livre
P_B	Probabilidade de quebra de ligação
J	Parâmetro de junção entre componentes
P_R	Probabilidade de reação química
P_{rot}	Probabilidade de rotação do componente
A, B, C, D	Componentes genéricos (exemplos)
E'	Enzima modificada (mecanismo ping-pong)
Q	Produto (mecanismo ping-pong)
R^2	Coefficiente de determinação

Sumário

Lista de Figuras	viii
Lista de Tabelas	ix
Lista de Abreviaturas e Siglas	x
Lista de Símbolos	xi
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
2.1 REAÇÕES ENZIMÁTICAS	3
2.1.1 Importância Industrial e Aplicações	3
2.1.2 Mecanismos Relevantes	4
2.1.3 Reações Enzimáticas em Meios Multifásicos	5
2.2 SIMULAÇÃO COM AUTÔMATOS CELULARES	7
2.2.1 Breve Histórico e Aplicações	7
2.2.2 Definição	7
2.2.3 Simulação de Reações Químicas	16
2.2.4 Simulação de Reações Enzimáticas com Autômatos Celulares	18
3 METODOLOGIA	24
3.1 Modelo do Autômato Celular	24
3.1.1 Definição	24
3.1.2 Regras de Evolução	26
3.2 Implementação Computacional	31
3.2.1 Código Fonte do Modelo	31
3.2.2 Interface do Usuário	31
3.2.3 Ambiente Computacional	31
4 RESULTADOS	32
5 CONCLUSÕES	33

6	REFERÊNCIAS	34
A	Título do Apêndice	36
B	Título do Anexo	37

1 INTRODUÇÃO

As reações enzimáticas desempenham um papel essencial na atualidade por serem fundamentais em processos biotecnológicos, farmacêuticos, médicos e industriais, permitindo o desenvolvimento de produtos de forma mais eficiente, seletiva e ambientalmente sustentável. Na biomedicina, as enzimas são utilizadas em diagnósticos, terapias e produção de fármacos, enquanto na indústria alimentícia e de biocombustíveis, contribuem para a transformação de matérias-primas com menor consumo energético e menos resíduos. Além disso, sua especificidade catalítica permite substituir reações químicas agressivas por alternativas mais limpas, alinhadas com os princípios da química verde e da economia circular (NELSON; COX, 2018).

Nesse contexto, a simulação de processos químicos e enzimáticos é de grande estima por permitir a análise, otimização e predição do comportamento de sistemas complexos sem a necessidade de experimentação exaustiva, reduzindo custos, tempo e riscos. No assunto industrial e acadêmico, essas simulações auxiliam no desenvolvimento de novos catalisadores, na compreensão de mecanismos moleculares e na melhoria de processos com maior precisão, contribuindo para a inovação tecnológica e sustentabilidade. Além disso, simuladores computacionais baseados em modelagem molecular e cinética enzimática são ferramentas indispensáveis para o projeto racional de processos bioquímicos em áreas como farmacologia, biotecnologia e engenharia química (LEACH, 2001).

Os processos enzimáticos tornam-se significativamente mais complexos quando envolvem surfactantes, devido à interação multifásica que esses compostos promovem. Surfactantes podem atuar como inibidores enzimáticos ao se associarem à superfície da enzima ou ao substrato, modificando sua disponibilidade ou alterando sua conformação. Nesses casos, o modelo clássico de cinética enzimática, como o de Michaelis-Menten, torna-se insuficiente, exigindo a incorporação de fenômenos interfaciais, transporte de massa e variações espaciais de concentração. Isso implica a necessidade de modelagem baseada em equações diferenciais parciais que considerem o ambiente heterogêneo, a presença de interfaces e possíveis gradientes de concentração ao longo do sistema, exigindo volume maior de dados experimentais mais detalhados para calibração e validação, além de um esforço matemático imensurável na resolução e na interpretação das equações associadas (VAN DER MEER; BUURMANS; BAKKER, 2001).

Diante das limitações dos modelos clássicos para simular processos enzimáticos em sistemas multifásicos com surfactantes, uma proposta promissora é a utilização de autômatos celulares como abordagem computacional alternativa. Eles permitem representar o sistema como uma grade ou malha discreta em que cada célula evolui ao longo do tempo segundo regras locais, possibilitando a modelagem de comportamentos complexos emergentes a partir de interações simples. Essa metodologia é particularmente adequada para capturar efeitos espaciais e interfaciais, pois lida naturalmente com heterogeneidades, variações de concentração em diferentes regiões do domínio e dinâmicas acopladas entre componentes químicos. Além disso, autômatos celulares apresentam boa escalabilidade computacional e flexibilidade para incorporação de novos parâmetros, como a presença e a atuação de surfactantes. Assim, ao adotar autômatos celulares, torna-se viável desenvolver modelos mais realistas e adaptáveis para descrever a cinética enzimática em ambientes complexos, superando as limitações das abordagens contínuas tradicionais.

O objetivo geral deste trabalho é desenvolver um código computacional para simular a cinética enzimática em meios multifásicos utilizando autômatos celulares, com ênfase na representação adequada de sistemas contendo surfactantes. Para atingir esse objetivo, serão perseguidos alguns objetivos específicos: (i) revisar e aprimorar rotinas já existentes, tornando o código mais eficiente, modular e sustentável, utilizando Python como a linguagem de programação principal; (ii) implementar melhorias estruturais, como a criação de uma interface gráfica que facilite a visualização e a manipulação dos parâmetros da simulação; (iii) desenvolver e integrar testes unitários para garantir a robustez e a confiabilidade do sistema; e (iv) expandir o modelo de forma a incorporar explicitamente a presença e os efeitos dos surfactantes na dinâmica do sistema. Com isso, espera-se fornecer uma ferramenta computacional que não apenas represente com maior fidelidade a realidade dos sistemas enzimáticos heterogêneos, mas que também seja extensível, acessível e validável para futuras aplicações acadêmicas ou industriais.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 REAÇÕES ENZIMÁTICAS

2.1.1 Importância Industrial e Aplicações

As reações enzimáticas ocupam uma posição central em diversos setores industriais devido à sua capacidade de catalisar transformações químicas de maneira altamente específica, eficiente e sob condições brandas de temperatura e pH. Essa especificidade permite que as enzimas promovam reações seletivas, minimizando a formação de subprodutos indesejados e reduzindo a necessidade de etapas adicionais de purificação, o que se traduz em processos mais econômicos e sustentáveis. Na indústria alimentícia, por exemplo, enzimas como a amilase, protease e lipase são empregadas na produção de pães, queijos, cervejas e sucos, facilitando a conversão de macromoléculas em compostos de menor peso molecular, o que melhora características sensoriais e aumenta a digestibilidade dos alimentos. Um exemplo clássico é o uso da lactase para a produção de leite sem lactose, atendendo a uma demanda crescente de consumidores com intolerância a esse açúcar (BUCHHOLZ; KASCHE; BORNSCHEUER, 2016).

No setor farmacêutico, as enzimas desempenham papel fundamental na síntese de princípios ativos e intermediários, muitas vezes viabilizando rotas sintéticas que seriam inviáveis ou pouco seletivas por métodos químicos convencionais. A quimiosseletividade e a estereosseletividade das enzimas são especialmente valiosas na obtenção de compostos quirais, que representam a maioria dos fármacos modernos. Além disso, a aplicação de enzimas em processos industriais contribui para a redução do uso de solventes orgânicos tóxicos e da geração de resíduos, alinhando-se aos princípios da química verde. Outro exemplo de relevância industrial é a utilização de enzimas na produção de biocombustíveis, como a celulase e a xilanase, que catalisam a hidrólise de biomassa lignocelulósica em açúcares fermentáveis, etapa crucial para a produção de etanol de segunda geração. Esse processo permite o aproveitamento de resíduos agrícolas e florestais, promovendo a sustentabilidade e a diversificação da matriz energética (PATEL, 2007).

2.1.2 Mecanismos Relevantes

A compreensão dos mecanismos de ação das enzimas é essencial para o desenvolvimento e a otimização de processos industriais. O modelo cinético mais clássico e amplamente utilizado para descrever a catálise enzimática é o modelo de Michaelis-Menten. Esse modelo parte do pressuposto de que a enzima (E) se associa reversivelmente ao substrato (S) para formar um complexo enzima-substrato (ES), que posteriormente se decompõe para liberar o produto (P) e regenerar a enzima livre. O esquema pode ser representado da seguinte forma:



A equação de Michaelis-Menten pode ser expressa em termos de taxa de reação (r), que é a forma mais comum em engenharia de reações químicas. Considerando a reação acima, a equação toma a forma:

$$r = \frac{V_{\max}[S]}{K_m + [S]} \quad (2.2)$$

em que V_{\max} representa a velocidade (ou taxa) máxima de reação (quando a enzima está saturada pelo substrato) e é definida por:

$$V_{\max} = k_2[E]_0 \quad (2.3)$$

sendo $[E]_0$ a concentração total da enzima. Já K_m é a constante de Michaelis, que reflete a afinidade da enzima pelo substrato e é dada por:

$$K_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1} \quad (2.4)$$

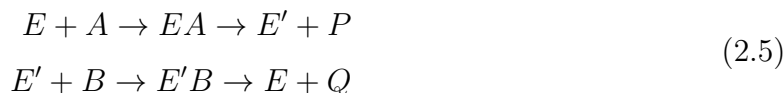
Essa abordagem permite que a cinética enzimática seja diretamente incorporada ao balanço de massa em reatores, facilitando o dimensionamento e a análise de processos industriais que utilizam biocatalisadores (FOGLER, 2016).

Além do modelo básico de Michaelis-Menten, é fundamental considerar os efeitos de inibidores, que podem estar presentes no meio reacional, seja como contaminantes, subprodutos ou aditivos intencionais. Os principais tipos de inibição são: competitiva, não competitiva e acompetitiva. Na inibição competitiva, o inibidor compete com o substrato pelo sítio ativo da enzima, elevando o valor aparente de K_m sem alterar V_{\max} (FOGLER, 2016).

