

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ УРАВНЕНИЯ

И

ПРОЦЕССЫ УПРАВЛЕНИЯ

№ 4, 2024

Электронный журнал,

рег. Эл. № ФС77-39410 от 15.04.2010

ISSN 1817-2172

<http://diffjournal.spbu.ru/>

e-mail: [jodiff@mail.ru](mailto:jodiff@mail.ru)

*Теория обыкновенных дифференциальных уравнений*

*Прикладные задачи*

## Метод голоморфной регуляризации системы дифференциальных уравнений фермент-субстратной реакции

Бесова М.И.\* , Качалов В.И.\*\* , Маслов Д.А.\*\*\*

Национальный исследовательский университет «МЭИ»

\*e-mail: [besovami@mpei.ru](mailto:besovami@mpei.ru)

\*\*e-mail: [vikachalov@rambler.ru](mailto:vikachalov@rambler.ru)

\*\*\*e-mail: [maslovdma@mpei.ru](mailto:maslovdma@mpei.ru)

**Аннотация.** Рассматривается математическая модель классической фермент-субстратной реакции Михаэлиса - Ментен, представляющая собой задачу Коши для двух нелинейных дифференциальных уравнений, записанных в безразмерном виде. Данная система уравнений относится к классу тихоновских систем, так как одно из двух уравнений является сингулярно возмущённым. Для построения приближённого решения применяется метод голоморфной регуляризации. Метод голоморфной регуляризации является логическим продолжением метода регуляризации С.А. Ломова и, в отличие от других методов, которые дают приближения в виде рядов, сходящихся асимптотически, позволяет получать решения нелинейных сингулярно возмущённых задач в виде рядов по степеням малого параметра, сходящихся в обычном смысле. Приведено описание метода голоморфной регуляризации для системы дифференциальных уравнений тихоновского типа. Построены приближения к решению системы дифференциальных уравнений фермент-субстратной реакции, которые заданы единими форму-

лами как в пограничном слое, так и вне его. Преимуществом применения метода голоморфной регуляризации является вывод формул приближённого решения, которые позволяют проводить качественный анализ приближённого решения ферментативной реакции на всём рассматриваемом временном отрезке, включая пограничный слой. Построенные графики зависимости концентрации субстрата и концентрации фермент-субстратного комплекса от времени демонстрируют высокую точность полученных приближённых решений. Из полученных приближённых решений системы уравнений ферментативной реакции выведены формулы для скорости реакции субстрата и скорости реакции фермент-субстратного комплекса, которые справедливы как в пограничном слое, так и вне пограничного слоя.

**Ключевые слова:** тихоновская система дифференциальных уравнений, метод голоморфной регуляризации, псевдоголоморфное решение, ферментативная реакция Михаэлиса - Ментен, скорость реакции.

## 1. Введение

Одними из важнейших реакций биокинетики являются ферментативные реакции. Помимо широкого использования дифференциальных уравнений ферментативных реакций в биохимии [1, 2, 3, 4, 5] и молекулярной биологии [6, 7], сферой их применения является математическое моделирование морских экосистем [8, 9], а также аналогичные уравнения нашли применение в теории массового обслуживания [10].

Кинетика реакций, катализируемых ферментом, описывается с использованием фундаментального представления о фермент-субстратном комплексе, образующемся при трансформации субстрата в продукт под действием фермента. Рассмотрим классическую математическую модель базовой ферментативной реакции, предложенную в 1913г. Л. Михаэлисом и М.Л. Ментен и записанную в безразмерном виде следующим образом [11]:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= -x + (x + K - \lambda)y, \quad t \in (0, T], \\ \varepsilon \frac{dy}{dt} &= x - (x + K)y, \quad t \in (0, T], \\ x(0) &= 1, \quad y(0) = 0. \end{aligned} \tag{1}$$

где  $x$  – концентрация субстрата,  $0 \leq x \leq 1$ ;  $y$  – концентрация фермент-

субстратного комплекса,  $0 \leq y \leq 1$ ; разность параметров  $K - \lambda > 0$ ;  $\varepsilon > 0$  – малый параметр, который является следствием малого отношения концентрации фермента к концентрации субстрата. Концентрация продукта может быть рассчитана по найденной концентрации фермент-субстратного комплекса [11].

Система дифференциальных уравнений в задаче Коши (1) содержит одно сингулярно возмущённое уравнение и, соответственно, медленные и быстрые переменные, что позволяет отнести её к классу тихоновских систем. Заметим, что задача (1) является нелинейной, которая не может быть решена в квадратурах. Один из способов получить приближение к решению задачи Коши (1) – численное решение, однако наличие малого параметра в одном из уравнений указывает на жёсткость системы, что требует использование специальных методов, предназначенных для численного решения жёстких задач [12, 13, 14]. Другой способ – построение приближённого решения асимптотическими методами. Преимуществом применения асимптотических методов является вывод формулы для построенного приближения, которую можно использовать для качественного анализа процесса, описываемого нелинейной системой дифференциальных уравнений.

Перед использованием асимптотических методов следует убедиться в выполнении условий теоремы А.Н. Тихонова о предельном переходе [15]. Рассмотрим вместо задачи Коши (1) общий вид записи:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= f(t, x, y), \quad t \in (t_0, T], \\ \varepsilon \frac{dy}{dt} &= F(t, x, y), \quad t \in (t_0, T], \\ x(t_0) &= x_0, \quad y(t_0) = y_0, \end{aligned} \tag{2}$$

где  $\varepsilon > 0$  – малый параметр.

Приведём условия теоремы Тихонова о предельном переходе [15].

I. Пусть функции  $f(t, x, y)$  и  $F(t, x, y)$  непрерывны и удовлетворяют условию Липшица по  $x$  и  $y$  соответственно в некоторой области  $G$  пространства переменных  $(t, x, y)$ .

II. Уравнение  $F(t, x, y) = 0$  относительно  $y$  имеет в некоторой ограниченной замкнутой области  $\bar{D}$  пространства переменных  $(t, x)$  корень  $y = \phi(t, x)$ , такой что:

1.  $y = \phi(t, x)$  - непрерывная функция в  $\bar{D}$ ,
2.  $(t, x, \phi(t, x)) \in G$  при  $(t, x) \in \bar{D}$ ,

3. корень  $y = \phi(t, x)$  является изолированным в  $\bar{D}$ , то есть, существует такое  $\delta > 0$ , что в  $F(t, x, y) \neq 0$  при  $0 < \|y - \phi(t, x)\| < \delta$ ,  $(t, x) \in \bar{D}$ .

