

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУКАХ MATHEMATICAL METHODS IN NATURAL SCIENCES



Научная статья

DOI: 10.18287/2541-7525-2021-27-3-83-88

УДК 517.928



Дата: поступления статьи: 23.09.2021
после рецензирования: 27.10.2021
принятия статьи: 15.11.2021

М.А. Сметанников

Самарский национальный исследовательский университет
имени академика С.П. Королева, г. Самара, Российская Федерация
E-mail: ssmetannikoff@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6744-2222>

ДЕКОМПОЗИЦИЯ СИСТЕМ ЭНЗИМНОЙ КИНЕТИКИ С БЫСТРЫМИ И МЕДЛЕННЫМИ ПЕРЕМЕННЫМИ В ЗАДАЧЕ СУИЦИДНОГО СУБСТРАТА

АННОТАЦИЯ

В данной статье рассматривается пример кооперативного явления, субстрат в котором известен как субстрат «смертника», или суицидный субстрат, потому что он связывается с активным ферментом как субстрат, но фермент превращает его в ингибитор, который необратимо инактивирует фермент. Таким образом, фермент «совершает самоубийство». Цель работы состоит в применении метода интегральных многообразий к редукции системы кинетики суицидного субстрата. В данной статье приводятся результаты применения методов декомпозиции и интегральных многообразий к системам кинетики суицидного субстрата и сравнения решений исходной и конечной систем. Сравнения решений для четырех уравнений приводятся графически, графики созданы посредством программы Microsoft Excel.

Ключевые слова: дифференциальные уравнения; метод декомпозиции; интегральное многообразие; кооперативное явление; энзимная кинетика; суицидный субстрат.

Цитирование. Сметанников М.А. Декомпозиция систем энзимной кинетики с быстрыми и медленными переменными в задаче суицидного субстрата // Вестник Самарского университета. Естественная серия. 2021. Т. 27, № 3. С. 83–88. DOI: <http://doi.org/10.18287/2541-7525-2021-27-3-83-88>.

Информация о конфликте интересов: авторы и рецензенты заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Сметанников М.А., 2021

Михаил Андреевич Сметанников — аспирант кафедры дифференциальных уравнений и теории управления, Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева, 443086, Российская Федерация, г. Самара, Московское шоссе, 34.

Введение

Среди главных инструментов прикладного анализа особая роль отводится методам возмущений, идея которых заключается в выделении основной и детализирующей структур сложной системы. При этом детализирующая структура рассматривается как возмущение основной. Анализ основной структуры сводится к рассмотрению существенно более простых моделей и часто сопровождается понижением размерности модели. Поведение исходной модели изучается путём композиции результатов раздельного исследования основной структуры и детализирующих факторов [1–10]. В моделях химической кинетики наличие малого параметра связано с тем, что в химической системе одновременно происходят резко отличающиеся по скорости процессы. Имеется значительное число публикаций по теории и приложениям как методов упрощения моделей макроскопической кинетики [11–13], так и моделирования крити-

ческих явлений [14–16]. При этом большое разнообразие задач сочетается со сравнительно небольшим арсеналом применяемых средств анализа и довольно распространенным мнением, что эти задачи не имеют ничего общего как по своей постановке, так и по методам решения. Понижение размерности моделей является основным приемом исследования сложных систем любой природы, а критические явления исключительно важны и сами по себе, и как инструмент познания сложных процессов. Авторы книг [1] и [3], основываясь на геометрической теории сингулярных возмущений, предложили подход, позволяющий с единых позиций этой теории рассматривать и методы редукции кинетических систем, и методы математического моделирования критических явлений в таких системах. В энзимной кинетике важность субстратов смертников во многом определяется их возможностью нацелить специфичный фермент на инактивацию. Они особенно полезны при введении лекарственных средств, из соображения о том, что они не вредны в их общей форме и только обозначенный фермент может превратить их в их ингибирующую форму. В качестве примеров их важности субстраты смертников были исследованы для применения при лечении депрессии, эпилепсии и некоторых опухолей.

1. Постановка задачи

Ферментная система [2] включает в себя переменные S, P, E, X и Y , обозначающие субстрат, продукт, ингибитор и промежуточные продукты фермента и субстрата, после обезразмеривания системы сменяющиеся на s, e_i, ξ, ζ .