Já na inibição não competitiva, o inibidor se liga a um sítio diferente do sítio ativo,

reduzindo V_{max} sem afetar K_m . Na inibição acompetitiva, o inibidor se liga apenas ao complexo ES , reduzindo tanto V_{max} quanto K_m (FOGLER, 2016).

Outro mecanismo relevante, especialmente em reações envolvendo múltiplos substratos e produtos, é o mecanismo ping-pong-bi-bi. Nesse mecanismo, a enzima alterna entre diferentes estados intermediários, transferindo grupos funcionais de um substrato para outro em etapas sequenciais. O esquema geral pode ser representado como:



onde A e B são substratos, P e Q são produtos, E é a enzima em seu estado original e E' é a enzima modificada após a reação com o primeiro substrato. Esse mecanismo é típico de enzimas transferases e algumas oxidoredutases, sendo importante em processos industriais que envolvem reações de transferência de grupos funcionais (FOGLER, 2016).

O conhecimento detalhado desses mecanismos permite a modelagem matemática precisa dos processos enzimáticos, possibilitando a simulação, o controle e a otimização de reatores industriais. Além disso, a compreensão dos fatores que afetam a atividade enzimática, como concentração de substrato, presença de inibidores e condições físico-químicas do meio, é fundamental para o desenvolvimento de processos robustos e eficientes.

2.1.3 Reações Enzimáticas em Meios Multifásicos

O uso de reações enzimáticas em meios multifásicos representa uma estratégia fundamental para ampliar o escopo de aplicações industriais da catálise enzimática, especialmente quando se trabalha com substratos hidrofóbicos ou produtos de baixa solubilidade em água. Em sistemas bifásicos aquoso-orgânicos, por exemplo, a enzima geralmente permanece dissolvida na fase aquosa, enquanto o substrato e/ou o produto podem estar preferencialmente na fase orgânica. Essa configuração permite a utilização de substratos insolúveis em água, além de facilitar a separação dos produtos ao final do processo. No entanto, a eficiência global da reação depende fortemente da transferência de massa entre as fases, da estabilidade da enzima e da manutenção de sua atividade catalítica na presença de solventes orgânicos (SCHMID; DORDICK, 2002).

A interface entre as fases assume papel central nesses sistemas, pois é nela que ocorre a transferência de substrato da fase orgânica para a fase aquosa, onde a enzima está ativa. A área interfacial disponível, a natureza química das fases e a presença de agentes interfaciais influenciam diretamente a taxa de reação. Em muitos casos, a transferência de massa pode se tornar o fator limitante do processo, especialmente quando a solubilidade do substrato na fase aquosa é muito baixa. Para contornar esse desafio, técnicas como agitação vigorosa,

uso de reatores especiais (como reatores de leito fluidizado) e, principalmente, a adição de surfactantes são empregadas para aumentar a área interfacial e promover emulsificação (SCHMID; DORDICK, 2002).

Surfactantes são moléculas anfifílicas que, ao serem adicionadas a sistemas multifásicos, reduzem a tensão interfacial entre as fases e promovem a formação de micelas, emulsões ou microemulsões. Essas estruturas aumentam significativamente a área de contato entre as fases, facilitando a difusão do substrato até a enzima e, conseqüentemente, aumentando a taxa de reação. Além disso, surfactantes podem atuar como agentes estabilizantes para as enzimas, protegendo-as contra desnaturação causada pelo contato direto com solventes orgânicos ou pela adsorção na interface. Em sistemas de microemulsão, por exemplo, as enzimas podem ser encapsuladas em gotículas aquosas dispersas em uma fase contínua orgânica, o que proporciona um ambiente aquoso favorável à sua atividade, mesmo em presença de solventes potencialmente desnaturantes (LAU; SHELDON, 2010).

O efeito dos surfactantes sobre a atividade enzimática, entretanto, é altamente dependente de sua natureza química, concentração e do tipo de enzima utilizada. Surfactantes aniônicos, catiônicos, não iônicos e zwitteriônicos podem interagir de maneiras distintas com a superfície da enzima, podendo tanto estabilizá-la quanto inibi-la. Em concentrações adequadas, surfactantes não iônicos, como o Triton X-100 ou o Tween 80, são frequentemente utilizados para aumentar a solubilidade de substratos hidrofóbicos e proteger a estrutura enzimática. Por outro lado, concentrações excessivas ou o uso de surfactantes com alta afinidade pela superfície proteica podem levar à desnaturação, agregação ou inativação da enzima, prejudicando o desempenho do processo (LAU; SHELDON, 2010).

Além do papel na transferência de massa e estabilização, surfactantes podem modular a seletividade da reação enzimática, influenciando a orientação do substrato na interface e, conseqüentemente, o perfil de produtos obtidos. Isso é particularmente relevante em reações de síntese orgânica fina, como a produção de ésteres, onde a seletividade enzimática pode ser ajustada por meio da escolha do tipo e da concentração de surfactante. Em alguns casos, a presença de surfactantes permite a realização de reações reversas, como a síntese de ligações peptídicas ou ésteres em meio orgânico, ampliando ainda mais as possibilidades de aplicação industrial das enzimas (LAU; SHELDON, 2010).

Portanto, o desenvolvimento de processos enzimáticos eficientes em meios multifásicos requer uma compreensão aprofundada dos fenômenos interfaciais, da dinâmica de transferência de massa e das interações entre enzimas, surfactantes e solventes. A escolha criteriosa dos componentes do sistema, aliada ao controle das condições operacionais, é fundamental para garantir alta atividade, estabilidade e seletividade enzimática, viabilizando aplicações industriais inovadoras e sustentáveis.

2.2 SIMULAÇÃO COM AUTÔMATOS CELULARES

2.2.1 Breve Histórico e Aplicações

A concepção dos autômatos celulares remonta aos anos 1940, com os trabalhos pioneiros de John von Neumann e Stanisław Ulam, que buscavam modelos para sistemas autorreprodutores e o crescimento de cristais, respectivamente. No entanto, foi com o matemático John Conway, na década de 1970, que os autômatos celulares ganharam notoriedade com a criação do “Jogo da Vida” (Conway’s Game of Life) (GARDNER, 1970). O “Jogo da Vida” é um autômato celular bidimensional com regras extremamente simples: uma célula viva com menos de dois vizinhos vivos morre por subpopulação; uma célula viva com dois ou três vizinhos vivos sobrevive para a próxima geração; uma célula viva com mais de três vizinhos vivos morre por superpopulação; e uma célula morta com exatamente três vizinhos vivos se torna uma célula viva por reprodução. Apesar da simplicidade das regras, o “Jogo da Vida” é capaz de gerar padrões complexos e dinâmicos, incluindo estruturas que se movem, se replicam e interagem, demonstrando o poder dos ACs para simular fenômenos emergentes (GARDNER, 1970).

Além do “Jogo da Vida”, os autômatos celulares encontraram aplicações em uma vasta gama de áreas. Na física, são utilizados para modelar fenômenos como a formação de padrões em fluidos e a propagação de incêndios florestais. Na biologia, são empregados para simular o crescimento de populações, a propagação de doenças e o desenvolvimento embrionário. A versatilidade dos autômatos celulares reside na sua capacidade de capturar a essência da interação local e sua emergência em comportamentos globais, tornando-os uma ferramenta valiosa para a compreensão e simulação de sistemas complexos em diversas disciplinas (KIER; SEYBOLD; CHENG, 2005).

2.2.2 Definição

Autômatos Celulares (AC) representam um paradigma computacional discreto que modela sistemas complexos através da interação local de componentes simples. Essencialmente, um autômato celular consiste em uma grade regular de células, onde cada célula possui um estado finito e discreto. A evolução do sistema ocorre em passos de tempo discretos, e o estado de cada célula no próximo passo de tempo é determinado por uma regra de transição que leva em consideração o seu próprio estado atual e os estados de suas células vizinhas. Essa regra é aplicada de forma síncrona e uniforme a todas as células da grade. A simplicidade das regras locais, quando aplicadas em larga escala, pode gerar comportamentos globais extremamente complexos e emergentes, tornando os ACs ferramentas poderosas para a simulação de fenômenos diversos (KIER; SEYBOLD; CHENG, 2005).

Os autômatos celulares são frequentemente representados por uma grade multidimensional, onde cada célula pode assumir um de vários estados possíveis. A configuração mais comum é a grade bidimensional, mas também podem ser utilizados grades unidimensionais ou tridimensionais. Para este trabalho, são utilizadas grades bidimensionais e os estados possíveis de uma célula são representados por **componentes**, que possuem significado físico, ou por **vazios**. A Figura 2.1 ilustra uma grade 2D (bidimensional) 5 x 5, isto é, de 5 linhas e 5 colunas.

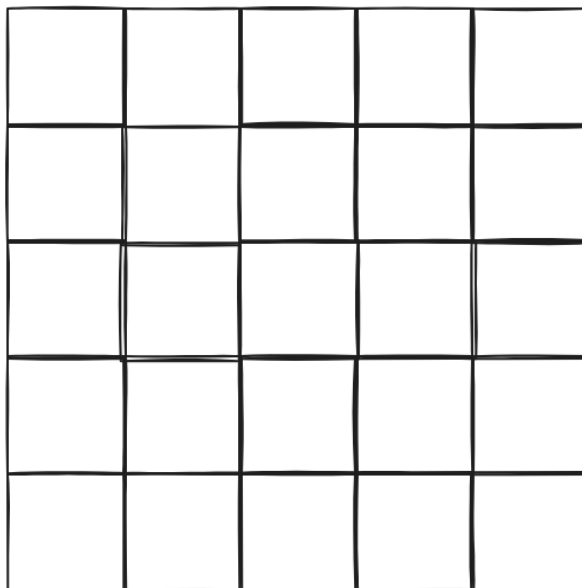


Figura 2.1 – Exemplo de autômato celular 2D (5 x 5) com células representando vazios.

Os componentes são entidades que efetivamente ocupam células da grade e podem representar diferentes espécies químicas, como enzimas, substratos ou produtos. Cada componente pode ter propriedades específicas, como taxa de reação, probabilidade de movimentação e afinidade por outros componentes. Os vazios representam células desocupadas na grade, onde componentes podem se mover ou interagir. A dinâmica do autômato celular é governada por regras de transição que determinam como os estados das células evoluem ao longo do tempo, com base nas interações entre componentes e vazios. Essas regras podem ser definidas de maneira a simular processos químicos, biológicos ou físicos, permitindo a modelagem de sistemas complexos de forma eficiente e intuitiva (KIER; SEYBOLD; CHENG, 2005).

