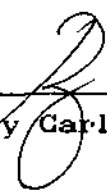


**EQUAÇÕES DIFERENCIAIS DAS REAÇÕES ENZIMATICAS
TIPO MICHAELIS-MENTEN; MÉTODOS DE PERTURBAÇÃO
SINGULAR E ESTADO QUASE ESTACIONARIO.**

Este exemplar corresponde a redação final da tese devidamente corrigida e defendida pelo Sr. Luiz Alberto, Díaz⁵⁴³ Rodrigues e aprovada pela Comissão Julgadora.

Campinas, 21 de fevereiro de 1992.



Prof. Dr. Rodney Carlos Bassanezi.

Dissertação apresentada ao Instituto de Matemática, Estatística e Ciência da Computação, UNICAMP, como requisito parcial para obtenção do Título de MESTRE em Matemática Aplicada.

*Estamos aquí sentados, mirando cómo
nos matam los sueños.*

AGRADECIMENTOS

- A enzima Mariza que reage com o meu substrato.
- A minha querida filha que sempre respeitou e vibrou com as minhas escolhas.
- Ao professor e amigo Wilson Castro Ferreira Jr. por confirmar que as formalidades são meras formalidades, pelo exemplo profissional e perturbação singular na minha formação.
- A "coleguinha" Diomar por compartilhar comigo o inexplicável que a Matemática jamais vai modelar.
- A Bibya por tornar o mestrado menos "normal" e pelo carinho.
- A João Carlos pela garra, pelas dúvidas e esperanças.
- Ao professor Rodney Carlos Bassanezi (Bi) pelo incentivo ao meu trabalho, pelas formalidades e principalmente pelos momentos informais.
- Ao professor Leon Roque Sinay pelas sugestões ao meu trabalho.
- A CAPES/PICD e a UNIJUI pelo auxílio financeiro durante o mestrado.
- E a muitos outros que contribuíram para que a minha passagem pela Unicamp fosse tão bela.

INTRODUÇÃO GERAL

O interesse pelo estudo de reações enzimáticas surgiu a partir das conferências do professor L. A. Segel no IMECC-UNICAMP em 1989. Nosso estudo dá continuidade ao trabalho recente desenvolvido por L. A. Segel tal como apresentado em Segel [39] e Segel-Slemrod [40].

O problema clássico original estudado por Michaelis-Menten em 1913, e amplamente utilizado em Bioquímica, trata apenas do regime permanente (Hipótese de Estado Quase Estacionário). O estudo do comportamento da reação na sua fase inicial é relativamente recente, iniciado por Heiniken et al. [15] (1967). Os mecanismos químicos de reação ocorrem efetivamente nesta fase, o que torna importante a análise da cinética do estado pré-estacionário.

No primeiro capítulo, apresentamos algumas justificativas que motivam o estudo da cinética de reação enzimática e o modelo matemático que descreve a reação considerada. Analisamos também a Hipótese de Estado Quase Estacionário conhecida como cinética de Michaelis-Menten do ponto de vista bioquímico.

A análise dimensional desenvolvida no capítulo seguinte será uma etapa fundamental na escolha dos métodos utilizados na resolução do problema. Além disso, as novas escalas introduzidas fornecerão um critério simples para a validade da Hipótese de Estado Quase Estacionário.

Os métodos matemáticos mais úteis para o tratamento analítico deste problema baseiam-se na teoria de equações diferenciais não lineares e constituem-se fundamentalmente em aproximações assintóticas obtidas por métodos de perturbação singular. Embora estas técnicas sejam de uso corrente na literatura internacional de matemática aplicada, e em pleno desenvolvimento como área de pesquisa, elas não têm sido adequadamente difundidas no Brasil, o que fornece um aspecto didático importante a este trabalho de tese.

O capítulo três trata dos métodos de perturbação singular que

serão utilizados na resolução do problema de cinética enzimática. Nossa opção foi a de apresentar através de exemplos simples tanto o método de superposição assintótico ("matching"), como mostrar a validade do teorema e do método recursivo de Vasil'eva. Acreditamos que esta abordagem didática possibilita uma adequada introdução à Teoria de Perturbação Singular e aos métodos assintóticos.

O último capítulo é dedicado a resolução do problema via métodos de perturbação singular. Em primeiro lugar, uma solução aproximada é determinada pelo método heurístico de superposição de acordo com os trabalhos de L. A. Segel já mencionados. Outro aspecto original do trabalho é a aplicação da teoria de Vasil'eva na obtenção de uma solução com erro $O(\epsilon^2)$.

Finalmente destacamos algumas características específicas de cada método e apresentamos sugestões para futuros trabalhos que dariam continuidade ao nosso estudo de tese.

INDICE

CAPITULO 1. Cinética bioquímica: reações enzimáticas	
tipo Michaelis-Menten	1
1.1 Introdução	1
1.2 Hipótese de Estado Quase Estacionário	4
 CAPITULO 2. Adimensionalização das Equações de	
Michaelis-Menten	14
2.1 Introdução	14
2.2 Adimensionalização de Heineken,	
Tsuchiya e Aris	18
2.3 Adimensionalização de Segel	20
2.4 Critérios para a validade da Hipótese	
do Estado Quase Estacionário	24
 CAPITULO 3. Teoria de Perturbação Singular:	
Métodos Assintóticos	26
3.1 Introdução	26
3.2 Aproximações Assintóticas	28
3.3 Perturbações Regular e Singular	42
3.4 Exemplos	46
3.5 O Método de Vasil'eva	71
 CAPITULO 4. Análise Assintótica das Equações	
de Michaelis-Menten	83
4.1 Introdução	83
4.2 Método de Superposição Assintótica:	
"Matching"	86
4.3 Aproximação uniforme pelo	
Método de Vasil'eva	96
COMENTARIOS FINAIS	107
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	110

CAPITULO 1

Cinética Bioquímica: Reações Enzimáticas tipo
Michaelis-Menten

1.1 Introdução

O estudo de enzimas é de especial interesse por se tratar de uma área de intersecção entre a biologia, física e química.