III. Вырожденная задача, полученная из (2) при  $\varepsilon = 0$ ,

$$\begin{aligned} \frac{d\bar{x}}{dt} &= f(t, x, \phi(t, x)), \quad t \in (t_0, T], \\ \bar{x}(t_0) &= x_0, \end{aligned} \tag{3}$$

имеет единственное решение  $\bar{x}(t)$  на отрезке  $[t_0, T]$ , причём  $(t, \bar{x}(t)) \in D$ .

IV. Уравнение

$$\frac{d\tilde{y}}{d\tau} = F(t, x, \tilde{y}), \tag{4}$$

где  $t$  и  $x$  выступают в роли параметров, называется присоединённым. В силу условия II  $\tilde{y} = \phi(t, x)$  является изолированной точкой покоя уравнения (4). Пусть точка покоя  $\tilde{y} = \phi(t, x)$  присоединённого уравнения (4) является асимптотически устойчивой по Ляпунову равномерно на  $(t, x) \in \bar{D}$ . В таком случае корень вырожденной задачи  $\tilde{y} = \phi(t, x)$  называют устойчивым.

V. Пусть точка  $y_0$  такова, что решение  $\tilde{y}(\tau)$  начальной задачи для присоединённого уравнения

$$\begin{aligned} \frac{d\tilde{y}}{d\tau} &= F(t_0, x_0, \tilde{y}), \\ \tilde{y}(t_0) &= y_0, \end{aligned}$$

существует при всех  $\tau \geq t_0$  и  $\tilde{y}(\tau) \xrightarrow{\tau \rightarrow \infty} \phi(t_0, x_0)$ . В этом случае говорят, что  $y_0$  принадлежит области влияния точки покоя  $\tilde{y} = \phi(t, x)$ .

При выполнении условий I - V справедлива теорема (А.Н. Тихонова) [15]: найдётся постоянная  $\varepsilon_0 > 0$  такая, что при  $0 < \varepsilon < \varepsilon_0$  решение  $x(t, \varepsilon)$ ,  $y(t, \varepsilon)$  задачи (2) существует на  $[t_0, T]$ , единственно и справедлив предельный переход

$$\begin{aligned} \lim_{\varepsilon \rightarrow +0} x(t, \varepsilon) &= \bar{x}(t), \quad t \in [t_0, T], \\ \lim_{\varepsilon \rightarrow +0} y(t, \varepsilon) &= \bar{y}(t) = \phi(t, \bar{x}(t)), \quad t \in (t_0, T]. \end{aligned}$$

Теорема А.Н. Тихонова устанавливает предельный переход, что имеет большое значение в следующем смысле: какими бы методами ни решалась сингулярно возмущенная задача, построенные с их помощью асимптотические приближения должны сходиться при  $\varepsilon \rightarrow +0$  к предельному решению, указанному в теореме.

Для построения асимптотических приближений нелинейных задач успешно применяются методы Васильевой – Бутузова – Нефёдова [15, 16, 17, 18, 19,

20, 21], Крылова – Боголюбова – Митропольского [22], Ломова [23, 24, 25]. В данной работе мы применим к математической модели ферментативной реакции метод голоморфной регуляризации, который является логическим продолжением метода регуляризации С.А. Ломова, и в большей степени ориентирован на тихоновские системы дифференциальных уравнений [26, 27, 28, 29]. Кроме того, метод голоморфной регуляризации позволяет строить приближение к решению в виде ряда по степеням малого параметра, сходящегося не только асимптотически, но и в обычном смысле [26, 27, 28, 29, 30, 31, 32].

Для задачи (1) выполняются условия теоремы Тихонова о предельном переходе [11]. Следует заметить, что в задаче (1) с помощью теоремы Тихонова о предельном переходе может быть получено приближение первого порядка точности по малому параметру  $\varepsilon$  для концентрации субстрата  $x(t)$  на всём временном отрезке  $[0, T]$ , однако для концентрации фермент-субстратного комплекса  $y(t)$  (следовательно, и для концентрации продукта) мы не получим приближения в окрестности начального момента времени. Для построения приближений для  $x(t)$  и  $y(t)$  на  $[0, T]$  применим метод голоморфной регуляризации.

## 2. Метод голоморфной регуляризации тихоновских систем

Рассмотрим задачу Коши (2). Пусть для неё выполнены условия I-V теоремы Тихонова о предельном переходе. Пусть также в некоторой замкнутой области  $\bar{\Omega} \subset G$  функции  $f(t, x, y)$  и  $F(t, x, y)$  аналитичны,  $F(t, x, y) \neq 0$  в  $\Omega$ , и точка  $(t_0, x_0, y_0)$  принадлежит  $\Omega$ .

От нелинейной системы дифференциальных уравнений (2) перейдём к линейному уравнению её первых интегралов:

$$\varepsilon LU + F \frac{\partial U}{\partial y} = 0, \quad (5)$$

где оператор  $L = \frac{\partial}{\partial t} + f \frac{\partial}{\partial x}$ .

Будем искать решение уравнения (5) в виде регулярного ряда по степеням  $\varepsilon$ , т.е.

$$U(t, x, y, \varepsilon) = U_0(t, x, y) + \varepsilon U_1(t, x, y) + \dots + \varepsilon^n U_n(t, x, y) + \dots$$

Коэффициенты разложения могут быть найдены в результате решения серии

уравнений

$$F \frac{\partial U_0}{\partial y} = 0, \quad F \frac{\partial U_1}{\partial y} = -LU_0, \quad \dots \quad F \frac{\partial U_n}{\partial y} = -LU_{n-1}, \quad \dots \quad (6)$$

В качестве решения первого уравнения серии (6) может быть взята произвольная голоморфная функция  $U_0 = \psi(t, x)$ , не зависящая от  $y$ . Последовательно решая остальные уравнения, получим

$$U(t, x, y, \varepsilon) = \psi(t, x) - \varepsilon \int_{y_0}^y \frac{L\psi(t, x) ds}{F(t, x, s)} + \\ + \varepsilon^2 \int_{y_0}^y \left( L \int_{y_0}^s \frac{L\psi(t, x) d\xi}{F(t, x, \xi)} \right) \frac{ds}{F(t, x, s)} - \dots \quad (7)$$

Доказательство сходимости рядов вида (7) в некоторой окрестности значения  $\varepsilon = 0$  равномерно на каждом компакте из  $\Omega$ , которое основано на методе оценки контурных интегралов, можно найти в [26].