Células de componentes podem interagir com suas vizinhas por meio de regras válidas igualmente independente de uma orientação no espaço, mas também podem ser definidas regras que dependem da orientação. Quando se deseja definir diferentes regras de interação dependendo de uma orientação, é interessante utilizar um estado rotacionável, que pode assumir diferentes orientações. Dessa forma, pelo menos um lado de uma mesma célula pode interagir de forma distinta em comparação aos outros lados. A Figura 2.2

ilustra uma célula rotacionável com quatro orientações possíveis. O lado A1 pode interagir com regras e valores distintos dos outros três lados, identificados em conjunto com o rótulo A2.

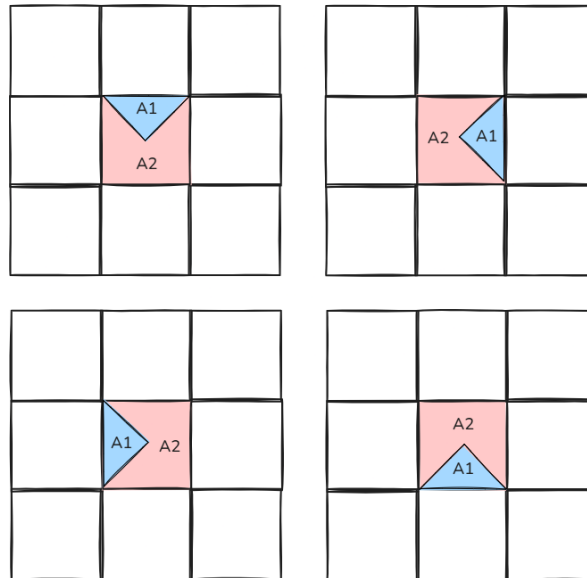


Figura 2.2 – Exemplo de célula rotacionável com quatro orientações possíveis.

As células interagem com suas vizinhas imediatas, que podem ser definidas de diferentes maneiras. A vizinhança mais comum é a *vizinhança de von Neumann*, que inclui as quatro células adjacentes (cima, baixo, esquerda e direita) pintadas de azul na Figura 2.3. A *vizinhança de von Neumann estendida*, por sua vez, inclui também as células pintadas de verde na Figura 2.4, totalizando oito células vizinhas. Também é possível definir outras vizinhanças, como a *vizinhança de Moore*, que inclui todas as oito células adjacentes (cima, baixo, esquerda, direita e as quatro diagonais), como na Figura 2.5. A escolha da vizinhança influencia diretamente a dinâmica do autômato celular e, consequentemente, o comportamento emergente do sistema simulado. Neste trabalho são utilizadas as vizinhanças de von Neumann e von Neumann estendida.

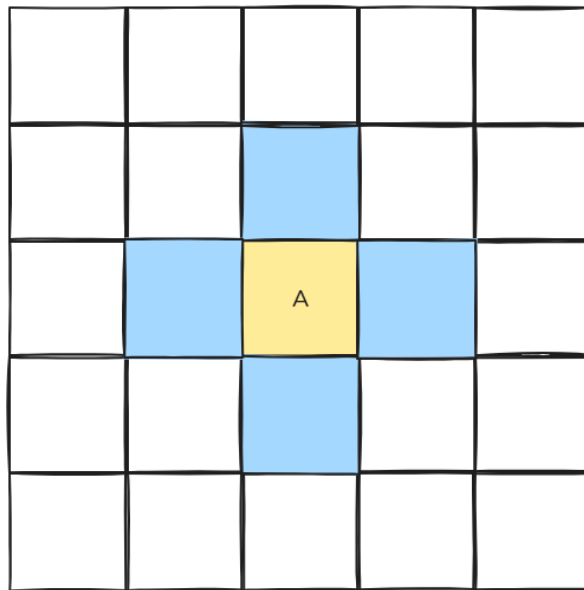


Figura 2.3 – Vizinhança de von Neumann de um componente A, definida pelas 4 células azuis.

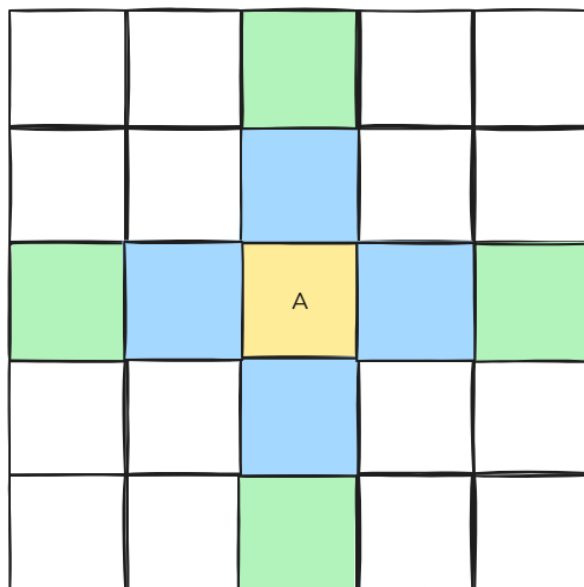


Figura 2.4 – Vizinhança de von Neumann estendida de um componente A, definida pelas células azuis e verdes.

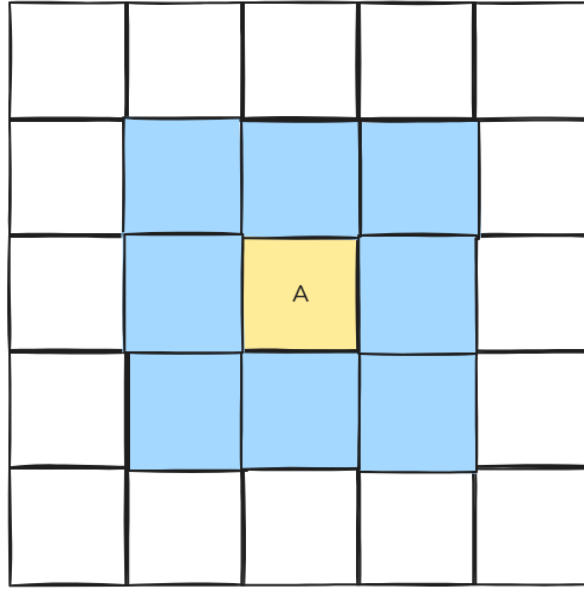


Figura 2.5 – Vizinhança de Moore de um componente A, definida pelas 8 células azuis.

Os modelos de autômato celular (AC) empregados neste trabalho seguem predominantemente o formalismo probabilístico descrito por Kier (KIER; SEYBOLD; CHENG, 2005). Cada componente ou vazio ocupa uma célula de uma malha quadrada e interage apenas com as células de sua *vizinhança de von Neumann estendida*. A dinâmica emerge da aplicação sincrônica, a cada iteração, (i) das **regras de movimentação** e (ii) das **regras de transição**. A seguir são definidos os cinco parâmetros fundamentais desses conjuntos de regras: P_M , P_B , J , P_R e P_{rot} .

Probabilidade de Movimentação Livre – P_M

- **Definição:** P_M representa a chance de um componente isolado se mover para uma célula desocupada de sua vizinhança de von Neumann (Figura 2.6). Essa probabilidade é influenciada por fatores como a densidade de componentes nas células vizinhas e a natureza do próprio componente.
- **Intervalo:** $0 \leq P_M \leq 1$.
- **Interpretação física:** controla a *mobilidade inerente*. Valores próximos de 1 reproduzem um passeio aleatório praticamente livre; valores menores simulam espécies mais lentas.

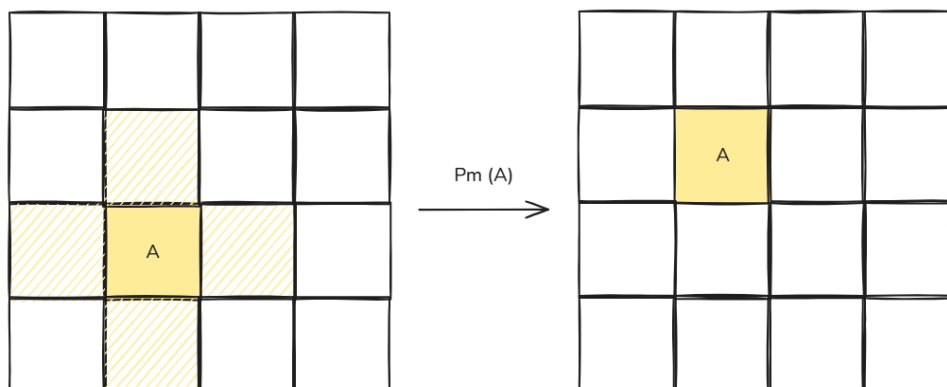


Figura 2.6 – Exemplo de movimentação livre de um componente A para uma célula vazia da sua vizinhança de von Neumann.

Parâmetro de Junção – J

- **Definição:** $J(AB)$ modula a *propensão de movimento de A na direção de B* quando ambos estão separados por exatamente uma célula vazia. A Figura 2.7 ilustra essa situação, onde A possui um vazio em sua vizinhança de von Neumann e este vazio separa A de B que, por sua vez, está na vizinhança de von Neumann estendida de A.
- **Valores típicos:**

$$J(AB) = \begin{cases} > 1 & \text{atração curta distância} \\ = 1 & \text{deslocamento indiferente} \\ 0 < J < 1 & \text{repulsão} \\ = 0 & \text{movimento proibido} \end{cases}$$

- **Significado químico:** descreve interações hidrofóbicas/hidrofílicas, cargas opostas, etc. Por exemplo, (KIER; SEYBOLD; CHENG) ajustam $J(WW) > 1$ para reproduzir a coesão da água líquida.