Enzimas são biocatalisadores de natureza proteica como demonstrado pela cristalização de pepsina, tripsina e quimotripsina por J. J. Nortrop na década de 30. Os biocatalisadores atuam favorecendo uma reação química, sem contudo serem consumidos ou modificados durante o transcurso da mesma.

A Enzimologia, atualmente, encontra-se ramificada por várias áreas da ciência, especialmente Bioquímica, Biologia Molecular, Físico-Química, Bacteriologia, Microbiologia, Genética, Botânica, Agronomia, Farmacologia, Toxicologia, Patologia, Fisiologia, Medicina, Engenharia Química e de Alimentos.

O histórico da pesquisa enzimática praticamente se confunde com o do desenvolvimento da Bioquímica. A denominação enzima ("no levedo") foi utilizada partir de 1877, embora já existissem evidências de que catalisadores biológicos tomassem parte na fermentação do açúcar para produção de álcool (por isso o nome inicial de "fermentos"). A primeira teoria de catálise foi proposta por J. J. Berzelius em 1835 e já reconhecia a maior eficiência da diastase do milho em relação ao ácido sulfúrico (processo usual até então) na hidrólise de amidos. Pasteur, em 1860, embora reconhecesse o papel das enzimas na fermentação não o desvinculou da ação dos levedos; Büchner, em 1897, isolou das células de levedo as enzimas responsáveis pela fermentação alcoólica, demonstrando que sua função era independente das estruturas celulares. Hoje em dia, mais de 2.000 enzimas estão

caracterizadas e classificadas.

As enzimas reagem seletivamente com determinadas substâncias, usualmente denominadas substrato. Esta especificidade por apenas alguns ou mesmo um único substrato se deve à composição estrutural do sítio catalítico. Neste local acontece a catálise do substrato, inicialmente com a formação de um complexo enzima-substrato e, subseqüentemente de produto. Outra importante característica das enzimas é a sua excepcional eficiência, ou seja, uma pequena quantidade de enzima é suficiente para transformar grandes quantidades de substrato no decorrer de uma reação. Por exemplo, um mol de urease transforma 420.000 moles de uréia por minuto.

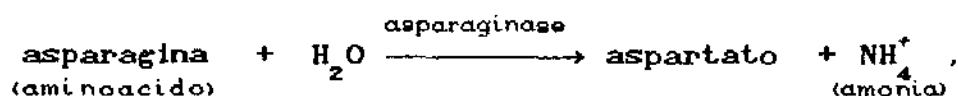
A participação ativa de enzimas como reguladoras de processos biológicos e sua crescente utilização industrial, justificam o estudo cada vez mais aprimorado de suas propriedades. Para tanto, é fundamental a compreensão da cinética enzimática, a qual analisa principalmente a velocidade das reações e o comportamento temporal dos diferentes reagentes envolvidos.

A hipótese de que enzima e substrato reagiriam segundo um equilíbrio reversível para a formação de um complexo, que por sua vez se constituiria em um passo essencial da catálise, foi proposta por A. J. Brown e V. Henri, entre outros.

No ano de 1913, L. Michaelis e M. L. Menten apresentaram uma teoria geral sobre a ação das enzimas que juntamente com as modificações feitas por G. E. Briggs e J. B. S. Haldane em 1925, ainda hoje é fundamental para analisar quantitativamente todos os aspectos da cinética enzimática e inibição.

A seguir apresentamos alguns exemplos de aplicações de reações enzimáticas:

a) foi identificado em pesquisas médicas que doses intravenosas de asparaginase podem suprimir alguns tipos de leucemia animal e humana ao catalisarem a seguinte reação:

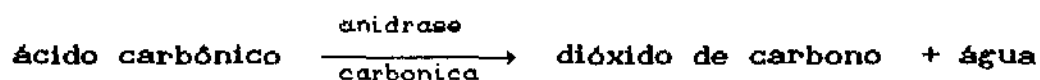


de onde foi deduzido que a asparagina sanguínea é nutriente essencial para as células leucêmicas; a asparaginase hidrolisa a asparagina a aspartato, o qual não supre as necessidades celulares;

b) a enzima renina oriunda do estômago de ovelhas, catalisa a quebra do leite gerando coalhada e soro para a produção de queijos;

c) a tripsina inativa o vírus causador da doença denominada "influenza", uma manifestação gripal;

d) o inseticida DDT inibe a enzima anidrase carbônica. A reação inibida é:



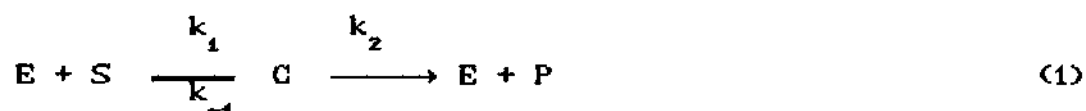
A medida do dióxido de carbono liberado quantifica a anidrase carbônica presente na reação. A inibição da catálise pelo DDT produz um decréscimo proporcional na liberação de dióxido de carbono;

e) a álcool desidrogenase é utilizada para medida do teor alcoólico no homem, uma vez que ela catalisa a reação de oxidação do álcool etílico a acetaldeído com concomitante redução de um dinucleotídeo de adenina. A quantificação é feita pela dosagem do dinucleotídeo reduzido;

f) a aspartato transcarbamoilase de *Escherichia coli* (bactéria intestinal) catalisa uma etapa primária da biossíntese enzimática do CTP (Citidina Trifosfato), um nucleotídeo utilizado na síntese de RNA (Ácido Ribonucleico).