Исходная система, рассматриваемая в данной статье, имеет вид:

$$\frac{ds(t)}{dt} = -s((\epsilon p + 1) - \epsilon p \xi - (\epsilon p + 1)\zeta - \frac{(\epsilon p + 1)(\eta - \phi \zeta)}{\psi}) + \frac{\rho}{1 + \rho} \xi, \quad (1.1)$$

$$\frac{d\eta(t)}{dt} = \frac{p\phi}{(1 + \epsilon p)(1 + \rho)} \xi, \quad (1.2)$$

$$\epsilon \frac{d\xi(t)}{dt} = s((\epsilon p + 1) - \epsilon p \xi - (\epsilon p + 1)\zeta - \frac{(\epsilon p + 1)(\eta - \phi \zeta)}{\psi}) - \xi, \quad (1.3)$$

$$\epsilon \frac{d\zeta(t)}{dt} = \frac{\epsilon p}{(1 + \epsilon p)(1 + \rho)} \xi - \psi \zeta \quad (1.4)$$

с учётом замен:

$$\sigma = \epsilon p,$$

$$\eta = \phi \zeta + \psi e_i.$$

И с начальными условиями:

$$s(0) = 1, \xi(0) = 0, \zeta(0) = 0, e_i(0) = 0.$$

2. Исходная и конечная системы с числовыми коэффициентами

При значениях коэффициентов $\rho = \frac{1}{3}, \sigma = \frac{1}{16}, \psi = \frac{3}{4}, p = 1$ исходная система (1.1)–(1.4) выглядит следующим образом:

$$\frac{ds(t)}{dt} = -s((\epsilon + 1) - \epsilon \xi - (\epsilon + 1)\zeta - \frac{(\epsilon + 1)(\eta - 0,125\zeta)}{0,75}) + 0,25\xi,$$

$$\frac{d\eta(t)}{dt} = \frac{0,09375}{(1 + \epsilon)} \xi,$$

$$\epsilon \frac{d\xi(t)}{dt} = s((\epsilon + 1) - \epsilon \xi - (\epsilon + 1)\zeta - \frac{(\epsilon + 1)(\eta - 0,125\zeta)}{0,75}) - \xi,$$

$$\epsilon \frac{d\zeta(t)}{dt} = \frac{0,75\epsilon}{(1 + \epsilon)} \xi - \psi \zeta.$$

Вид системы после применения метода интегральных многообразий:

$$\begin{aligned} \dot{w}_1 &= w_1 w_2 - \frac{3}{4} w_1 + \epsilon \left(\frac{5}{6} w_1 w_2 - \frac{13}{16} w_1 + \frac{1}{3} w_1 w_2^2 - \frac{7}{8} w_1^2 w_2 + \frac{21}{32} w_1^2 \right), \\ \dot{w}_2 &= -\frac{1}{8} w_1 w_2 + \frac{3}{32} w_1 + \epsilon \left(\frac{1}{8} w_1 w_2^2 - \frac{3}{16} w_1 w_2 + \frac{9}{128} w_1 + \frac{17}{192} w_1^2 w_2 - \frac{17}{256} w_1^2 \right), \\ \epsilon \dot{z} &= B(w + \epsilon H(t, w, z, \epsilon), t, \epsilon) z. \end{aligned}$$

3. Численное сравнение решений

На рис. 3.1–3.4 приведено численное сравнение решений исходной и конечной систем переменных при значении малого параметра $\epsilon = 0,1$.

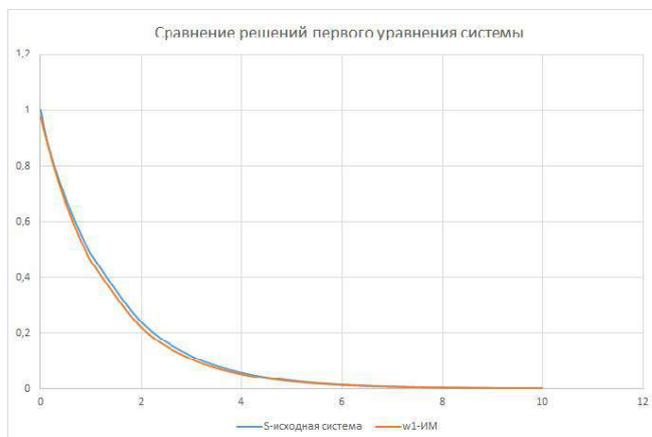


Рис. 3.1. Сравнение решений для первого уравнения задачи до и после построения интегрального многообразия при $\epsilon = 0,1$

Fig. 3.1. Difference between results of the first equation before using and after two methods $\epsilon = 0,1$