Долгое время основным понятием, используемым в теории сингулярных возмущений, являлось понятие асимптотического ряда. К настоящему времени в её активе имеется много различных асимптотических методов, которые позволяют находить приближённые решения задач в виде рядов, сходящихся, как правило, асимптотически. В рамках метода регуляризации С.А. Ломова было доказано [23, 24] существование сходящихся в обычном смысле рядов по степеням малого параметра, представляющих решения линейных сингулярно возмущенных задач. Трудности переноса теории сходящихся в обычном смысле регуляризованных рядов на нелинейные задачи привели к введению понятия псевдоголоморфного решения и разработке метода голоморфной регуляризации. Идея метода голоморфной регуляризации состоит в следующем: нелинейная задача сводится к линейной задаче для первых интегралов исходной задачи, которая изучается уже с точки зрения регулярной теории возмущений, а затем применяется аппарат теории неявных функций.

**Определение 1** *Решение  $x(t, \varepsilon)$ ,  $y(t, \varepsilon)$  задачи Коши (2) называется псевдоголоморфным в точке  $\varepsilon = 0$ , если существуют функции  $X(t, \eta, \varepsilon)$  и  $Y(t, \eta, \varepsilon)$  такие, что для любого достаточно малого  $\varepsilon > 0$  на некотором отрезке  $[t_0, t_\varepsilon]$  справедливо представление*

$$x(t, \varepsilon) = X(t, \eta, \varepsilon) \Big|_{\eta=\varphi(t)/\varepsilon}, \quad y(t, \varepsilon) = Y(t, \eta, \varepsilon) \Big|_{\eta=\varphi(t)/\varepsilon},$$

и которые аналитичны по третьей переменной, т.е. ряды

$$X(t, \eta, \varepsilon) = \sum_{n=0}^{\infty} X_n(t, \eta) \varepsilon^n, \quad Y(t, \eta, \varepsilon) = \sum_{n=0}^{\infty} Y_n(t, \eta) \varepsilon^n,$$

сходятся в некоторой окрестности точки  $\varepsilon = 0$  равномерно по  $t \in [t_0, T]$  при каждом  $\eta$  из некоторого неограниченного множества.

**Теорема 1** Пусть регуляризирующая функция  $\varphi(t)$  аналитична на  $[t_0, T]$  и  $\varphi(t_0) = 0$ ,  $\varphi'(t) < 0$  на  $[t_0, T]$ . Тогда при выполнении условий I - V теоремы Тихонова решение  $x(t, \varepsilon)$ ,  $y(t, \varepsilon)$  задачи Коши (2) является псевдоголоморфным в точке  $\varepsilon = 0$ .

Доказательство. Возьмём в (7) две регуляризирующие функции  $\psi_1(t, x) = \varphi(t)$  и  $\psi_2(t, x) = x - \bar{x}(t)$ , где  $\varphi(t)$  – функция, удовлетворяющая условиям теоремы,  $\bar{x}(t)$  – решение вырожденной задачи (3). И запишем два независимых первых интеграла в виде

$$\int_{y_0}^y \frac{\varphi'(t) ds}{F(t, x, s)} - \varepsilon \int_{y_0}^y \left( L \int_{y_0}^s \frac{\varphi'(t) d\xi}{F(t, x, \xi)} \right) \frac{ds}{F(t, x, s)} + \dots = \frac{\varphi(t)}{\varepsilon}, \quad (8)$$

$$x - \bar{x}(t) - \varepsilon \int_{y_0}^y \frac{L(x - \bar{x}(t)) ds}{F(t, x, s)} + \varepsilon^2 \int_{y_0}^y \left( L \int_{y_0}^s \frac{L(x - \bar{x}(t)) d\xi}{F(t, x, \xi)} \right) \frac{ds}{F(t, x, s)} - \dots = 0, \quad (9)$$

где обозначена переменная  $\eta = \varphi(t)/\varepsilon$ .

Фиксируем  $\varepsilon_0$  меньше радиуса сходимости рядов в (8), (9) и обозначаем замкнутый прямоугольник

$$\bar{\Pi}_{t\eta} = \{(t, \eta) : t_0 \leq t \leq T; \varphi(T)/\varepsilon_0 \leq \eta \leq 0\}.$$

Очевидно, в виду малости  $\varepsilon_0$ , что в этом прямоугольнике для системы уравнений (8), (9) выполнены условия теоремы о неявной функции, а значит она имеет в некоторой окрестности  $\sigma_{t\eta}$  каждой его точки  $(t, \eta)$  аналитическое по  $\varepsilon$  решение  $\{x, y\}$ . Выбирая из покрытия  $\sigma_{t\eta}$  конечное подпокрытие  $\{\sigma_{t\eta}\}_1^N$ , определим  $\tilde{\varepsilon} > 0$  такое, что ряды для  $X(t, \eta, \varepsilon)$  и  $Y(t, \eta, \varepsilon)$  сходятся равномерно на  $\bar{\Pi}_{t\eta}$  при  $0 < \varepsilon < \tilde{\varepsilon}$ . Если при этом окажется, что  $\tilde{\varepsilon} < \varepsilon_0$ , то задача (2) будет иметь псевдоголоморфное решение  $\{x, y\}$ , определяемое рядами, сходящимися при каждом  $\varepsilon$ , удовлетворяющем неравенству  $0 < \varepsilon < \tilde{\varepsilon}$ , однако

не на всём отрезке  $[t_0, T]$ , а на отрезке  $[t_0, T_\varepsilon]$ , где  $T_\varepsilon$  удовлетворяет равенству  $\varphi(T_\varepsilon)/\varepsilon = \varphi(T)/\varepsilon_0$ . В данном случае существование псевдоголоморфного решения на всём  $[t_0, T]$  доказывается с помощью техники продолжения решения [29].