1.2 A Hipótese de Estado Quase Estacionário em Cinética Bioquímica

Discutiremos agora a Hipótese do Estado Quase Estacionário numa reação enzimática do ponto de vista bioquímico. Para isto vamos considerar a reação simples onde uma enzima E combina-se com um único substrato S para formar inicialmente um complexo enzima-substrato C. Nesta forma intermediária o substrato modifica-se e o complexo decompõe-se em enzima livre mais produto:



Para analisar esta reação vamos utilizar a representação matemática dada por Briggs e Haldane em 1925. Aplicando a Lei de Ação das Massas, denotando as concentrações (número de moléculas por unidade de volume) pelas mesmas letras e o tempo por T, obtemos as seguintes equações diferenciais para representar (1):

$$\frac{dE}{dT} = -k_1 ES + k_{-1} C + k_2 C, \quad (2a)$$

$$\frac{dS}{dT} = -k_1 ES + k_{-1} C, \quad (2b)$$

$$\frac{dC}{dT} = k_1 ES - k_{-1} C - k_2 C, \quad (2c)$$

$$\frac{dP}{dT} = k_2 C. \quad (2d)$$

É importante ressaltar aqui que a Lei de Ação das Massas pressupõe os reagentes distribuídos de maneira espacialmente homogênea, neste caso, devemos ter substrato e enzima "perfeitamente misturados". Outra suposição fundamental é que a taxa de reação é proporcional à concentração dos reagentes. A equação (2a) estabelece, por exemplo, que a variação de concentração de enzima é proporcional a ES , e é uma consequência da formação do complexo a partir de enzima e substrato. Por outro lado também é proporcional a C devido à dissociação do complexo em enzima e substrato ($k_{-1}C$) e em enzima mais produto (k_2C). Os fatores de proporcionalidade k_1 , k_{-1} e k_2 são positivos por definição e conhecidos como constantes de velocidade. O sinal negativo do termo k_1ES indica um decréscimo na concentração de E ocasionado pela formação do complexo, enquanto que os sinais positivos dos outros termos indicam aumento na concentração de E (aparecimento de E pela decomposição de C em $E + S$ e $E + P$, respectivamente).

O termo não linear k_1ES representa as colisões efetivas entre as moléculas de enzima e de substrato para formar o complexo.

Para completar a representação matemática do problema precisamos das condições iniciais. Suponhamos que inicialmente temos somente enzima e substrato. Então,

$$E(0) = E_0, \quad S(0) = S_0, \quad C(0) = 0, \quad P(0) = 0 \quad (3)$$

Sendo a enzima um catalisador que somente facilita a reação, então a quantidade total, livre mais combinada, é sempre conservada. Esta relação pode ser obtida a partir do sistema (2). Adicionando as equações (2a) e (2c) temos

$$\frac{dE}{dT} + \frac{dC}{dT} = 0 \quad \text{e,} \quad \text{portanto}$$

$$E(T) + C(T) = E_0 \quad (4)$$

usando as condições iniciais.

O sistema de equações pode ser simplificado eliminando E das equações (2b) e (2c)

$$\frac{dS}{dT} = -k_1(E_0 - C)S + k_{-1}C \quad (5a)$$

$$\frac{dC}{dT} = k_1(E_0 - C)S - (k_{-1} + k_2)C \quad (5b)$$

com as condições iniciais correspondentes

$$S(0) = S_0, \quad C(0) = 0 \quad (6)$$

Observamos que, uma vez resolvidas as equações para o substrato e o complexo (sistema (5)), podemos determinar as concentrações do produto $P(T)$ e enzima $E(T)$ a partir das equações (2d) e (4), respectivamente.

O sistema de equações (5) não possui uma solução explícita em geral, isto é, não é possível determinar uma "fórmula" em termos de funções elementares para a solução. Em casos como este, muitas vezes é útil considerar casos especiais.

Em uma reação enzimática é frequente que a concentração inicial de substrato S_0 seja grande em relação à concentração inicial de enzima E_0 . Neste caso, há um breve período inicial conhecido como pré-estado estacionário durante o qual a enzima é "carregada" com o substrato. Com isto um "estado quase-estacionário" é estabelecido de tal forma que a concentração

do complexo C modifica-se muito pouco com o tempo. Neste período, após o pré-estado estacionário e antes que a concentração do substrato decaia apreciavelmente, é que as medidas experimentais são realizadas.

Quando as medidas da taxa de formação do produto são aproximadamente constantes então temos pela equação (2d) que a concentração do complexo C deve ser aproximadamente constante.

Assim,

$$C \approx \text{constante}$$

portanto, $\frac{dC}{dt} \approx 0$.

Portanto, o lado esquerdo de (5b) é aproximadamente igual a zero e a equação é facilmente resolvida para C:

$$C(T) = \frac{E_o S}{K_M + S} \quad (7)$$

onde $K_M = (k_{-1} + k_2)/k_1$ é dita constante de Michaelis.

Substituindo (6) em (5a) obtemos

$$\frac{dS}{dt} = - \frac{k_2 E_o S}{K_M + S} \quad (8)$$

As equações (7) e (8) representam a aproximação da cinética enzimática em (1) conhecida como Hipótese de Estado Quase Estacionário (QSSA- "Quasi-Steady State Assumption"). Esta hipótese não considera a fase inicial rápida da reação e constitui-se numa boa aproximação para os instantes posteriores ao transiente rápido. No capítulo 4, veremos que as expressões (7) e

(8) fornecem uma primeira aproximação (no sentido da Teoria de Perturbação) para o sistema (5) após o estado pré-estacionário. Embora a cinética de estado estacionário seja adequada para a compreensão de metabolismos (mede a atividade catalítica da enzima em estado estacionário na célula), o estudo de cinética do estado pré-estacionário é, sem dúvida, indispensável na análise dos mecanismos químicos de catálise enzimática. Esta é a motivação básica para o estudo de fase transiente do ponto de vista bioquímico. [Ver Fersht [14]].