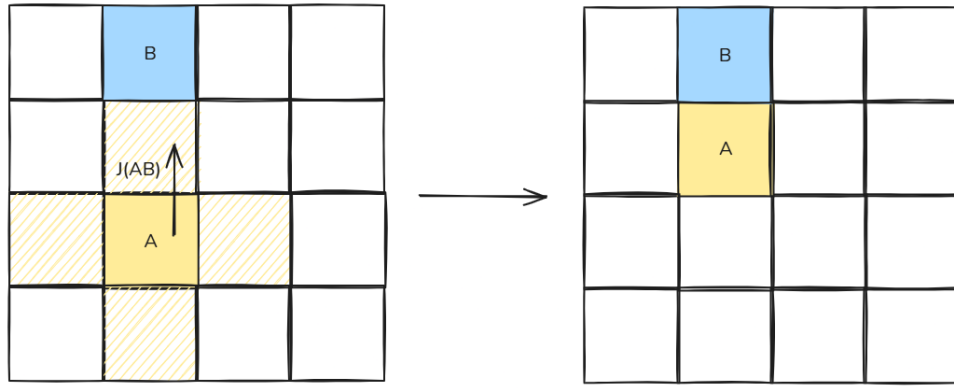


Figura 2.7 – Exemplo de movimentação de um componente A na direção de um componente B, separados por uma célula vazia, com propensão de movimento $J(AB)$.

Probabilidade de Quebra – P_B

- **Definição:** $P_B(AB)$ é a probabilidade de *separação* de dois componentes adjacentes A e B (“quebra de ligação”) em uma iteração. A Figura 2.8 ilustra essa situação, onde B está em uma célula adjacente a A.
- **Intervalo:** $0 \leq P_B \leq 1$.
- **Coesão:** $P_B = 0$ (A e B nunca se separam) \rightarrow forte coesão; $P_B = 1$ (A e B sempre se separam) \rightarrow ligação fraca.
- **Dependência de coordenação:** se A está ligado a n vizinhos do tipo B, a probabilidade conjunta de separação é P_B^n ; logo, múltiplos contatos estabilizam o agregado.
- **Correspondência físico-química:** em água, $P_B(WW)$ pode ser correlacionado com a temperatura: valores maiores a temperaturas elevadas representam a maior desordem da rede de ligações de hidrogênio (KIER; SEYBOLD; CHENG, 2005).

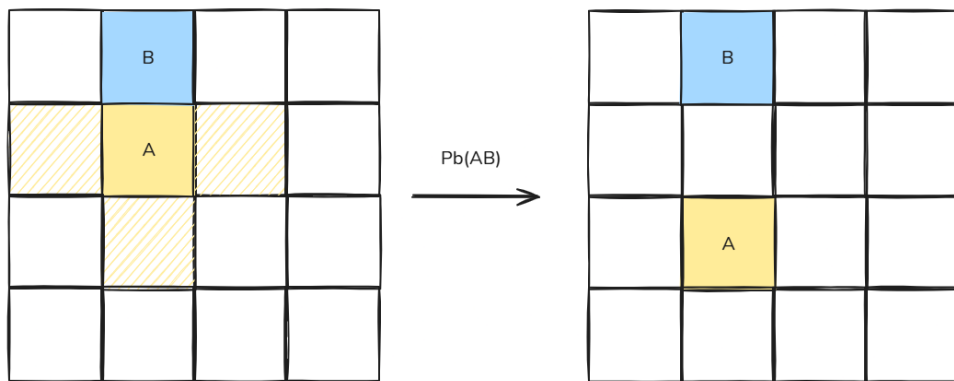


Figura 2.8 – Exemplo de quebra de ligação entre dois componentes A e B adjacentes, com probabilidade de quebra $P_B(AB)$.

Probabilidade de Reação – P_R

- **Definição:** P_R (substitui o símbolo P_t de (KIER; SEYBOLD; CHENG)) é a probabilidade de conversão química durante uma iteração. A Figura 2.9 ilustra essa situação, onde A e B estão em células adjacentes e podem reagir para formar C e D .
- **Intervalo:** $0 \leq P_R \leq 1$.
- **Reações elementares:** P_R é aplicado a *reações elementares* que ocorrem quando dois componentes estão em células adjacentes. Por exemplo, $A + B \xrightarrow{P_R(AB)} C + D$ representa a reação entre A e B para formar C e D com probabilidade $P_R(AB)$.
- **Casos de uso:**
 1. *Transição de primeira ordem:* $A \xrightarrow{P_R(A \rightarrow B)} B$.
Se $P_R = 1$ a transição é determinística; $0 < P_R < 1$ torna-a estocástica.
 2. *Reação de encontro (segunda ordem):*
quando A e B tornam-se vizinhos, ocorre $A + B \xrightarrow{P_R(AB)} C + D$ com probabilidade $P_R(AB)$.
- **Significado cinético:** P_R pode ser relacionado a uma constante de velocidade efetiva k (via calibração: $k = P_R/\Delta t$, onde Δt é a duração de uma iteração).
- **Importância prática:** em modelos enzimáticos, por exemplo, $P_R(AB)$ controla a etapa catalítica $ES \rightarrow EP$ e permite reproduzir curvas de Michaelis–Menten (KIER; SEYBOLD; CHENG, 2005, cap. 9).

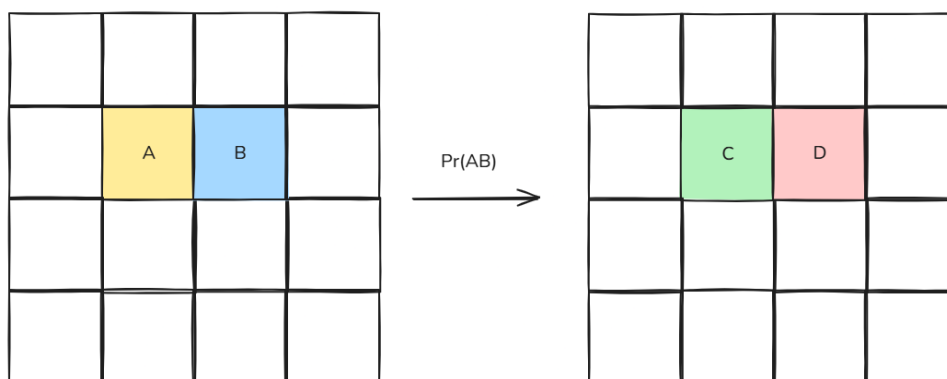


Figura 2.9 – Exemplo de reação entre dois componentes A e B adjacentes, formando C e D com probabilidade de reação $P_R(AB)$.

Probabilidade de Rotação – P_{rot}

- **Definição:** P_{rot} é a probabilidade de um componente rotacionar sua orientação em uma iteração (Figura 2.10). Essa rotação pode ser necessária para alinhar o componente com outros vizinhos ou para otimizar a interação com o meio.
- **Intervalo:** $0 \leq P_{rot} \leq 1$.
- **Significado físico:** controla a flexibilidade do componente, permitindo que ele se adapte à configuração espacial dos vizinhos.
- **Aplicações:** útil em simulações onde a orientação espacial dos componentes influencia suas interações, como sistemas biológicos complexos.

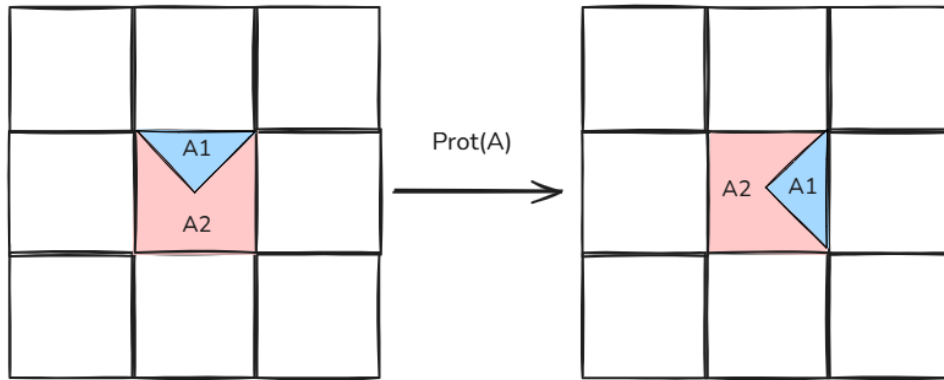


Figura 2.10 – Exemplo de rotação de um componente A com probabilidade de rotação P_{rot} .

Tabela 2.1 – Parâmetros Fundamentais do Modelo de Autômato Celular

Parâmetro	Símbolo	Intervalo
Probabilidade de movimentação livre	P_M	$0 \leq P_M \leq 1$
Probabilidade de quebra	P_B	$0 \leq P_B \leq 1$
Parâmetro de junção	J	$0 \leq J < \infty$
Probabilidade de reação	P_R	$0 \leq P_R \leq 1$
Probabilidade de rotação	P_{rot}	$0 \leq P_{rot} \leq 1$

Fonte: Autoria própria

Fração de Células Vazias

Conforme discutido em KIER; SEYBOLD; CHENG, modelos de água baseados em ACs devem reservar cerca de 31 % dos sítios da grade como cavidades vazias, mantendo

os 69 % restantes ocupados por moléculas de H_2O (ou por outros ingredientes que venham a substituir parte da água). A seguir resumem-se as razões:

- a **Ajuste volumétrico** – Estimativas estequiométricas indicam que ocupações acima de 69 % resultariam em densidade maior que a da água líquida, enquanto frações menores a subestimariam.
- b **Calibração estrutural** – O número médio de ligações de hidrogênio simuladas (atributo f_4) coincide com o valor experimental quando a grade contém $\approx 69\%$ de água, implicando 31 % de cavidades (KIER; SEYBOLD; CHENG, 2005).
- c **Mobilidade e difusão** – As cavidades garantem espaço livre suficiente para que cada ingrediente execute um passo a cada iteração ($P_M = 1$), reproduzindo coeficientes de autodifusão realistas; valores menores “congestionam” o sistema, e maiores diluem excessivamente as interações.
- d **Validação empírica** – Em grades de 50×50 , a alocação de 1 725 células de água e 775 cavidades reproduz experimentalmente a autodifusão da água (KIER; SEYBOLD; CHENG, 2005).
- e **Relevância para cinética enzimática** – Cada célula de enzima ou substrato adicionada *desloca uma célula de água*, mantendo inalterada a fração de 31 % de cavidades. Essa prática é crucial para que as velocidades iniciais obtidas em diferentes concentrações de substrato reflitam somente a dinâmica enzima-substrato, sem artefatos de mobilidade global do meio (KIER; SEYBOLD; CHENG, 2005). Consequentemente, os parâmetros cinéticos calculados, por exemplo, V_{\max} e K_M , permanecem comparáveis entre simulações.