Заметим, что использовалась ограниченность при  $\varepsilon \rightarrow +0$  равномерно на  $[t_0, T]$  функции  $y = Y_0\left(t, \frac{\varphi(t)}{\varepsilon}\right)$  - решения уравнения

$$\varphi'(t) \int_{y_0}^y \frac{ds}{f(t, s)} = \frac{\varphi(t)}{\varepsilon} \tag{10}$$

которая следует из наложенных условий на функцию  $\varphi(t)$  и условия IV теоремы Тихонова о предельном переходе.

**Следствие 1** *Записывая (8) и (9) в виде*

$$\tilde{U}^{[1]}(t, x, y, \varepsilon) = \eta, \quad U^{[2]}(t, x, y, \varepsilon) = 0,$$

*и дифференцируя по  $\varepsilon$ , можно получить коэффициенты рядов*

$$x(t, \varepsilon) = \bar{x}(t) + \sum_{n=1}^{\infty} X_n\left(t, \frac{\varphi(t)}{\varepsilon}\right) \varepsilon^n, \quad y(t, \varepsilon) = \sum_{n=0}^{\infty} Y_n\left(t, \frac{\varphi(t)}{\varepsilon}\right) \varepsilon^n, \tag{11}$$

*при  $n = 1, 2, \dots$ . Например, для  $n = 1$ , получим систему*

$$\begin{aligned} \frac{\partial \tilde{U}^{[1]}}{\partial x} \frac{\partial x}{\partial \varepsilon} + \frac{\partial \tilde{U}^{[1]}}{\partial y} \frac{\partial y}{\partial \varepsilon} &= -\frac{\partial \tilde{U}^{[1]}}{\partial \varepsilon}, \\ \frac{\partial U^{[2]}}{\partial x} \frac{\partial x}{\partial \varepsilon} + \frac{\partial U^{[2]}}{\partial y} \frac{\partial y}{\partial \varepsilon} &= -\frac{\partial U^{[2]}}{\partial \varepsilon}, \end{aligned} \tag{12}$$

*и выражения*

$$X_1\left(t, \frac{\varphi(t)}{\varepsilon}\right) = \left[ \frac{\partial x}{\partial \varepsilon} \right] \Big|_{\varepsilon=0, x=\bar{x}, y=Y_0}, \quad Y_1\left(t, \frac{\varphi(t)}{\varepsilon}\right) = \left[ \frac{\partial y}{\partial \varepsilon} \right] \Big|_{\varepsilon=0, x=\bar{x}, y=Y_0}. \tag{13}$$



### 3. Приближение к решению ферментативной реакции Михаэлиса - Ментен

Решим вырожденную задачу, соответствующую задаче Коши для тихоновской системы (1):

$$\begin{aligned} \bar{y} &= \frac{\bar{x}}{\bar{x} + K}, \\ \frac{d\bar{x}}{dt} &= -\frac{\lambda\bar{x}}{\bar{x} + K}, \quad t \in (0, T], \\ \bar{x}(0) &= 1. \end{aligned}$$

Для удобства дальнейших выкладок, можно сделать замену переменных  $z = \frac{\bar{x}}{K}$ , тогда

$$\begin{aligned} \frac{dz}{dt} &= -\frac{\lambda}{K} \frac{z}{z + 1}, \quad t \in (0, T], \\ z(0) &= \frac{1}{K}. \end{aligned}$$

Так как дифференциальное уравнение с разделяющимися переменными, то

$$z + \ln |z| = -\frac{\lambda}{K}t + C,$$

с учётом начального условия  $C = \frac{1}{K} + \ln \frac{1}{K}$ , тогда

$$\begin{aligned} ze^z &= \frac{1}{K} e^{-\frac{\lambda t + 1}{K}}, \\ z &= W\left(\frac{1}{K} e^{-\frac{\lambda t + 1}{K}}\right), \end{aligned}$$

где  $W$  – функция Ламберта [33], причём её основная ветвь, поскольку функция рассматривается при положительном аргументе.

В итоге получаем

$$\begin{aligned} \bar{x} &= K \cdot W\left(\frac{1}{K} e^{-\frac{\lambda t + 1}{K}}\right), \\ \bar{y} &= \frac{W\left(\frac{1}{K} e^{-\frac{\lambda t + 1}{K}}\right)}{W\left(\frac{1}{K} e^{-\frac{\lambda t + 1}{K}}\right) + 1}. \end{aligned} \tag{14}$$

Заметим, что

$$\bar{x}(0) = 1, \quad \bar{y}(0) = \frac{1}{K+1} \neq 0.$$

По методу голоморфной регуляризации принимаем  $X_0(t) = \bar{x}(t)$  и определяем  $Y_0(t, \varphi(t)/\varepsilon)$ :

$$\begin{aligned} \varphi'(t) \int_0^y \frac{ds}{\bar{x}(t) - (\bar{x}(t) + K)s} &= \frac{\varphi(t)}{\varepsilon}, \\ -\frac{\varphi'(t)}{\bar{x}(t) + K} \ln \left| \frac{\bar{x}(t) + K}{\bar{x}(t)} y - 1 \right| &= \frac{\varphi(t)}{\varepsilon}, \\ y &= \frac{\bar{x}(t)}{\bar{x}(t) + K} \left( 1 \pm \exp \left( -\frac{\bar{x}(t) + K}{\varphi'(t)} \frac{\varphi(t)}{\varepsilon} \right) \right). \end{aligned}$$

Таким образом, с учётом начального условия, получаем

$$Y_0 \left( t, \frac{\varphi(t)}{\varepsilon} \right) = \frac{\bar{x}(t)}{\bar{x}(t) + K} \left( 1 - \exp \left( -\frac{\bar{x}(t) + K}{\varphi'(t)} \frac{\varphi(t)}{\varepsilon} \right) \right). \quad (15)$$

Заметим, что

$$Y_0|_{t=0} = 0, \quad Y_0 \left( t, \frac{\varphi(t)}{\varepsilon} \right) \xrightarrow{\varepsilon \rightarrow +0} \frac{\bar{x}(t)}{\bar{x}(t) + K} = \bar{y}(t), \quad t \in (0, T].$$