O estudo da fase transiente só foi iniciado na década de 60, Bowen, Acrivos e Oppenheim [7] foram os primeiros a utilizar as técnicas de perturbação singular para analisar a Hipótese de Estado Quase Estacionário sem considerar, no entanto, o esquema cinético (1). Este esquema de reação é analisado cuidadosamente no artigo clássico de Heiniken et al. [15] através de perturbação singular com relação ao parâmetro E_0/S_0 . Destacamos também os trabalhos de N. N. Semenov citados em Vasiliev [47].

Recentemente, a QSSA tem recebido uma atenção especial como por exemplo, nos trabalhos de Segel [39], Segel-Slemrod [40], na polêmica entre Aiken e Plesner [2], [34], etc.

Na verdade, o esquema (1) raramente ocorre na prática, mas descreve uma situação simplificada que serve como ponto de partida para interpretar situações mais complicadas. Seshadri e Fritzsche [42], por exemplo, analisaram a situação mais geral em que a natureza reversível da formação do produto é considerada. Segel [39] verifica que a QSSA pode ser estendida a um sistema enzima-substrato com a presença de um inibidor. Existem, ainda, enzimas que apresentam mais de um sítio de ligação para as moléculas de substrato. Um fenômeno muito frequente neste caso é que a ligação de uma molécula de substrato em um sítio pode afetar a atividade de ligação de outra molécula em outro sítio. Esta interação entre sítios de ligação específicos e distintos é denominada efeito alostérico. Maiores detalhes sobre o tratamento

matemático de cinéticas de reações com inibição e fenômenos alostéricos são dadas por Rubinow [35] e no livro de Murray [30].

Uma discussão sobre a validade da QSSA será apresentada no capítulo 2, após uma análise dimensional apropriada do sistema (5).

Descreveremos agora o procedimento usual empregado pelos bioquímicos na determinação de K_M e da velocidade máxima de reação.

A taxa de consumo do substrato $\left| \frac{dS}{dT} \right|$, denominada velocidade de reação, é muito utilizada nos experimentos. A simplificação da teoria implica em que

$$\frac{dP}{dT} = \frac{k_2 E_0 S}{K_M + S},$$

ou seja,

$$\frac{dP}{dT} = - \frac{dS}{dT}, \text{ o que mostra que o produto está se formando à}$$

mesma velocidade com que o substrato desaparece.

Em geral, a velocidade de reação é determinada para $T = 0$, assim podemos escrever

$$V = \frac{k_2 E_0 S_0}{K_M + S_0} \quad (9)$$

Esta equação, amplamente utilizada pelos bioquímicos, é conhecida como equação de Michaelis-Menten.

Observamos que a velocidade de reação cresce com o aumento na concentração do substrato. Portanto, o valor máximo de V é aproximado por

$$V_{\max} = \lim_{S_0 \rightarrow \infty} V = k_2 E_0 \quad (10)$$

Em cinética enzimática, a velocidade é medida para vários valores de S_0 , sendo determinada a curva mostrada na Figura 1.1.

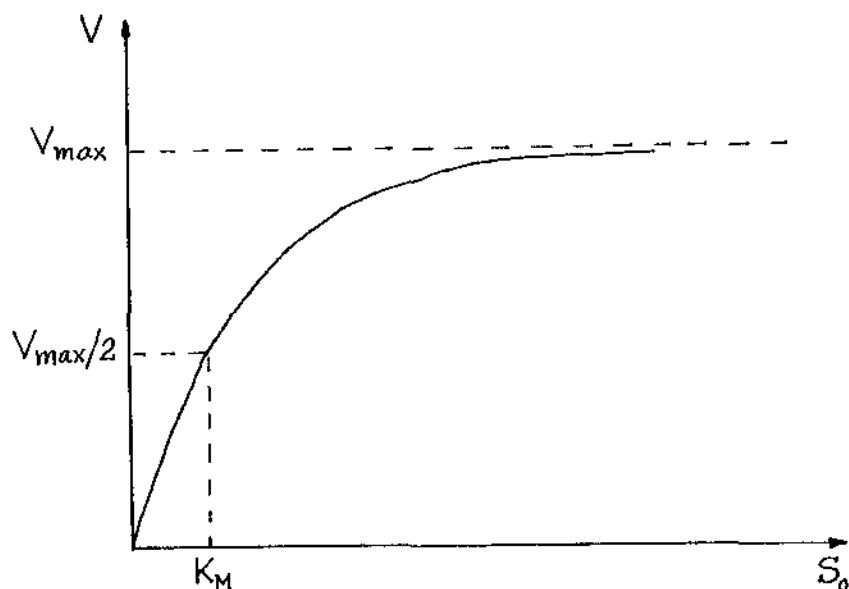


Figura 1.1

A constante K_M pode ser interpretada como a concentração inicial de substrato que fornece a metade da velocidade máxima de reação. A equação (9) pode ser escrita de maneira equivalente como

$$\frac{1}{V} = \frac{K_M}{V_{\max}} \cdot \frac{1}{S_0} + \frac{1}{V_{\max}} \quad (11)$$

A equação (11) permite a determinação de $V_{\max}$ e K_M a partir do gráfico da Figura 1.2, conhecido como gráfico de Lineweaver-Burk. Outras formas utilizadas na interpretação dos dados podem ser consultadas em Fersht [14].