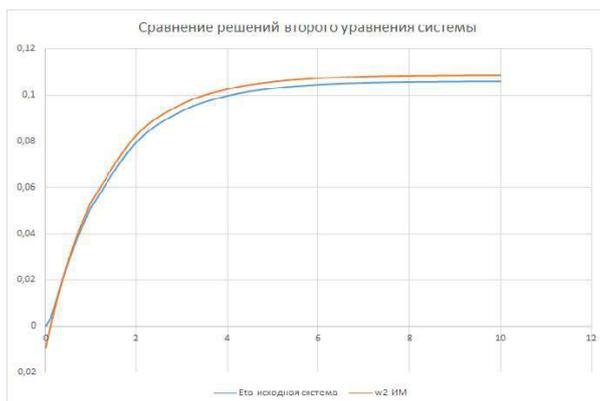


Рис. 3.2. Сравнение решений для второго уравнения задачи до и после построения интегрального многообразия при $\epsilon = 0,1$

Fig. 3.2. Difference between results of the second equation before and after using two methods $\epsilon = 0,1$

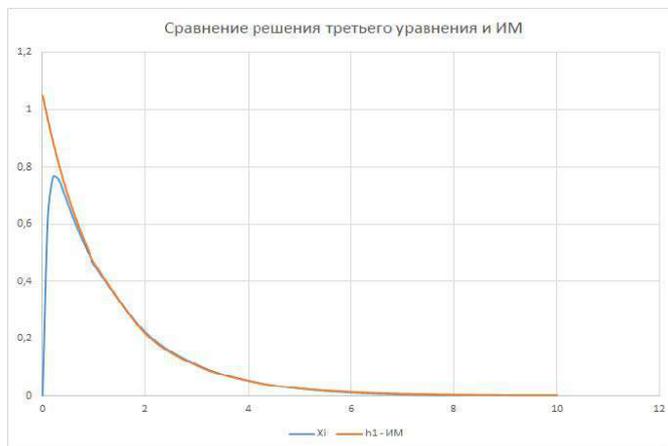


Рис. 3.3. Сравнение решений для третьего уравнения задачи до и после построения интегрального многообразия при $\epsilon = 0,1$

Fig. 3.3. Difference between results of the third equation before and after using two methods $\epsilon = 0,1$

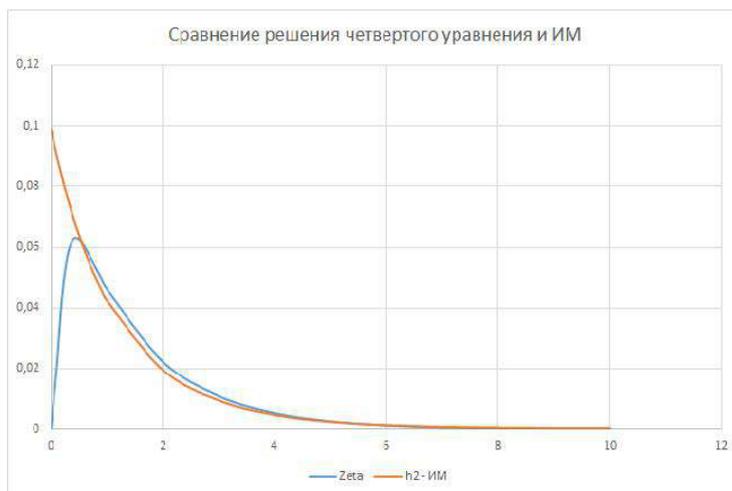


Рис. 3.4. Сравнение решений для четвертого уравнения задачи до и после построения интегрального многообразия при $\epsilon = 0,1$

Fig. 3.4. Difference between results of the fourth equation before and after using two methods $\epsilon = 0,1$

Заключение

В данной статье рассмотрены математические модели задачи динамики суицидного субстрата. К представленной в безразмерной форме математической модели применяется метод интегральных многообразий, существенно упрощающий сложность вычислительных операций. Сравнение численных решений исходной задачи и задачи пониженной размерности при значении малого параметра $\epsilon = 0,1$ приводится графически.