Для задачи (1) оператор

$$L = \frac{\partial}{\partial t} + (-x + (x + K - \lambda)y) \frac{\partial}{\partial x}.$$

Тогда

$$\begin{aligned} \int_0^y \frac{L(x - \bar{x}(t))ds}{x - (x + K)s} &= \int_0^y \frac{(-x + (x + K - \lambda)s)ds}{x - (x + K)s} - \frac{d\bar{x}}{dt} \int_0^y \frac{ds}{x - (x + K)s} = \\ &= -y - \lambda \int_0^y \frac{s ds}{x - (x + K)s} + \lambda \frac{\bar{x}(t)}{\bar{x}(t) + K} \int_0^y \frac{ds}{x - (x + K)s} = \\ &= -y + \lambda \frac{1}{x + K} \left( y + x \int_0^y \frac{ds}{(x + K)s - x} \right) - \lambda \frac{\bar{x}(t)}{\bar{x}(t) + K} \int_0^y \frac{ds}{(x + K)s - x}, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \left. \frac{\partial U^{[2]}}{\partial \varepsilon} \right|_{\varepsilon=0, x=\bar{x}, y=Y_0} &= - \left( \frac{\lambda}{\bar{x}(t) + K} - 1 \right) \cdot Y_0 \left( t, \frac{\varphi(t)}{\varepsilon} \right), \\ \left. \frac{\partial U^{[2]}}{\partial x} \right|_{\varepsilon=0, x=\bar{x}, y=Y_0} &= \exp \left( \frac{\lambda K}{(\bar{x}(t) + K)^2} \varphi(t) \right), \quad \left. \frac{\partial U^{[2]}}{\partial y} \right|_{\varepsilon=0, x=\bar{x}, y=Y_0} = 0. \end{aligned}$$

В итоге, из (12), (13) получаем

$$X_1 \left( t, \frac{\varphi(t)}{\varepsilon} \right) = \left( \frac{\lambda}{\bar{x}(t) + K} - 1 \right) \cdot Y_0 \left( t, \frac{\varphi(t)}{\varepsilon} \right) \cdot \exp \left( - \frac{\lambda K}{(\bar{x}(t) + K)^2} \varphi(t) \right). \quad (16)$$

Выбираем в (15) и (16) регуляризующую функцию  $\varphi(t) = -t$  и записываем полученные приближения:

$$\begin{aligned} X_0(t) = \bar{x}(t) &= K \cdot W \left( \frac{1}{K} e^{-\frac{\lambda t + 1}{K}} \right), \\ Y_0 \left( t, -\frac{t}{\varepsilon} \right) &= \frac{\bar{x}(t)}{\bar{x}(t) + K} \left( 1 - \exp \left( -\frac{t}{\varepsilon} (\bar{x}(t) + K) \right) \right), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} X^{(1)} \left( t, -\frac{t}{\varepsilon} \right) &= X_0(t) + \varepsilon X_1 \left( t, -\frac{t}{\varepsilon} \right) = \\ &= \bar{x}(t) + \varepsilon \left( \frac{\lambda}{\bar{x}(t) + K} - 1 \right) \cdot Y_0 \left( t, -\frac{t}{\varepsilon} \right) \cdot \exp \left( - \frac{\lambda K t}{(\bar{x}(t) + K)^2} \right). \end{aligned}$$

Приведём результаты вычислительных экспериментов. Построенные приближения  $Y_0(t)$  и  $X^{(1)}(t)$  сравниваются с решением  $\hat{x}(t)$ ,  $\hat{y}(t)$ , полученным численным методом решения жёстких задач с шагом, необходимым для достижения высокой точности. Использовалась программа Wolfram Mathematica со встроенной функцией Ламберта и возможностью выбора численного метода решения жёстких задач.

Возьмём биологически типичные значения  $k = 1$ ,  $\lambda = 0.5$  [1] и достаточно большое  $\varepsilon = 0.1$ , обычно используемое для лучшего визуального восприятия пограничного слоя на графиках решений. На построенных графиках (рис. 1) отчётливо виден пограничный слой, в том числе несоответствие значения для (14) в начальный момент времени  $\bar{y}(0) = 0.5$  с начальным условием  $y(0) = 0$ , также видна погрешность решения вырожденной задачи  $\bar{x}(t)$ . Приближения  $Y_0(t)$  и  $X^{(1)}(t)$  визуально неотличимы от приближения высокой точности, взятого для сравнения.

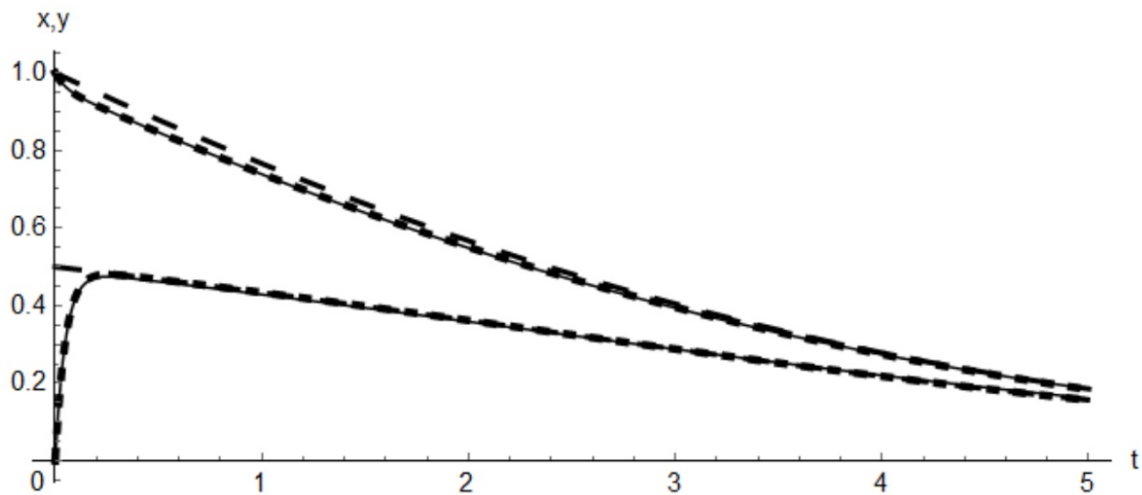


Рис. 1: Графики функций при  $\varepsilon = 0.1$ : высокоточное численное решение  $\hat{x}(t)$ ,  $\hat{y}(t)$  – тонкая сплошная линия, решение вырожденной задачи  $\bar{x}(t)$ ,  $\bar{y}(t)$  – линия из длинного пунктира, приближения  $Y_0(t)$ ,  $X^{(1)}(t)$  – линия из короткого пунктира.