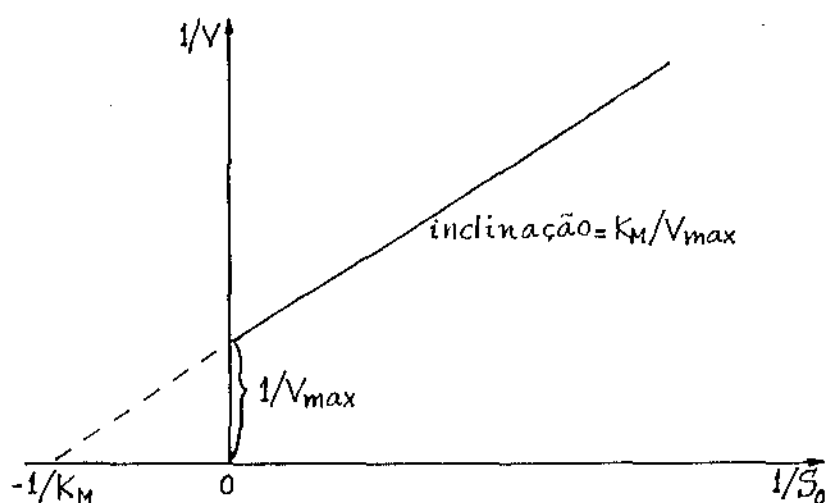


Figura 1.2

A caracterização completa de uma reação enzimática exige a determinação das constantes de velocidade k_1 , k_{-1} e k_2 . A cinética de Michaelis-Menten permite determinar somente a velocidade máxima $V_{\max}$ e a constante de Michaelis K_M , isto é, podemos calcular apenas k_2 e uma relação entre as constantes de velocidade. Para a determinação dos valores de todas elas, são necessárias medidas experimentais durante os primeiros segundos de reação.

A Tabela que se segue apresenta alguns valores das constantes de velocidade para interações enzima-substrato.

Tabela- Constantes de velocidade de formação (k_1) e de dissociação (k_{-1}) para interações enzima-substrato

Enzima	Substrato	k_1 ($M^{-1} \cdot s^{-1}$)	k_{-1} (s^{-1})
Catalase	H_2O_2 (peróxido de hidrogênio)	$5,0 \times 10^6$	-
Creatina quinase	ADP (Adenosina difosfato) MgADP (MagnésioADP)	$2,2 \times 10^7$ $5,9 \times 10^6$	$1,8 \times 10^4$ $5,1 \times 10^9$
Lactato desidrogenase (músculo de rato)	NADH (Nicotinamida adenina di nucleotídeo)	$\sim 10^9$	$\sim 10^4$
Hexoquinase	glicose	$9,7 \times 10^6$	$1,5 \times 10^9$
Lisozima	$(NAG)_2$ (N- acetil glucosamina)	$\sim 10^9$	$\sim 10^4$
Ineulina	Ineulina	$1,2 \times 10^8$	$1,5 \times 10^4$
Tripsina	Inibidor de Tripsina Bovina Pancreática	$1,1 \times 10^6$	$6,6 \times 10^{-8}$
β -Lacto globulina	B-Lacto globulina	$4,7 \times 10^4$	2,1
α -Quimo tripsina	α -Quimo tripsina	$9,7 \times 10^3$	0,68

A equação de Michaelis-Menten

$$V(S) = \frac{V_{\max} S}{K_M + S}$$

apresenta a propriedade de saturação. Para concentrações baixas de substrato S , a velocidade de reação é aproximadamente constante. Para concentrações elevadas de S , a velocidade aproxima-se de um valor constante $V_{\max}$ (efeito de saturação) conforme a Figura 1.1. Esta propriedade é amplamente utilizada para descrever fenômenos de saturação em vários outros modelos matemáticos que envolvem um processo de reação entre populações (sejam elas de íons, animais, células, plantas, etc). A cinética de Michaelis-Menten foi aplicada em Microbiologia pela primeira vez em 1950 por Monod [28] como fator limitante de população devido à concentração de nutrientes. Desde então é o modelo mais frequentemente usado no estudo de dinâmica populacional de microorganismos, como no crescimento bacteriano dentro de um quimiostato [35], [38], [13], em cultura de batelada [16], etc. O transporte de nutrientes através de uma membrana celular obedece a mesma cinética de Michaelis-Menten [13], onde corresponde à saturação das moléculas transportadoras de nutrientes.

Mencionamos, ainda, o uso da equação de Michaelis-Menten em cinética farmacológica [25], [50], Fisiologia Vegetal [43], Imunologia [33], processos citotóxicos [26], etc.

CAPITULO 2

Adimensionalização das Equações de Michaelis-Menten

2.1 Introdução

No estudo de um fenômeno é, em geral, conveniente eliminar as unidades de medida que mascaram as ordens de grandeza do problema. O uso de variáveis adimensionais, formadas a partir de combinações de parâmetros do problema, é uma maneira relativamente fácil de colocar em evidência os parâmetros verdadeiramente significativos. O método permite reduzir o número de parâmetros que determinam a solução. Na realidade, o número de parâmetros não diminui; eles são rearranjados em grupos adimensionais, isto é, a solução do problema não depende de todos os parâmetros em forma independente, mas de uma combinação especial deles (uma ou mais).

Analisaremos os aspectos práticos deste assunto através de um problema simples.

Exemplo

Consideremos um sistema massa-mola com atrito viscoso - oscilador harmônico clássico - com um deslocamento inicial y^0 e velocidade inicial igual a zero. A equação e as condições iniciais que descrevem este sistema são:

$$m \frac{d^2 y}{dt^{*2}} + c \frac{dy}{dt^{*}} + ky = 0, \quad (1)$$
$$y(0) = y^0, \quad \frac{dy}{dt^{*}}(0) = 0$$

onde m é a massa, c é o coeficiente de atrito e k a constante

elástica da mola.

Em primeiro lugar, indicamos as dimensões de cada um dos parâmetros e variáveis do problema. As dimensões são dadas em termos de dimensões básicas tais como massa, comprimento, tempo, etc. Neste problema, temos

$$[y] = L, \quad [t^*] = T$$

$$[m] = M, \quad [c] = MT^{-1}, \quad [k] = MT^{-2}.$$

Para determinar as dimensões de c e k usamos o fato que cada termo de uma equação deve possuir as mesmas dimensões.

A seguir escolhemos combinações dos parâmetros do problema com as mesmas dimensões de y e t^* . Estas quantidades intrínsecas de referência servem como padrão de medida para as variáveis dimensionais do problema. Aqui, y^0 tem a mesma dimensão de y e $\sqrt{m/k}$ a mesma dimensão de t^* .