Em suma, preservar 31 % **de cavidades vazias** equilibra densidade, mobilidade e conectividade intermolecular, garantindo que tanto propriedades estruturais da água quanto fenômenos dinâmicos — como a difusão necessária para colisões enzima-substrato — sejam reproduzidos com fidelidade.

2.2.3 Simulação de Reações Químicas

A simulação de reações químicas é um campo crucial para a compreensão e otimização de processos industriais e biológicos. Tradicionalmente, a cinética química é modelada por meio de equações diferenciais ordinárias (EDOs) que descrevem a variação das concentrações dos reagentes e produtos ao longo do tempo. Essas abordagens, baseadas em leis de velocidade e constantes cinéticas, são eficazes para sistemas homogêneos e bem misturados, onde as concentrações podem ser consideradas uniformes em todo o volume

reacional. No entanto, em sistemas heterogêneos, onde a difusão e os efeitos espaciais desempenham um papel significativo, as EDOs podem não ser suficientes para capturar a complexidade do sistema. Nesses casos, métodos baseados em simulação estocástica, como o algoritmo de Gillespie, ou abordagens baseadas em elementos finitos, que discretizam o espaço e resolvem equações diferenciais parciais, são frequentemente empregados para considerar a distribuição espacial das espécies químicas (GILLESPIE, 1977).

Os autômatos celulares oferecem uma alternativa promissora para a simulação de reações químicas, especialmente em sistemas onde a localização espacial e a difusão são importantes. Em um modelo de AC para reações químicas, cada célula da grade pode representar um pequeno volume do espaço reacional e conter um conjunto de "partículas" ou "moléculas" que representam as espécies químicas. As regras de transição do autômato celular são então projetadas para simular os processos elementares que ocorrem no sistema: difusão e reação. A difusão é modelada permitindo que as partículas se movam entre células vizinhas, geralmente com uma certa probabilidade. As reações químicas são simuladas quando partículas de diferentes espécies ocupam a mesma célula ou células adjacentes, e as regras de transição definem como essas partículas interagem para formar novos produtos, com probabilidades que refletem as constantes de velocidade das reações (KIER; SEYBOLD; CHENG, 2005).

A grande vantagem dos autômatos celulares na simulação de reações químicas reside na sua capacidade de incorporar explicitamente a heterogeneidade espacial e os efeitos de difusão de forma natural. Ao contrário das abordagens baseadas em EDOs, que assumem homogeneidade, os ACs permitem que as concentrações das espécies variem localmente, e que as reações ocorram apenas onde os reagentes estão presentes. Isso é particularmente útil para sistemas onde a mistura não é perfeita, ou onde existem gradientes de concentração significativos, como em reações em superfícies, em géis ou em sistemas biológicos. Além disso, os ACs podem simular a estocasticidade inerente às reações químicas em nível molecular, onde as interações são probabilísticas. A natureza discreta e paralela dos autômatos celulares também os torna adequados para implementação em computadores, permitindo a simulação de sistemas complexos com um grande número de partículas e células (KIER; SEYBOLD; CHENG, 2005).

Um exemplo clássico da aplicação de autômatos celulares em reações químicas é a simulação de reações de Belousov-Zhabotinsky, que exibem padrões oscilatórios e ondas de propagação. Nesses modelos, as regras de transição são formuladas para replicar as interações químicas que levam a esses comportamentos complexos, e os ACs conseguem reproduzir fielmente os padrões observados experimentalmente. Outras aplicações incluem a simulação de reações em catálise heterogênea, onde a superfície do catalisador pode ser representada por uma grade de células, e as moléculas reagentes se adsorvem, reagem e desorvem de acordo com as regras do autômato. A flexibilidade dos autômatos celulares

permite a incorporação de diversos fatores, como a temperatura, a presença de inibidores ou ativadores, e a geometria do reator, tornando-os uma ferramenta versátil para a exploração de fenômenos cinéticos complexos (KIER; SEYBOLD; CHENG, 2005).

2.2.4 Simulação de Reações Enzimáticas com Autômatos Celulares

Trabalho de Vasconcelos

O objetivo central do trabalho de Vasconcelos (VASCONCELOS, 2019) foi construir um modelo de autômatos celulares (AC) capaz de reproduzir a cinética enzimática de Michaelis–Menten e variações mais complexas sem recorrer a equações diferenciais. Para isso, o autor partiu de uma malha quadrada 2-D de 100×100 sítios com contorno toroidal, de modo que cada célula pode conter exatamente um componente químico (E , S , P , complexos ou “água”) e interagir apenas com seus quatro vizinhos de von Neumann.

A primeira etapa metodológica buscou validar uma nova forma de representar o complexo enzima-substrato. Em vez de um estado único, o autor utilizou duas células adjacentes ligadas por restrições de quebra quase nulas. O objetivo era manter a integridade espacial do complexo durante as iterações e, ao mesmo tempo, facilitar sua dissociação controlada. Quando comparada a um modelo clássico de um único passo ($E + S \rightarrow E + P$), a abordagem bivizinha produziu curvas de formação de produto praticamente sobrepostas, com diferença inferior a 1 % em toda a simulação, confirmando a equivalência cinética das duas representações.

Com essa validação em mãos, a pesquisa avançou para analisar o efeito da concentração inicial de substrato. Ao variar gradualmente a quantidade de S , Vasconcelos observou um aumento nítido no pico de enzima complexada e um prolongamento da fase pré-estacionária. Em números, o máximo de ES praticamente dobrou entre a menor e a maior carga de substrato, enquanto o tempo para que a enzima retornasse majoritariamente ao estado livre cresceu de poucas centenas para cerca de duas mil iterações. Esses comportamentos reproduzem qualitativamente a dependência entre saturação enzimática e disponibilidade de substrato descrita pelos modelos contínuos.

Para verificar se as simulações poderiam fornecer parâmetros globais, foi aplicado o método de Lineweaver–Burk aos valores de velocidade inicial extraídos de oito grupos de ensaios. A regressão linear exibiu coeficiente de determinação $R^2 \approx 0,97$, indicando forte aderência à equação de Michaelis–Menten. A interseção das retas revelou V_{max} em torno de 0,026 fração de produto por iteração (equivalente a cerca de 260 moléculas por passo) e um K_M próximo de 9 unidades relativas de substrato, números compatíveis com sistemas reais quando se normaliza a escala discreta do autômato.

Em seguida, o algoritmo foi estendido para testar diferentes mecanismos de inibi-

ção. A inclusão de um inibidor competitivo, modelado como nova espécie com afinidade exclusiva pela enzima livre, reduziu a conversão final de produto para cerca de 29 %. No cenário de inibição irreversível, onde o complexo EI não se desfazia mais, o rendimento caiu ainda mais, estabilizando próximo de 18 %. Por contraste, a reação de Michaelis–Menten sem inibidor atingiu perto de 52 % de conversão, enquanto a variante reversível ($E + P \rightleftharpoons ES$) apresentou um perfil mais lento, mas alcançou 45 % ao final da janela analisada, evidenciando a recombinação do produto à enzima.

Os traços temporais dessas quatro configurações mostraram assinaturas distintas: nas curvas competitivas, a desaceleração ocorreu logo no início, refletindo a competição direta por sítios ativos; na rota irreversível, a atividade declinou continuamente à medida que a fração de enzima funcional era sequestrada em EI ; e na versão reversível, observou-se uma queda inicial seguida de leve recuperação, resultado da reciclagem do produto.

Para avaliar a flexibilidade do modelo, o capítulo final abordou a cinética ping-pong bi-bi típica de lipases. Foram introduzidas duas formas enzimáticas (E_1 e E_2) e seus respectivos complexos com substratos diferentes. Mesmo com essa rede de etapas adicionais, o autômato manteve estabilidade numérica e converteu mais de 90 % dos substratos em menos de mil iterações. O consumo sequencial — primeiro S_1 , depois S_2 — surgiu espontaneamente, replicando a alternância de estados catalíticos característica do mecanismo.

O conjunto de resultados confirma que regras locais simples podem gerar a dinâmica global descrita pela teoria enzimática clássica, inclusive parâmetros cinéticos mensuráveis. Além disso, o modelo dispensou a hipótese de estado estacionário, pois acompanhou explicitamente as flutuações de E , ES e outros intermediários ao longo de todo o processo.

Outro aspecto relevante foi o uso exclusivo de software livre (*NumPy*, *Pandas*, *Matplotlib*), demonstrando que a abordagem possui baixo custo de implementação e é acessível para pesquisas acadêmicas ou ensino de Engenharia Química e Bioquímica.

Em última análise, o trabalho de Vasconcelos mostra que autômatos celulares constituem uma alternativa robusta para estudar cinética enzimática, permitindo não só reproduzir quantitativamente curvas familiares, mas também explorar cenários onde dados experimentais são escassos ou onde o tratamento diferencial se torna impalpável.

Trabalho de Dutta

O artigo de Dutta et al. (DUTTA et al., 2015) apresenta uma abordagem original ao utilizar autômatos celulares (AC) para simular a cinética enzimática de primeira ordem, superando algumas limitações dos modelos baseados em equações diferenciais ordinárias. Ao concentrar-se em representações discretas e estocásticas, o estudo justifica a importância de considerar a heterogeneidade espacial e as flutuações inerentes aos sistemas

bioquímicos, especialmente em escalas micro e mesoscópicas.

A metodologia adotada pelos autores baseia-se na construção de uma grade bidimensional, na qual cada célula representa uma porção do sistema reacional contendo enzimas, substratos e produtos. Nesta configuração, os estados das células são discretos, e a evolução temporal do sistema é determinada por regras de transição probabilísticas que simulam as reações enzimáticas. A aplicação de tais regras locais, que levam em conta a vizinhança de von Neumann estendida, permite que o modelo capte não apenas os aspectos cinéticos, mas também os efeitos difusivos e a propagação de informações entre células adjacentes.