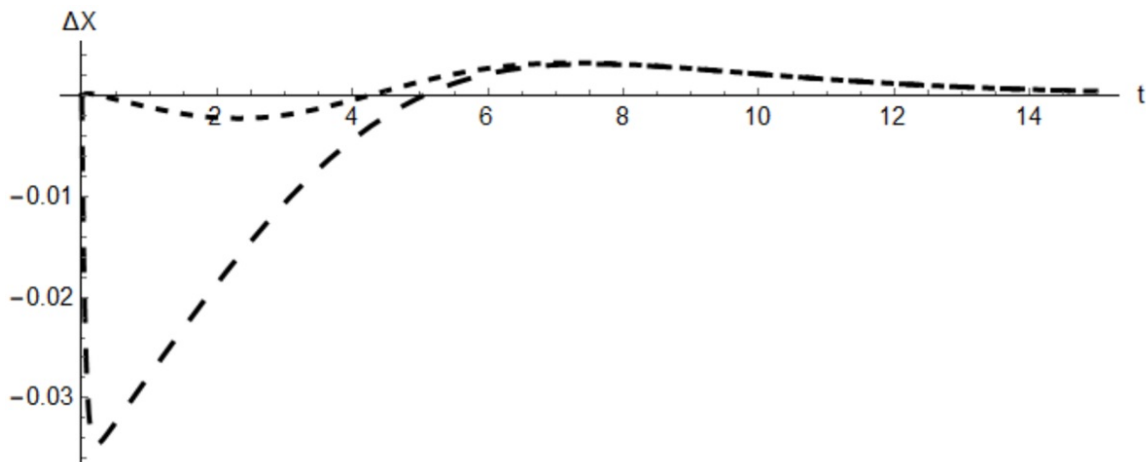


Рис. 2: Графики разности функций при  $\varepsilon = 0.1$ :  $\hat{x}(t) - \bar{x}(t)$  – линия из длинного пунктира,  $\hat{x}(t) - X^{(1)}(t)$  – линия из короткого пунктира.

Графики разности  $\hat{x}(t) - \bar{x}(t)$  и  $\hat{x}(t) - X^{(1)}(t)$  демонстрируют значительное превосходство точности приближения  $X^{(1)}(t)$  по сравнению с решением вырожденной задачи  $\bar{x}(t)$  в области пограничного слоя (рис. 2). Уменьшение малого параметра  $\varepsilon$  приводит к уменьшению погрешностей построенных приближений.

Выражение  $Y_0(t)$  демонстрирует приближение к решению  $y(t)$  на всём отрезке вычислений, включая пограничный слой (рис. 3), что отличает его от  $\bar{y}(t)$ , а также  $Y_0(t)$  отличается простотой построения, что важно для прикладных задач. В данной работе не приведено построение приближения  $Y^{(1)}(t)$  и приближений более высокого порядка, поскольку они требуют значительных

преобразований и не представляют большого интереса для прикладных задач.

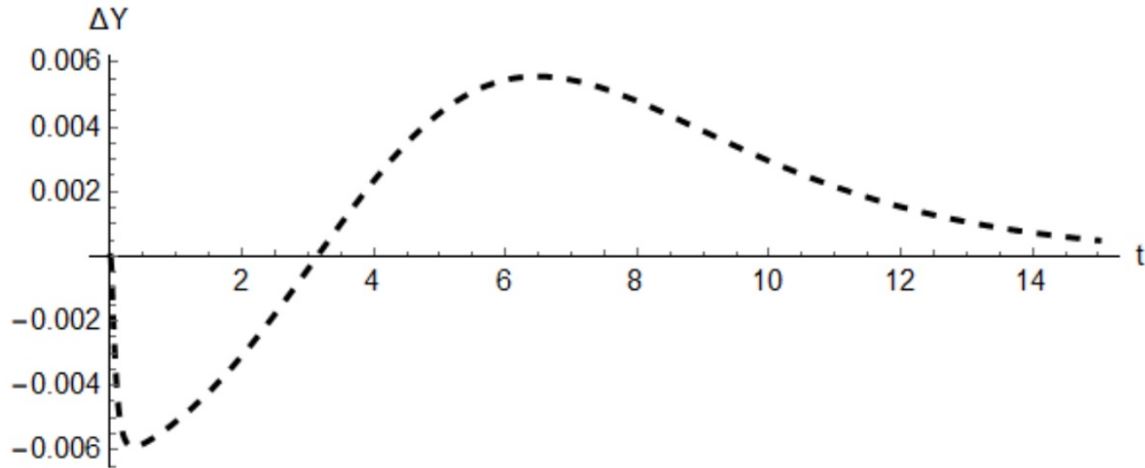


Рис. 3: График разности функций  $\hat{y}(t) - Y_0(t)$  при  $\varepsilon = 0.1$ .

#### 4. Приближение для скорости ферментативной реакции

Поскольку скорость реакции представляет значительный интерес для приложений в биологии и медицине, рассмотрим приближения скорости реакции в безразмерной форме. Для субстрата скорость реакции определяется выражением  $v(x) = \left| \frac{dx}{dt} \right|$ , для фермент-субстратного комплекса  $v(y) = \left| \frac{dy}{dt} \right|$  [1]. Будем использовать построенные в данной работе приближения  $X^{(1)}$  и  $Y_0$ .