Introduzimos então as variáveis adimensionais X e τ definidas por

$$X = \frac{y}{y^0}, \quad \tau = \frac{t^*}{\sqrt{m/k}} \quad (2)$$

Substituindo as novas variáveis de (2) em (1), temos

$$\frac{d^2 X}{d\tau^2} + \varepsilon_r \frac{dX}{d\tau} + X = 0, \quad (3)$$

$$X(0) = 1, \quad \frac{dX}{d\tau}(0) = 0,$$

$$\text{onde } \varepsilon_r = \frac{c}{\sqrt{mk}}.$$

Uma vez que y^0 proporciona uma estimativa da ordem máxima de grandeza da variável y , podemos afirmar que a variável X é de ordem unitária (neste caso, y^0 representa a amplitude máxima de um oscilador amortecido). O tempo de referência $\sqrt{m/k}$, tempo de oscilação não amortecida, também garante que τ é de ordem unitária para uma observação suficientemente longa do sistema. Quantidades de referência que estimam a ordem máxima de grandeza de uma variável são denominadas escalas. O método de adimensionalização que se utiliza de tais quantidades de referência é dito mudança de escala. [Ver Lin-Segel [24], cap. 6.]

Uma característica importante do processo de mudança de escala é que os parâmetros adimensionais estabelecem as grandezas relativas entre os termos de uma equação em determinados domínios da variável independente. Isto é, após efetuada a mudança de escala, cada termo da equação é adimensionalizado transformando-se no produto entre um parâmetro adimensional e um fator adimensional de ordem unitária. Portanto, uma mudança de escala prévia pode ser decisiva na escolha de um método de aproximação.

O parâmetro ε_r é adimensional,

$$[\varepsilon_r] = \frac{MT^{-1}}{(MMT^{-2})^{1/2}} = M^0 T^0$$

e determina a ordem de grandeza do termo $\varepsilon_r \frac{dX}{d\tau}$; os outros termos são de ordem unitária. Para $0 < \varepsilon_r \ll 1$, a equação (3) está associada a oscilações levemente amortecidas.

Como uma alternativa podemos escolher a escala de tempo $\bar{t} = \frac{c}{k}$. Assim, tomando

$$t = \frac{k}{c} t^* \quad \text{e} \quad x = \frac{y}{y^0}$$

temos

$$\varepsilon = \frac{d^2x}{dt^2} + \frac{dx}{dt} + x = 0 \quad (4)$$

onde $\varepsilon = \frac{mk}{c^2}$, com as condições iniciais

$$x(0) = 1, \quad \frac{dx}{dt}(0) = 0.$$

Em um sistema onde a viscosidade é preponderante em relação à força inercial e à força elástica da mola ($mk \ll c^2$), ε será um parâmetro pequeno.

A presença de pequenos parâmetros nas equações permite, a princípio obter, via Teoria de Perturbação, aproximações arbitrariamente precisas da solução. A equação diferencial (3) está relacionada à chamada teoria de perturbação regular e (4) à teoria de perturbação singular. As técnicas de perturbação singular e regular serão discutidas no próximo capítulo.

Se observarmos a dependência de parâmetros, a solução de (1) depende de três parâmetros c , k e m , enquanto que nas soluções de (3) e (4) um único parâmetro adimensional aparece. A redução do número de parâmetros é uma característica do método de mudança de escala e permite uma análise qualitativa mais sintética do modelo matemático. Na equação (4), por exemplo, o deslocamento adimensional x depende somente de um único parâmetro adimensional $\varepsilon = mk / c^2$. Esta relação fixa entre os parâmetros dimensionais do problema, possibilita minimizar o número de experimentos necessários para descrever uma possível variação dos resultados.

Por último, observamos que nem sempre é fácil obter uma estimativa da ordem de grandeza dos termos considerados. No entanto, podemos fazer uso de evidências experimentais, como no caso das reações enzimáticas analisadas a seguir. Outro modo de obter tais informações é resolver versões simplificadas do problema dado ou empregar os resultados de simulações numéricas para valores representativos dos vários parâmetros do problema.

Para uma discussão mais completa sobre adimensionalização e mudança de escala consulte Lin-Segel [24], capítulo 6.

2.2 Adimensionalização de Heineken, Tsuchiya e Aris

Descreveremos em primeiro lugar o processo de adimensionalização do problema de Michaelis-Menten introduzido por Heineken et al. [15] e de uso freqüente na literatura de biomatemática. [Ver por exemplo, Rubinow [35], Murray [30], Britton [8].]

Inicialmente escrevemos as equações da cinética enzimática deduzidas no capítulo anterior

$$\frac{dS}{dt} = -k_1 E_c S + (k_1 S + k_{-1}) C,$$

$$\frac{dC}{dt} = k_1 E_c S - (k_1 S + k_{-1} + k_2) C, \quad (5)$$

$$S(0) = S_0, \quad C(0) = 0.$$

Na análise da Hipótese de Estado Quase Estacionário, vimos que a concentração do substrato não se modifica apreciavelmente durante o período pré-estacionário. Assim, se considerarmos o período posterior à fase transiente e anterior a fase final da

reação, a concentração inicial S_0 será uma boa estimativa para S . Durante este período o complexo permanecerá "aproximadamente constante", e então escolhemos E_0 como uma escala para C . Entretanto, a escolha da escala de tempo não é trivial. A rápida mudança inicial na concentração do complexo e o decaimento lento do substrato indicam a presença de duas escalas de tempo durante a reação. Como estamos considerando um intervalo posterior ao transiente rápido, determinaremos primeiro a escala de tempo lenta (ou exterior) $\bar{t}$.