Um dos pontos centrais do trabalho reside na incorporação da estocasticidade, característica intrínseca dos sistemas biológicos com número reduzido de moléculas. Diferente dos modelos determinísticos, essa abordagem permite a observação de flutuações e padrões emergentes que se manifestam quando o sistema opera em regimes de baixa concentração, oferecendo uma representação mais realista dos fenômenos enzimáticos. Além disso, a flexibilidade do modelo possibilita a adaptação dos parâmetros para simular diferentes cenários de inibição enzimática, como os mecanismos competitivos e alostéricos.

Para demonstrar a eficácia do método proposto, os autores realizaram um conjunto de simulações que compararam os resultados obtidos com as soluções clássicas das equações diferenciais. As simulações evidenciaram que, em condições onde o número de moléculas é suficientemente alto, os resultados do modelo de autômatos celulares convergem para os preditos pelos métodos determinísticos. Entretanto, em sistemas de menor dimensão, as discrepâncias tornam-se evidentes, ressaltando a importância dos efeitos estocásticos e a vantagem da abordagem AC para a compreensão de sistemas com alta sensibilidade a variações locais.

Outra contribuição relevante do estudo é a realização de uma análise de sensibilidade dos parâmetros do modelo. Ao variar as probabilidades de reação e o tamanho da grade, os autores verificaram que o comportamento do sistema pode ser significativamente alterado, especialmente em regimes onde a difusão e a interação local são determinantes para a dinâmica global. Essa análise reforça a robustez do modelo, ao mesmo tempo em que aponta para a necessidade de uma calibração cuidadosa dos parâmetros quando se pretende aplicar o método a sistemas experimentais ou industriais.

Em síntese, o trabalho de Dutta et al. (DUTTA et al., 2015) evidencia que autômatos celulares podem oferecer uma ferramenta poderosa e flexível para a simulação de cinéticas enzimáticas de primeira ordem, permitindo a captura de nuances que os modelos tradicionais não contemplam. A abordagem proposta amplia as possibilidades de modelagem em bioengenharia, possibilitando estudos mais refinados sobre a natureza dos processos enzimáticos e sugerindo novas direções para pesquisas futuras na área. Essa perspectiva

pode ser especialmente útil em aplicações que envolvem microreatores, bioprocessos e a investigação de mecanismos de inibição enzimática.

Trabalho de Weimar

O artigo de Weimar (WEIMAR, 2002) apresenta uma abordagem inovadora para a simulação de redes de reações enzimáticas por meio de autômatos celulares, desafiando os métodos tradicionais baseados em equações diferenciais ordinárias. O autor parte da premissa de que a modelagem determinística pode não capturar com fidelidade os efeitos espaciais e estocásticos, comuns em sistemas bioquímicos complexos. A proposta de utilizar autômatos celulares permite a discretização do espaço e a implementação de regras locais que simulam, de forma determinística ou probabilística, os eventos de reações químicas em escalas microscópicas.

Na metodologia apresentada, o espaço de simulação é dividido em uma grade bidimensional onde cada célula representa uma região capaz de abrigar diferentes espécies químicas – como substratos, produtos e enzimas. As reações enzimáticas são modeladas através de regras de transição que incorporam as taxas das reações, inspiradas nos modelos clássicos, como o de Michaelis-Menten. Essa abordagem permite que o sistema possa evoluir em etapas discretas de tempo, onde cada iteração reflete a possibilidade de ocorrência ou não de uma reação, considerando a proximidade dos reagentes e as condições locais.

Weimar propõe uma representação estocástica para os processos enzimáticos, o que possibilita a captura de flutuações locais de concentração e a emergência de padrões espaciais não previstos por modelos contínuos. Nesse cenário, as regras de transição do autômato são definidas com base em probabilidades, que refletem as constantes cinéticas experimentais. Essa modelagem probabilística ressalta a relevância do acaso e da heterogeneidade na dinâmica dos sistemas enzimáticos, proporcionando uma visão mais realista do comportamento dos sistemas quando comparados aos modelos baseados em equações diferenciais.

Os resultados apresentados no artigo evidenciam que o uso de autômatos celulares reproduz de maneira consistente o comportamento global esperado das reações enzimáticas, ao mesmo tempo em que revela dinâmicas locais complexas. Entre as descobertas, destacam-se a formação de gradientes de concentração e a ocorrência de eventos de reação que, em conjunto, contribuem para a emergência de padrões espaciais. Essas simulações demonstram que, enquanto os modelos tradicionais focam na média global dos sistemas, o autômato celular consegue detalhar as irregularidades espaciais inerentes aos processos biológicos, indicando uma maior robustez na modelagem de situações heterogêneas.

O autor também discute a capacidade de adaptação do método para simular sistemas

mais complexos, como os que envolvem múltiplas enzimas e vias metabólicas interligadas. A flexibilidade do modelo é ressaltada na possibilidade de incorporar diferentes tipos de reações, inibições e cooperações entre as enzimas, alargando seu potencial de aplicação em diversas áreas da bioquímica e engenharia biológica. Assim, a metodologia proposta por Weimar não só contribui para uma melhor compreensão dos mecanismos enzimáticos, mas também abre caminho para a exploração de novos parâmetros e cenários de simulação.

Por fim, embora o artigo aponte algumas limitações relacionadas ao aumento na demanda computacional quando se simula sistemas de grande escala e à complexidade na adequada parametrização das regras do autômato, os benefícios advindos do realismo espacial e da possibilidade de capturar comportamentos emergentes são ressaltados. Conclui-se que o trabalho de Weimar (WEIMAR, 2002) representa uma contribuição significativa para a área de modelagem de cinética enzimática, destacando os autômatos celulares como uma ferramenta promissora para explorar a dinâmica complexa dos sistemas bioquímicos, especialmente em contextos onde a heterogeneidade espacial é determinante.

Trabalho de Seybold, Kier e Cheng

O trabalho de Seybold, Kier e Cheng (SEYBOLD; KIER; CHENG, 1997) representa um avanço significativo no estudo da simulação de reações químicas, especificamente no âmbito das cinéticas de primeira ordem. Os autores propuseram o uso de autômatos celulares como uma ferramenta computacional alternativa aos métodos tradicionais baseados em equações diferenciais. Essa abordagem permite a modelagem detalhada do comportamento de espécies químicas em sistemas discretos, capturando simultaneamente os aspectos determinísticos e as flutuações estocásticas inerentes a reações de escala microscópica.

Na metodologia apresentada, o sistema é representado por uma grade bidimensional onde cada célula simboliza uma unidade reacional. Cada célula pode se encontrar em um dos dois estados possíveis: estado 0, representando o reagente, ou estado 1, correspondendo ao produto formado após a reação. As condições iniciais da simulação são definidas pela distribuição de estados na grade, o que possibilita a análise de diversos cenários e a avaliação da evolução temporal da reação mediante diferentes configurações.

O mecanismo central do modelo é a transição estocástica das células, regida por uma probabilidade de conversão do reagente (estado 0) para o produto (estado 1). Essa probabilidade, P , é calculada a partir da constante de velocidade da reação, k , e do intervalo de tempo, Δt , segundo a fórmula

$$P = 1 - e^{-k\Delta t} \quad (2.6)$$

O caráter estocástico é reforçado pela implementação de atualizações assíncronas, onde cada célula é avaliada de maneira independente em cada etapa do tempo, permitindo que o modelo simule variabilidades que seriam negligenciadas por abordagens puramente determinísticas.

Os resultados demonstrados evidenciam que, para grades com um número expressivo de células, o comportamento médio do sistema converge para as soluções obtidas por métodos determinísticos tradicionais. Em sistemas de menor escala ou em estágios iniciais da reação, entretanto, as flutuações estocásticas são mais pronunciadas, refletindo as variações intrínsecas ao processo reacional. Essa capacidade de transitar entre comportamentos determinísticos e estocásticos ressalta a versatilidade do método e sua adequação para o estudo de processos que apresentam dinâmicas complexas, como as reações enzimáticas.

Outro ponto relevante do estudo é a flexibilidade do modelo, o qual foi aplicado a diversas configurações de reações de primeira ordem, tais como decaimento simples, reações opostas, consecutivas e paralelas. Essa versatilidade não só demonstra o potencial dos autômatos celulares para abranger uma ampla gama de sistemas reacionais, mas também torna a metodologia aplicável em contextos educacionais e experimentais onde a simplicidade computacional é uma demanda. O método proposto, portanto, estabelece uma ponte entre a modelagem teórica e as simulações práticas, contribuindo para a compreensão dos mecanismos subjacentes às reações químicas.

Em síntese, o estudo de Seybold, Kier e Cheng (SEYBOLD; KIER; CHENG, 1997) apresenta uma abordagem inovadora para a simulação de cinéticas químicas utilizando autômatos celulares. Ao integrar a modelagem discreta com regras probabilísticas e atualizações assíncronas, os autores evidenciam uma estratégia eficaz para reproduzir tanto os comportamentos determinísticos quanto as variações estocásticas observadas em reações de primeira ordem. Essa contribuição se destaca pela simplicidade de implementação e pelo potencial de aplicação em estudos mais complexos, estabelecendo as bases para a utilização de autômatos celulares em investigações futuras envolvendo reações enzimáticas e outros processos dinâmicos.

3 METODOLOGIA

3.1 Modelo do Autômato Celular

3.1.1 Definição

O modelo de AC utilizado neste trabalho é baseado em uma grade 2D, composta por células que podem conter componentes químicos ou vazios. Cada célula pode interagir com suas vizinhas próximas, definidas pela vizinhança de von Neumann estendida. As regras de movimentação e reação são aplicadas de forma síncrona a todas as células, permitindo que o sistema evolua ao longo do tempo. As regras de evolução são definidas pelos parâmetros P_M , P_B , J , P_R e P_{rot} .