Дифференцируя сначала  $Y_0$ , получаем

$$\frac{dY_0}{dt} = -\frac{\lambda K \bar{x}(t)}{(\bar{x}(t) + K)^3} \left( 1 - \exp \left( -\frac{t}{\varepsilon} (\bar{x}(t) + K) \right) \right) + \frac{\bar{x}(t)}{\varepsilon} \left( 1 - \frac{\lambda \bar{x}(t)}{(\bar{x}(t) + K)^2} t \right) \exp \left( -\frac{t}{\varepsilon} (\bar{x}(t) + K) \right). \quad (17)$$

Из формулы (17) следует, что в начальный момент времени

$$\left. \frac{dY_0}{dt} \right|_{t=0} = \frac{1}{\varepsilon},$$

что соответствует точному начальному значению скорости реакции для

фермент-субстратного комплекса, которое следует из (1):

$$\left. \frac{dy}{dt} \right|_{t=0} = \frac{1}{\varepsilon}.$$

При увеличении  $t$ , со значительным уменьшением экспонент, скорость реакции для фермент-субстратного комплекса стремится к выражению

$$\bar{v}_{(y)} = \left| -\frac{\lambda K \bar{x}(t)}{(\bar{x}(t) + K)^3} \right| = \frac{\lambda K \bar{x}(t)}{(\bar{x}(t) + K)^3},$$

которое соответствует теории псевдостационарного состояния [1].

Таким образом, формула (17) даёт приближение скорости реакции для ферментсубстратного комплекса на всём рассматриваемом промежутке времени  $[0, T]$ , включая пограничный слой с начальным моментом времени.

Дифференцируя  $X^{(1)}$ , получаем

$$\begin{aligned} \frac{dX^{(1)}}{dt} = & -\frac{\lambda \bar{x}(t)}{\bar{x}(t) + K} + \varepsilon \cdot \exp\left(-\frac{\lambda K t}{(\bar{x}(t) + K)^2}\right) \cdot \left[ \frac{\lambda^2 \bar{x}(t)}{(\bar{x}(t) + K)^3} Y_0(t) + \right. \\ & \left. + \left( \frac{\lambda}{\bar{x}(t) + K} - 1 \right) \left( \frac{dY_0(t)}{dt} - Y_0(t) \cdot \left( \frac{2\lambda^2 K \bar{x}(t)}{(\bar{x}(t) + K)^4} t + \frac{\lambda K}{(\bar{x}(t) + K)^2} \right) \right) \right]. \end{aligned} \quad (18)$$

Из формулы (18) и из значений

$$\left. \frac{dY_0}{dt} \right|_{t=0} = \frac{1}{\varepsilon}, \quad Y_0|_{t=0} = 0,$$

следует, что в начальный момент времени

$$\left. \frac{dX^{(1)}}{dt} \right|_{t=0} = -\frac{\lambda}{1 + K} + \varepsilon \left( \frac{\lambda}{1 + K} - 1 \right) \cdot \frac{1}{\varepsilon} = -1,$$

что соответствует точному значению начальной скорости реакции субстрата, которое следует из (1):

$$\left| \left. \frac{dx}{dt} \right|_{t=0} \right| = |-1| = 1.$$

При увеличении  $t$ , со значительным уменьшением экспонент, скорость реакции субстрата стремится к выражению

$$\bar{v}_{(x)} = \left| -\frac{\lambda \bar{x}(t)}{\bar{x}(t) + K} \right| = \frac{\lambda \bar{x}(t)}{\bar{x}(t) + K},$$

которое соответствует теории псевдостационарного состояния [1].

Таким образом, формула (18) даёт приближение скорости реакции субстрата на всём рассматриваемом промежутке времени  $[0, T]$ , включая пограничный слой с начальным моментом времени. Данное обстоятельство отличает приближение (18) от формулы, полученной из теории псевдостационарного состояния [1], которая не даёт верного значения скорости реакции в пограничном слое, включая начальный момент времени.

## 5. Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-21-00496).

## Список литературы

- [1] Марри Дж. *Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии. Лекции о моделях*. Пер. с англ. М.: Мир, 1983. 400 с.
- [2] Варфоломеев С.Д., Гуревич К.Г. *Биокинетика*. М.: ФАИР-ПРЕСС, 1999. 720 с.
- [3] Суровцев В.И., Федоров Т.В., Бороздина М.А. Использование кинетики вида Михаэлиса-Ментен для определения ферментативной активности лизостафина. *Биохимия*. 2004. Т. 69. № 7. С. 926-929.
- [4] Бахтин В.М., Изможерова Н.В., Белоконова Н.А. Комплексообразование фторхинолонов с ионами магния. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022. Т. 21. № 3. С. 6–12.
- [5] Гамов Г.А., Завалишин М.Н., Хохлова А.Ю., Гашникова А.В., Киселев А.Н., Завьялов А.В., Александрыйский В.В. Кинетика окисления протокатеховой и галловой кислот кислородом воздуха в присутствии лакказы *t. Versicolor*. *Журнал физической химии*. 2020. Т. 94. № 2. С. 213–219.
- [6] Лелеков А.С., Тренкеншу Р.П. Моделирование динамики азотистых соединений в клетках микроводорослей. Хемостат. *Мат. биол. и биоинф.* 2019. Т. 14. № 2. С. 450–463.