Литература

- [1] Соболев В.А., Щепакина Е.А. Редукция моделей и критические явления в макрокинетике. Москва: ФИЗМАЛИТ, 2010. 320 с. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21326259>. EDN: <https://elibrary.ru/ryrtfh>.
- [2] Murray J.D. Mathematical Biology I. An Introduction. New York: Springer, 2001. 551 p. URL: <https://booksee.org/book/1008393>.
- [3] Воропаева Н.В., Соболев В.А. Геометрическая декомпозиция сингулярно возмущенных систем. Москва: ФИЗМАЛИТ, 2009. 256 с. URL: <https://booksee.org/book/1500476>.
- [4] Стрыгин В.В., Соболев В.А. Разделение движений методом интегральных многообразий. Москва: Наука, 1988. 256 с. URL: <https://booksee.org/book/483890>.
- [5] Гольдштейн В.М., Соболев В.А. Качественный анализ сингулярно возмущенных систем. Новосибирск: Ин-т математики АН СССР, Сиб. отд-ние, 1988. 154 с.
- [6] Щепакина Е.А. Интегральные многообразия, траектории-утки и тепловой взрыв // Вестник Самарского гос. университета. 1995. Спец. вып.
- [7] Shchpakina E., Sobolev V. Integral manifolds, canards and black swans // Nonlinear Analysis: Theory, Methods & Applications, 2001, vol. 44, issue 7, pp. 897–908. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0362-546X\(99\)00312-0](http://doi.org/10.1016/S0362-546X(99)00312-0).
- [8] Sobolev V.A. Integral manifolds and decomposition of singularly perturbed system // Systems & Control Letters. 1984. Vol. 5, Issue 3, pp. 169–179. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0167-6911\(84\)80099-7](http://doi.org/10.1016/S0167-6911(84)80099-7).
- [9] Митропольский Ю.А., Лыкова О.Б. Интегральные многообразия в нелинейной механике. Москва: Наука, 1973. URL: <https://booksee.org/book/789024>.
- [10] Knobloch H.-W., Aulbach B. Singular perturbations and integral manifolds // J. Math. Sci. 1984. V. 18. No. 5.
- [11] Seiler N., Jung M.J., Koch-Weser J. Enzyme-activated Irreversible Inhibitors. Elsevier/North-Holland, Oxford, 1978.
- [12] Walsh C.T. Suicide substrates, mechanism-based enzyme inactivators: recent developments // Annu. Rev. Biochem., 1984. Vol. 53. P. 493–535. DOI: <http://doi.org/10.1146/annurev.bi.53.070184.002425>.
- [13] Berding C., Keymer A.E., Murray J.D., Slater A.F.G. The population dynamics of acquired immunity to helminth infections // J. Theor. Biol., 1986. Vol. 122. Issue 4. P. 459–471. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-5193\(86\)80186-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5193(86)80186-2).

- [14] Бобылев Н.А., Емельянов С.В., Коровин С.К. Геометрические методы в вариационных задачах. Москва: Магистр, 1998. 658 с.
- [15] Емельянов С.В., Коровин С.К., Мамедов И.Г. Структурные преобразования и пространственная декомпозиция дискретных регулируемых систем – метод квазиразщепления // Техн. кибернетика. 1986. № 6. С. 118–128.
- [16] Коровин С.К., Мамедов И.Г., Мамедова А.П. Равномерная по малому параметру устойчивость и стабилизация дискретных сингулярно возмущенных динамических систем // Техн. кибернетика. 1989. № 1. С. 21–29.



Scientific article

DOI: 10.18287/2541-7525-2021-27-3-83-88

Submitted: 23.09.2021

Revised: 27.10.2021

Accepted: 15.11.2021

M.A. Smetannikov

Samara National Research University, Samara, Russian Federation

E-mail: ssmetannikoff@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6744-2222>

DECOMPOSITION OF ENZYME KINETICS SYSTEM WITH FAST AND SLOW VARIABLES IN SUICIDE SUBSTRATE PROBLEM

ABSTRACT

In this paper an example of cooperative phenomenon, in which the substrate is known as suicide substrate, because it binds to the active enzyme as a substrate, inactivates because enzyme turns it into an inhibitor and provides an irreversible reaction is considered. In this case the substrate “commits suicide”. The aim of the work is to apply the method of integral manifolds to the reduction of the system of kinetics of suicide substrate. Work describes in detail the rationale for the decomposition algorithm of the enzyme kinetics problem for dynamical systems with fast and slow variables and the construction of integral manifolds for such systems, this article presents the results of applying the above methods to systems of the suicide substrate kinetics and compares solutions for four equations graphically. Comparisons of solutions for four equations are given graphically, the graphs are created using Microsoft Excel.

Key words: differential equations; decomposition method; integral manifolds; cooperative phenomenon; enzyme kinetics; suicide substrate.