A grade é inicializada com uma distribuição aleatória de componentes e vazios. Durante cada iteração, as células são atualizadas conforme as regras do modelo, que consideram os estados das células vizinhas e os parâmetros definidos. O percurso da grade segue uma ordem sistemática: começa na célula superior esquerda (0, 0), avança horizontalmente até a última célula da linha, e então prossegue para a primeira célula da próxima linha (1, 0). Esse padrão se repete até que todas as células da grade sejam processadas. Após a atualização completa da grade, uma iteração do autômato celular é concluída, e o processo reinicia, percorrendo novamente todas as células. Esse ciclo continua até atingir o número de iterações especificado. A Figura 3.1 ilustra o percurso de uma grade 2D 4×4 durante uma iteração do autômato celular. Nesse exemplo, a grade é percorrida da célula (0, 0) até a célula (0, 3), pulando para a próxima linha na célula (1, 0) e assim por diante, seguindo a ordem de leitura de uma matriz bidimensional.

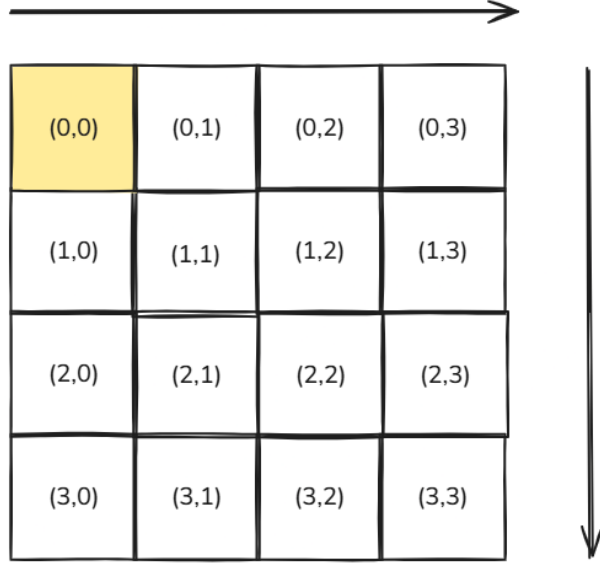


Figura 3.1 – Percurso da grade 2D durante as iterações do autômato celular.

A respeito da interação entre as células das bordas da malha, o modelo adota a condição de contorno **toroidal**, no qual as células da borda interagem com as células opostas. Por exemplo, uma célula que está na borda direita da malha está conectada à célula horizontalmente oposta, na borda esquerda da malha, e vice-versa. Da mesma forma, uma célula na borda superior da malha conecta-se verticalmente a uma na borda inferior e vice-versa. Uma célula localizada em uma aresta, portanto, interage tanto com sua vizinha oposta horizontal quanto com aquela na vertical. A Figura 3.2 ilustra a condição de contorno toroidal aplicada ao modelo. Nota-se que a vizinhança de von Neumann da célula (0, 0) é composta pelas células (0, 1), (1, 0), (3, 0) e (0, 3).

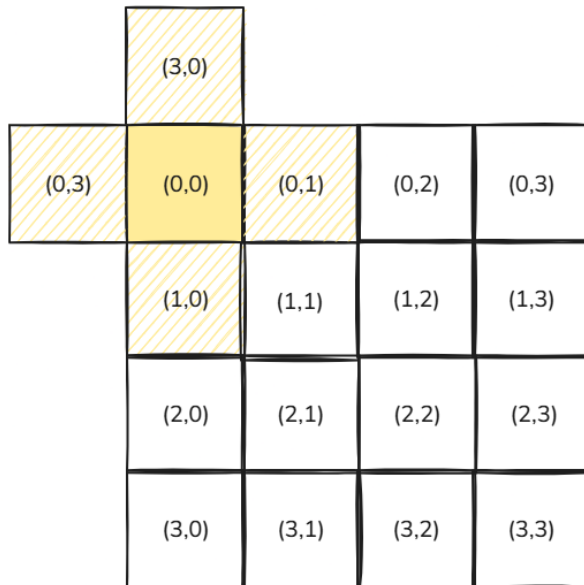


Figura 3.2 – Condição de contorno toroidal aplicada ao modelo de autômato celular.

A quantidade de células ocupadas por cada componente químico é definida por frações relativas, que representam a proporção de células ocupadas por cada tipo de componente em relação ao total de células de componentes da grade. Por exemplo, se a fração de células ocupadas por água for 0,6, isso significa que 60% do total de componentes presentes na malha é composto por água, enquanto os 40% restantes podem estar ocupados por outros componentes químicos.

Estabelece-se, também, uma fração de células vazias, que representa a proporção de células que não representam nenhum componente químico. Essa fração é igual a 31% no modelo, o que significa que 31% das células da grade estão vazias e não ocupadas por nenhum componente (ver **Fração de Células Vazias**). As frações de células ocupadas por cada componente químico são definidas como parâmetros do modelo e podem ser ajustadas conforme necessário para simular diferentes cenários, mas a fração de vazios é fixa.

3.1.2 Regras de Evolução

As regras de evolução do autômato celular são definidas por cinco parâmetros principais: P_M , P_B , J , P_R e P_{rot} . Cada um desses parâmetros desempenha um papel crucial na dinâmica do sistema, influenciando a movimentação dos componentes químicos, a formação de ligações, as reações químicas e a rotação dos componentes. A seguir, detalham-se as regras de evolução determinadas para o modelo:

Movimentação dos Componentes Químicos

A movimentação básica dos componentes químicos na grade é regida pelo parâmetro probabilidade de movimentação livre (P_M). Durante cada iteração do autômato celular, cada célula com um componente químico tem uma probabilidade P_M de se mover para uma célula vizinha vazia dentro de sua vizinhança de von Neumann. Dado que um componente A em estudo irá se mover, com chance indicada pelo valor de $P_M(A)$, a movimentação ocorre de forma aleatória, escolhendo uma das quatro células vizinhas de von Neumann (superior, inferior, esquerda ou direita) para a qual o componente pode se mover. Isso indica que a movimentação é estocástica e que $P_M(A)$ é o mesmo para qualquer vizinho vazio (Figura 3.3). Caso não haja células vizinhas vazias, o componente permanece em sua posição atual.

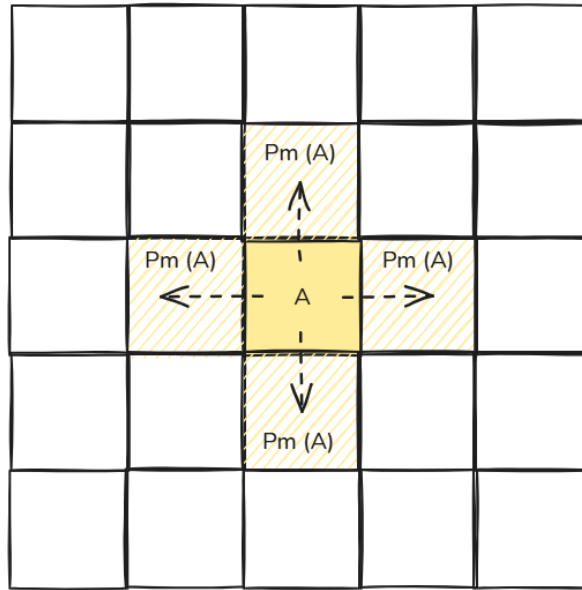


Figura 3.3 – Exemplo de movimentação livre de um componente A para uma célula vazia da sua vizinhança de von Neumann.

Frequentemente, um componente possui um ou mais componentes em sua vizinhança de von Neumann e/ou von Neumann estendida. Nesse caso, diferentes efeitos são combinados e, portanto, a movimentação do componente é influenciada por outros parâmetros, como a probabilidade de quebra de ligações (P_B) e a propensão de junção (J). A Figura 3.4 ilustra um cenário da movimentação de um componente A, que possui um componente B em sua vizinhança de von Neumann e um componente C em sua vizinhança de von Neumann estendida. Nesse caso, a movimentação do componente A é influenciada pela probabilidade de quebra da interação $P_B(AB)$ e pela propensão de junção $J(AC')$, além de seu próprio $P_M(A)$.

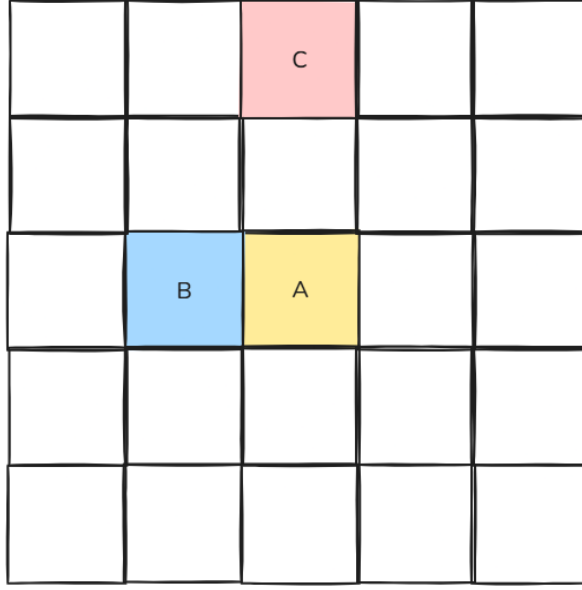


Figura 3.4 – Cenário de evolução da movimentação de A, que deve considerar os parâmetros $P_M(A)$, $P_B(AB)$ e $J(AC)$.

Dadas as propriedades básicas de probabilidade, a probabilidade total de movimentação de um componente α pode ser expressa como:

$$P_{\text{total}}(\alpha) = \begin{cases} 0, & \text{se } |V(\alpha)| = 4, \\ P_M(\alpha) \cdot \prod_{\beta \in V(\alpha)} P_B(\alpha, \beta), & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (3.1)$$

onde $P_M(\alpha)$ é a probabilidade de movimentação livre do componente α , $V(\alpha)$ representa o conjunto de componentes vizinhos de von Neumann de α , e $P_B(\alpha, \beta)$ é a probabilidade de quebra da interação entre α e cada vizinho β . Assim, a movimentação do componente α ocorre com probabilidade $P_{\text{total}}(\alpha)$, que depende tanto de sua mobilidade intrínseca quanto do produto das probabilidades de quebra das ligações com seus vizinhos imediatos. Caso todas as células vizinhas estejam ocupadas (ou seja, α possui quatro componentes vizinhos), o componente permanece em sua posição original.