- [7] Ри М.Т. Анализ и математическое моделирование геномной сети *Escherichia coli*. *Ученые записки Казанского университета. Серия Естественные науки*. 2012. Т. 154. № 2. С. 247–262.
- [8] Ниуль Ж., Хипс Н., Адам И. *Моделирование морских систем*. Пер. с англ. Л.: Гидрометеиздат, 1978. 280с.
- [9] Звалинский В.И. Количественное описание морских экосистем. Общие подходы. *Известия ТИНРО*. 2008. Т. 152. С. 132–153.
- [10] Мустафин А.Т., Кантарбаева А.К. Каталитическая модель массового обслуживания на примере циклической очереди. *Известия вузов. ПНД*. 2019. Т. 27. № 5. С. 53–71.
- [11] Ризниченко Г.Ю. *Лекции по математическим моделям в биологии*. 2-е изд. М.: RC Dynamics (PXD), 2011. 558 с.
- [12] Хайрер Э., Ваннер Г. *Решение обыкновенных дифференциальных уравнений. Жесткие и дифференциально-алгебраические задачи*. Пер. с англ. М.: Мир, 1999. 685 с.
- [13] Lambert J.D. *Numerical methods for ordinary differential systems: the initial value problem*. New York: Wiley and Sons, 1991. 293 p.
- [14] Белов А.А., Калиткин Н.Н. Проблема нелинейности при численном решении сверхжестких задач Коши. *Матем. моделирование*. 2016. Т. 28. № 4. С. 16–32.
- [15] Васильева А.Б., Бутузов В.Ф. *Асимптотические разложения решений сингулярно возмущенных уравнений*. М.: Наука, 1973. 272 с.
- [16] Васильева А.Б., Бутузов В.Ф. *Сингулярно возмущенные уравнения в критических случаях*. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1978. 106 с.
- [17] Нефёдов Н.Н. Развитие методов асимптотического анализа переходных слоев в уравнениях реакции–диффузии–адвекции: теория и применение. *Ж. вычисл. матем. и матем. физ.* 2021. Т. 61. № 12. С. 2074–2094.
- [18] Нефёдов Н.Н., Никулин Е.И., Орлов А.О. О периодическом внутреннем слое в задаче реакция-диффузия с источником модульно-кубического типа. *Ж. вычисл. матем. и матем. физ.* 2020. Т. 60. № 9. С. 1513–1532.



- [19] Нефёдов Н.Н. Периодические контрастные структуры в задаче реакция-диффузия с быстрой реакцией и малой диффузией. *Матем. заметки*. 2022. Т. 112. № 4. С. 601–612.
- [20] Нефёдов Н.Н., Орлов А.О. Существование и устойчивость решений с внутренним переходным слоем уравнения реакции–диффузии–адвекции с KPZ-нелинейностью. *Дифференциальные уравнения*. 2023. Т. 59. № 8. С. 1007–1021.
- [21] Nefedov N., Tishchenko B., Levashova N. An Algorithm for Construction of the Asymptotic Approximation of a Stable Stationary Solution to a Diffusion Equation System with a Discontinuous Source Function. *Algorithms*. 2023. V. 16. № 8, 359.
- [22] Боголюбов Н.Н., Митропольский Ю.А. *Асимптотические методы в теории нелинейных колебаний*. М.: Наука, 1974. 503 с.
- [23] Ломов С.А. *Введение в общую теорию сингулярных возмущений*. М.: Наука, 1981. 398 с.
- [24] Ломов С.А., Ломов И.С. *Основы математической теории пограничного слоя*. М.: Изд-во МГУ, 2011. 456 с.
- [25] Сафонов В.Ф., Бободжанов А.А. *Сингулярно возмущённые задачи и метод регуляризации*. М.: Изд-во МЭИ, 2010. 316 с.
- [26] Качалов В.И. О голоморфной регуляризации сингулярно возмущенных систем дифференциальных уравнений. *Ж. вычисл. матем. и матем. физ.* 2017. Т. 57. № 4. С. 654–661.
- [27] Качалов В.И. Об одном методе решения сингулярно возмущенных систем тихоновского типа. *Изв. вузов. Математика*. 2018. № 6. С. 25–30.
- [28] Качалов В.И. О голоморфной регуляризации сильно нелинейных сингулярно возмущенных задач. *Уфимск. матем. журн.* 2018. Т. 10. № 3. С. 35–43.
- [29] Besova M.I., Kachalov V.I. Analytical Aspects of the Theory of Tikhonov Systems. *Mathematics*. 2022. V. 10. № 1, 72.
- [30] Besova M.I., Kachalov V.I. Axiomatic Approach in the Analytic Theory of Singular Perturbations. *Axioms*. 2020. V. 9. № 1, 9.

- [31] Бесова М.И., Качалов В.И. Об одном нелинейном дифференциальном уравнении в банаховом пространстве. *Сиб. электрон. матем. изв.* 2021. Т. 18. № 1. С. 332–337.
- [32] Качалов В.И., Маслов Д.А. Аналитичность и псевдоаналитичность в методе малого параметра. *Ж. вычисл. матем. и матем. физ.* 2023. Т. 63. № 11. С. 1806–1814.
- [33] Дубинов А.Е., Дубинова И.Д., Сайков С.К. *W-функция Ламберта и ее применение в математических задачах физики*. Саров: ФГУП РФЯЦ-ВНИИЭФ, 2006. 160 с.

# Holomorphic Regularization Method for Differential Equations System of Enzyme-Substrate Reaction

Besova M.I.\*, Kachalov V.I.\*\* , Maslov D.A.\*\*\*

National Research University «MPEI»

\*e-mail: besovami@mpei.ru

\*\*e-mail: vikachalov@rambler.ru

\*\*\*e-mail: maslovdma@mpei.ru

**Abstract.** The mathematical model of classical enzyme-substrate Michaelis - Menten reaction representing the Cauchy problem for two nonlinear differential equations written in dimensionless form is studied. This system of equations belongs to the class of Tikhonov systems since one of the two equations is singularly perturbed. To obtain an approximate solution we use the holomorphic regularization method. The holomorphic regularization method is a logical continuation of the regularization method of S.A. Lomov and unlike other methods that deduce approximations in the form of series that converge asymptotically allows to obtain solutions to nonlinear singularly perturbed problems in the form of series in powers of small parameter that converge in the usual sense. The exposition of holomorphic regularization method for a system of differential equations of Tikhonov type is given. Deduced approximation to the solution of the enzyme-substrate reaction differential equations system is given by uniform formulas both in the boundary layer and outside it. The advantage of using the holomorphic regularization method is obtaining the formulas for approximate solution, which allow to analyze the approximate solution of an enzymatic reaction over the entire time interval under consideration including the boundary layer. Represented plots of the dependence of substrate concentration and enzyme-substrate complex concentration on the time demonstrate the high accuracy of the obtained approximate solutions even for relatively large values of the small parameter. The obtained approximate solution of the system of enzymatic reaction equations is used for deducing the reaction rate of the substrate and the reaction rate of the enzyme-substrate complex that are valid both in the boundary layer and outside it.

**Keywords:** Tikhonov system of differential equations, holomorphic regularization method, pseudoholomorphic solution, enzymatic Michaelis-Menten reaction, reaction rate.

**Acknowledgements** This study was financially supported by the Russian Science Foundation (project No. 23-21-00496).