Citation. Smetannikov M.A. Decomposition of enzyme kinetics system with fast and slow variables in suicide substrate problem. *Vestnik Samarskogo universiteta. Estestvennonauchnaia seriia = Vestnik of Samara University. Natural Science Series*, 2021, vol. 27, no. 3, pp. 83–88. DOI: <http://doi.org/10.18287/2541-7525-2021-27-3-83-88>. (In Russ.)

Information about the conflict of interests: author and reviewers declare no conflict of interests.

© Smetannikov M.A., 2021

Mikhail A. Smetannikov — postgraduate student of the Department of Differential Equations and Control Theory, Samara National Research University, 34, Moskovskoye shosse, 443086, Russian Federation.

References

- [1] Sobolev V.A., Shchepakina E.A. Model reduction and critical phenomena in macrokinetics. Moscow: FIZMATLIT, 2010, 320 p. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21326259>. EDN: <https://elibrary.ru/ryrtfh>. (In Russ.)
- [2] Murray J.D. Mathematical Biology I. An Introduction. Springer. New York, 2001. - 551 p. Available at: <https://booksee.org/book/1008393>.
- [3] Voropaeva N.V., Sobolev V.A. Geometric decomposition of singularly perturbed systems. Moscow: FIZMATLIT, 2009, 256 p. Available at: <https://booksee.org/book/1500476>. (In Russ.)
- [4] Strygin V.V., Sobolev V.A. Separation of motions by the method of integral manifolds. Moscow: Nauka, 1988, 256 p. Available at: <https://booksee.org/book/483890>. (In Russ.)

- [5] Goldshtein V.M., Sobolev V.A. Qualitative analysis of singularly perturbed systems. Novosibirsk: In-t matematiki AN SSSR, Sib. otd-nie, 1988, 154 p. (In Russ.)
- [6] Shchepakina E.A. Integral manifolds, duck trajectories and heat explosion. *Vestnik of Samara State University*, 1995, special issue. (In Russ.)
- [7] Shchepakina E., Sobolev V. Integral manifolds, canards and black swans. *Nonlinear Analysis: Theory, Methods & Applications*, 2001, vol. 44, issue 7, pp. 897–908. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0362-546X\(99\)00312-0](https://doi.org/10.1016/S0362-546X(99)00312-0).
- [8] Sobolev V.A. Integral manifolds and decomposition of singularly perturbed system. *Systems & Control Letters*, 1984, vol. 5, issue 3, pp. 169–179. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0167-6911\(84\)80099-7](http://doi.org/10.1016/S0167-6911(84)80099-7).
- [9] Mitropolskiy U.A., Lykova O.B. Integral manifolds in nonlinear mechanics. Moscow: Nauka, 1973. Available at: <https://booksee.org/book/789024> (In Russ.)
- [10] Knobloch H.-W., Aulbach B. Singular perturbations and integral manifolds. *J. Math. Phys. Sci.*, 1984, vol. 18, no. 5, pp. 415–424.
- [11] Seiler N., Jung M.J., Koch-Weser J. Enzyme-activated Irreversible Inhibitors. Oxford: Elsevier/North-Holland, 1978.
- [12] Walsh C.T. Suicide substrates, mechanism-based enzyme inactivators: recent developments. *Annu. Rev. Biochem.*, 1984, vol. 53, pp. 493–535. DOI: <http://doi.org/10.1146/annurev.bi.53.070184.002425>.
- [13] Berding C., Keymer A.E., Murray J.D., Slater A.F.G. The population dynamics of acquired immunity to helminth infections. *Journal of Theoretical Biology*, 1986, vol. 122, issue 4, pp. 459–471. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0022-5193\(86\)80186-2](http://doi.org/10.1016/s0022-5193(86)80186-2).
- [14] Bobylev N.A., Emelyanov S.V., Korovin S.K. Geometric methods in variational problems. Moscow: Magistr, 1998, 658 p. (In Russ.)
- [15] Emelyanov S.V., Korovin S.K., Mamedov I.V. Structural transformations and spatial decomposition of discrete controlled systems – quasi-splitting method. *Tekhn. kibernetika*, 1986, no. 6, pp. 118–128. (In Russ.)
- [16] Korovin S.K., Mamedov I.G., Mamedova A.P. Uniform stability with respect to a small parameter and stabilization of discrete singularly perturbed dynamical systems. *Tekhn. kibernetika*, 1989, no. 1, pp. 21–29. (In Russ.)