Então, introduzindo as concentrações adimensionais do substrato e complexo e o tempo adimensional por

$$s = \frac{S}{S_0}, \quad c = \frac{C}{E_0}, \quad t = \frac{T}{\bar{t}} \quad (6)$$

e substituindo na primeira equação em (5) obtemos

$$\frac{S_0}{\bar{t}} \frac{ds}{dt} = -k_1 E_0 S_0 s (1 - c) + k_{-1} E_0 c \quad (7)$$

Para determinar $\bar{t}$ como uma combinação de parâmetros do problema efetuamos um balanceamento entre os termos da equação (7). O termo $k_{-1} E_0 c$ dá a taxa de aumento na concentração de substrato pela decomposição espontânea do complexo. Em geral esta decomposição do complexo sem "reagir" é relativamente pequena e pouco contribui na taxa de consumo do substrato. Portanto, vamos supor que haja um balanceamento aproximado entre os termos $\frac{S_0}{\bar{t}} \frac{ds}{dt}$ e $-k_1 E_0 S_0 s (1 - c)$. Isto exige que a escala de tempo seja

$$\bar{t} = \frac{1}{k_1 E_0} \quad (8)$$

Substituindo (6) , com $\bar{t}$ dado por (8), nas equações (5), vemos que as equações adimensionais são

$$\dot{s} = -s + (s + \alpha - \lambda)c \quad (9)$$

$$\dot{c} = s - (s + \alpha)c,$$

onde $\varepsilon_0 = \frac{E_0}{S_0}$, $\alpha = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1 S_c}$, $\lambda = \frac{k_2}{k_1 S_0}$ são parâmetros.

As condições iniciais correspondentes são

$$s(0) = 1, \quad c(0) = 0.$$

O fato de que a Hipótese de Estado Quase Estacionário pode ser aplicada quando $E_0 \ll S_0$ foi indicado por Briggs-Haldane em 1925. Heineken et al. (1967) usaram então métodos de perturbação singular em relação ao pequeno parâmetro $\varepsilon_0 = E_0 / S_0$ para obter uma aproximação analítica da solução.

2.3 Adimensionalização de Segel

Trabalhos recentes de Segel [39] e Segel-Slemrod [40] propõem uma nova adimensionalização que produz um parâmetro de perturbação modificado. A chave está na correta determinação das escalas de tempo.

Escolha das escalas de tempo

Estimaremos primeiro a escala rápida de tempo t_c do período estacionário (ou tempo de variação rápida na concentração inicial do complexo). Durante este período a concentração do substrato praticamente não se modifica, de modo que podemos substituir S por S_0 na segunda equação em (5):

$$\frac{dC}{dT} = k_1 E_o S_o + (k_{-1} + k_2 - k_1 S_o) C \quad (10)$$

Uma expressão para C é encontrada resolvendo (10),

$$C(T) = \bar{C} [1 - \exp(-kT)] \quad (11)$$

$$\text{onde } \bar{C} = \frac{E_o S_o}{K_M + S_o}, \quad k = k_1(S_o + K_M). \quad (12)$$

É razoável supor que a escala de tempo seja escolhida de acordo com o tempo necessário para que a função $C(T)$ apresente uma variação significativa. O gráfico da Figura 2.1 indica que a função $C(T)$ começa na origem ($C(0) = 0$) e aproxima-se cada vez mais da assintota $\bar{C}$. Portanto, a escala de tempo é dada por k^{-1} , ou seja, o tempo necessário para a função e^{-kT} diminuir para aproximadamente um terço do seu valor anterior.

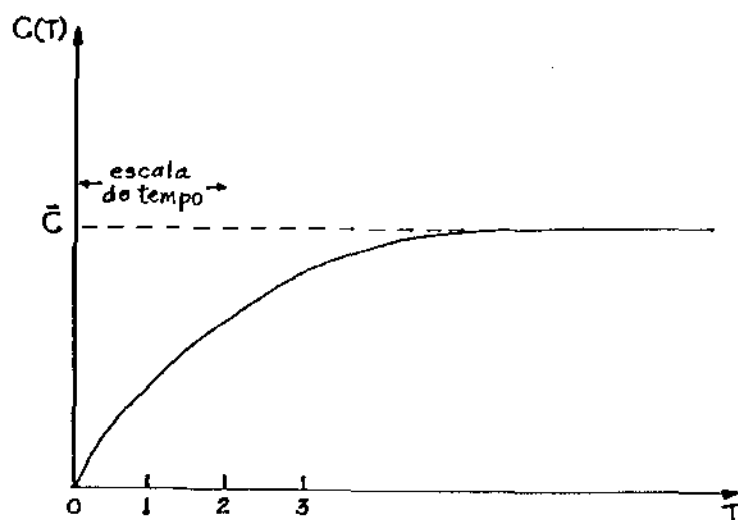


Figura 2.1

Observamos que a definição de escala não é numericamente precisa, isto é, se escolhermos uma escala de tempo k^{-1} ou $3k^{-1}$, o resultado será o mesmo no presente caso: $C(T)$ modifica-se significativamente em um tempo da ordem de $1/k$.

Utilizaremos para determinar a escala de tempo lento t_0 , o tempo necessário para uma função variar de seu máximo até seu mínimo valor em uma taxa máxima, conforme Segel [38] p.56. [Ver Figura 2.2] Assim,