No exemplo da Figura 3.4, portanto, a probabilidade do componente A se mover para uma célula vizinha vazia é dada por:

$$P_{\text{total}}(A) = P_M(A) \cdot P_B(AB) \quad (3.2)$$

Ainda nesse exemplo, a condição para que A se movimente é dada por $P_{\text{total}}(A)$, mas a direção do movimento é influenciada pelo parâmetro $J(AC)$, que determina a propensão de A se juntar a C. Define-se, portanto, que a célula vizinha vazia escolhida

para o movimento de um componente genérico α será aquela que maximiza a propensão de junção de α , ou seja, a célula vizinha vazia v tal que:

$$v^* = \arg \max_{v \in \mathcal{V}_0(\alpha)} J(\alpha, \beta_v), \quad \text{se } J(\alpha, \beta_v) \geq 1 \quad (3.3)$$

Isso significa que, se α tem múltiplas células vizinhas vazias adjacentes e dado que o movimento ocorrerá, a célula escolhida para o movimento será aquela na direção da maior propensão de junção de α com um dos componentes da sua vizinhança externa. A vizinhança externa $\mathcal{V}_{\text{ext}}(v)$ de um componente é definida pelas 4 células mais distantes dentro da sua vizinhança de von Neumann estendida.

Ao assumir valores entre 0 e 1, o parâmetro J revela repulsão entre componentes. Logo, define-se que a movimentação de um componente na direção de outro é permitida apenas se $J(\alpha, \beta) \geq 1$, ou seja, se a propensão de junção for maior ou igual a 1. Caso contrário, o componente α não se movimenta na direção de β . Células vazias da vizinhança externa são consideradas neutras, ou seja, elas são preteridas em junção caso haja qualquer outra célula com $J(\alpha, \beta) \geq 1$ e serão favorecidas se $0 < J(\alpha, \beta) < 1$ para todas as células vizinhas externas. O modelo, especialmente no lado computacional, interpreta células vazias com $J = 0$.

No exemplo da Figura 3.4, se A se mover e $J(AC) \geq 1$, a célula escolhida será aquela que maximiza J , ou seja, a célula vizinha vazia mais próxima de C. Caso contrário, se $0 < J(AC) < 1$, A não se movimenta na direção de C devido à repulsão, e a célula escolhida poderá ser aleatoriamente qualquer das outras células vizinhas vazias em que não há componentes na vizinhança externa ($J = 0$). A Figura 3.5 ilustra as diferentes possibilidades de movimentação de A.

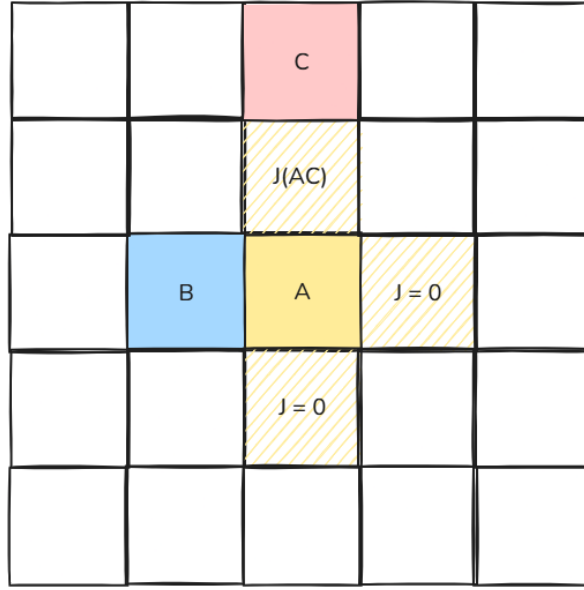


Figura 3.5 – Possibilidades de movimentação do componente A. Se $J(AC) \geq 1$, A se movimenta na direção de C (para cima). Se $0 < J(AC) < 1$, A se movimenta para a direita ou para baixo.

Há uma relação conceitual importante entre a propensão de junção J e a probabilidade de quebra de ligação P_B . Levando em consideração aspectos de atração/repulsão e interações intermoleculares, é natural imaginar que quanto maior a propensão de junção entre dois componentes, menor será a probabilidade de quebra da ligação entre eles e vice-versa. Assim, propõe-se para o modelo uma relação matemática entre J e P_B , dada por:

$$P_B(\alpha, \beta) = \frac{1.5}{J(\alpha, \beta) + 1.5}, \quad (\alpha, \beta \in \mathcal{C}) \quad (3.4)$$

onde α e β representam componentes do sistema, $P_B(\alpha, \beta)$ é a probabilidade de quebra da ligação entre os componentes α e β , e $J(\alpha, \beta)$ é a propensão de junção entre eles. Quando $J(\alpha, \beta) = 0$, temos $P_B(\alpha, \beta) = 1$, indicando que não há propensão de junção e a ligação é sempre quebrada. Por outro lado, quando $J(\alpha, \beta) \rightarrow \infty$, temos $P_B(\alpha, \beta) \rightarrow 0$, indicando que a ligação é sempre mantida.

Essa definição traz a vantagem de reduzir a quantidade de parâmetros obrigatórios solicitados ao usuário do software, uma vez que basta definir as entradas de J que os valores de P_B poderão ser calculados automaticamente. A constante 1.5 é um refinamento aplicado a fim de tanto obter probabilidades de quebra um pouco maiores, o que auxilia no aumento da dinâmica do sistema, quanto suavizar a variação de P_B frente a mudanças em J , especialmente na região do domínio onde J é maior porém próximo de 1, o que facilita o controle sobre as alterações que esses parâmetros causam no sistema.

Reação e Rotação dos Componentes

A fim de simular reações de cinética enzimática, em especial pelo mecanismo de Michaelis-Menten, o modelo trata melhor reações do tipo $E + S \rightleftharpoons ES \rightarrow E + P$, onde E representa a enzima, S o substrato, ES o complexo enzima-substrato e P o produto formado. Independentemente dos identificadores dos componentes, a reação básica mencionada é aquela estabelecida como a principal que o modelo é especializado em simular. As reações são regidas por parâmetros P_R , que podem tanto representar reações diretas quanto inversas.

O parâmetro P_{rot} é utilizado para controlar a rotação de um dos componentes do sistema e também determina a possibilidade de atribuir diferentes comportamentos ao mesmo componente dependendo da direção de sua orientação. Essa característica é especialmente útil para simular o comportamento de surfactantes no sistema de cinética enzimática, visto que uma molécula de surfactante é conhecida por possuir um lado polar e uma cauda apolar. Uma combinação de parâmetros J , portanto, pode ser utilizada para simular uma dinâmica de atração do lado polar por espécies químicas polares, bem como a atração da cauda apolar por espécies apolares.

Dado que uma rotação irá ocorrer, a próxima orientação do componente rotacionável será aleatória, não dependendo de outros fatores ou parâmetros. Além disso, a rotação de um componente poderá ocorrer somente se não houver nenhum outro componente em sua vizinhança de von Neumann. Isso evita que a rotação cause quebras indesejadas de interações já estabelecidas por outros parâmetros e garante que as responsabilidades de movimentação/interação e rotação sejam bem definidas.

3.2 Implementação Computacional

3.2.1 Código Fonte do Modelo

3.2.2 Interface do Usuário

3.2.3 Ambiente Computacional

4 RESULTADOS

5 CONCLUSÕES

6 REFERÊNCIAS

BUCHHOLZ, Klaus; KASCHE, Volker; BORNSCHEUER, Uwe Theo. **Enzymes in Industry: Production and Applications**. 3. ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2016. Capítulo 1.

DUTTA, A. et al. A generalized cellular automata approach to modeling first order enzyme kinetics. **Sadhana**, v. 40, p. 411–423, 2015.

FOGLER, H. Scott. **Elementos de Engenharia das Reações Químicas**. 5. ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2016.

GARDNER, Martin. The fantastic combinations of John Conway's new solitaire game "Life". **Scientific American**, v. 223, n. 4, p. 120–123, 1970.

GILLESPIE, Daniel T. Exact Stochastic Simulation of Coupled Chemical Reactions. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 81, n. 25, p. 2340–2361, 1977.

KIER, Lemont B.; SEYBOLD, Paul G.; CHENG, ChaoKun. **Cellular Automata Modeling of Chemical Systems**. Dordrecht: Springer, 2005.

LAU, R. M.; SHELDON, R. A. Surfactants in Enzyme Biotechnology. In: **BIOCATALYSIS for Green Chemistry and Chemical Process Development**. [S.l.]: Wiley, 2010. Seção 4.1. P. 89–112.

LEACH, Andrew R. **Princípios de Modelagem Molecular**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2001.

NELSON, David L.; COX, Michael M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.

PATEL, Raj K. **Biocatalysis in the Pharmaceutical and Biotechnology Industries**. Boca Raton: CRC Press, 2007. Capítulo 2.

SCHMID, R. D.; DORDICK, J. S. **Enzyme Catalysis in Organic Synthesis**. Weinheim: Wiley-VCH, 2002. Capítulo 2.2.

SEYBOLD, P. G.; KIER, L. B.; CHENG, C. K. Simulation of first-order chemical kinetics using cellular automata. **Journal of Chemical Information and Computer Sciences**, v. 37, n. 3, p. 386–391, 1997.

VAN DER MEER, B. W.; BUURMANS, H. P.; BAKKER, H. J. Effect of surfactants on enzyme activity and structure in heterogeneous media. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, Elsevier, [S.l.], v. 11, n. 1–6, p. 627–632, 2001. ISSN 1381-1177.

VASCONCELOS, Rafael Cypriano. **Simulação da Cinética Enzimática Utilizando Autômatos Celulares**. Rio de Janeiro: [s.n.], 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

WEIMAR, J. R. **Cellular automata approaches to enzymatic reaction networks**. Edição: S. Bandini, B. Chopard e M. Tomassini. Berlin, Heidelberg: Springer, 2002. v. 2493, p. 294–303.

A Título do Apêndice

Conteúdo do apêndice...

B Título do Anexo

Conteúdo do anexo...