$$t_0 = \frac{S_{\max} - S_{\min}}{\left| \frac{dS}{dT} \right|_{\max}}$$

Para o período posterior ao transiente inicial temos

$$\left| \frac{dS}{dT} \right|_{\max} = \frac{k_2 E_0 S_0}{K_M + S_0}$$

Portanto,

$$t_0 = \frac{K_M + S_0}{k_2 E_0}$$

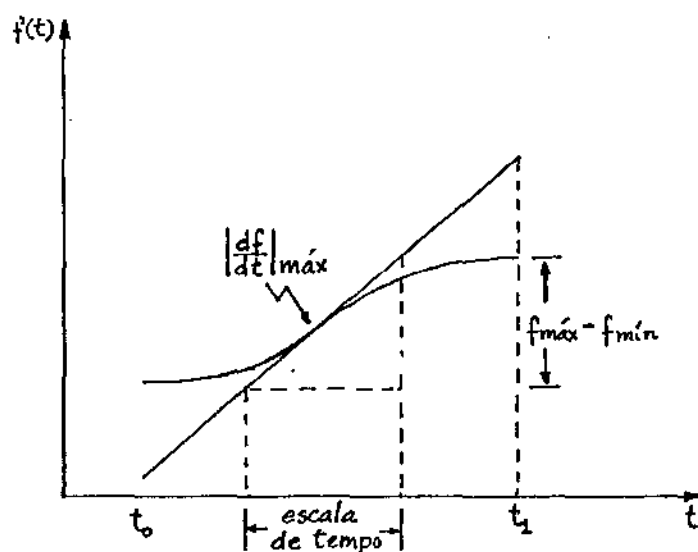


Figura 2.2

Determinação das equações adimensionais

No estado pré-estacionário temos que $S \approx S_0$, isto dá uma escala para S e também indica que a concentração do complexo será bem avaliada por $\bar{C}$ (máximo valor que o complexo pode alcançar). Introduzimos então as variáveis adimensionais

$$s = \frac{S}{S_0}, \quad c = \frac{C}{\bar{C}}, \quad \tau = \frac{T}{t_c}.$$

As equações diferenciais para s e c tomam a forma

$$\frac{ds}{d\tau} = \epsilon \left[-s + \frac{\sigma}{\sigma + 1} cs + \frac{K(K+1)^{-1}}{\sigma + 1} c \right]$$

$$\frac{dc}{d\tau} = s - \frac{\sigma}{\sigma + 1} cs - \frac{1}{\sigma + 1} c \quad (13)$$

$$s(0) = 1, \quad c(0) = 0,$$

$$\text{onde } \epsilon = \frac{E_0}{K_M + S_0}, \quad \sigma = \frac{S_0}{K_M}, \quad K = \frac{k_{-1}}{k_2}.$$

Na região exterior as escalas para o substrato e para o complexo permanecem válidas mas a escala de tempo correta é t_s . Definimos um novo tempo adimensional por $t = \frac{T}{t_s}$. Então, escrevendo (5) em termos desta variável, encontramos

$$\frac{ds}{dt} = (K + 1) \left[-(\sigma + 1)s + \sigma cs + K(K + 1)^{-1} c \right], \quad (14)$$

$$\varepsilon \frac{dc}{dt} = (K + 1) \left[(\sigma + 1)s - \sigma cs - c \right].$$

Este é o sistema a ser analisado por métodos de perturbação singular no capítulo 4.

2.4 Critérios para a validade da Hipótese de Estado Quase Estacionário

Um critério para a validade da Hipótese de Estado Quase Estacionário é que o estado pré-estacionário seja realmente breve comparado com o tempo para que o substrato decaia apreciavelmente. Isto é,

$$t_c \ll t_s \quad \text{ou,}$$

$$\frac{E_o}{S_o + K_M} \ll \left(1 + \frac{k_{-1}}{k_2} \right) \left(1 + \frac{S_o}{K_M} \right) \quad (15)$$

Um segundo critério diz respeito à condição "inicial" $S(0) = S_o$. Para que esta condição seja válida, a variação relativa do substrato $\left| \frac{\Delta S}{S_o} \right|$ na fase transiente deve ser desprezível. Uma estimativa para ΔS é dada pelo produto entre a taxa máxima inicial de consumo do substrato e o tempo de duração do estado pré-estacionário t_c . Assim temos,

$$\left| \frac{\Delta S}{S_0} \right| \approx \frac{\left| \frac{dS}{dt} \right|_{\max} \cdot t_c}{S_0},$$

onde $\left| \frac{dS}{dt} \right|_{\max} = k_1 E_0 S_0$. Isto fornece

$$\left| \frac{\Delta S}{S_0} \right| \approx \frac{E_0}{S_0 + K_M}$$

A exigência que $\left| \frac{\Delta S}{S_0} \right|$ seja pequena comparada com a unidade é dada por

$$\varepsilon \ll 1, \quad \text{onde} \quad \varepsilon = \frac{E_0}{S_0 + K_M} \quad (16)$$

Se a condição (16) é válida então (15) também será. Portanto, podemos considerar $\varepsilon \ll 1$ como um critério simples para a validade da Hipótese de Estado Quase Estacionário.

O fato da aproximação do estado quase estacionário ser válida para $\varepsilon_0 = E_0/S_0$ foi confirmado por Heiniken et al. em 1967. Este "novo" parâmetro ε dado por Segel permite uma aplicação mais geral de tal hipótese, pois $\varepsilon \ll \varepsilon_0$ e há casos, "in vivo" por exemplo, em que $\varepsilon_0 \sim 1$ enquanto $\varepsilon \ll 1$. Seshadri e Fritzsche [42] estudaram a situação mais geral em que a natureza reversível da formação do produto é levada em conta, utilizando K_M como escala para a concentração de enzima. Isto produz E_0/K_M como pequeno parâmetro, o qual é certamente um caso particular de ε .

CAPITULO 3

Perturbação Singular: Métodos Assintóticos

3.1 Introdução

Neste capítulo apresentaremos os métodos de aproximação analítica a serem utilizados no tratamento do problema de cinética enzimática introduzido no capítulo anterior. Tais métodos, conhecidos como métodos de perturbação, têm por objetivo a obtenção de expressões que descrevam o comportamento qualitativo analítico da solução.

Em contraste com as soluções numéricas, que são obtidas para valores fixos dos parâmetros, os métodos de perturbação estabelecem a dependência da solução em relação a um parâmetro dado, isto é, estudam a solução de uma determinada classe de problemas. Além disso, podem ser empregados efetivamente no cálculo aproximado de soluções. Observamos que os métodos numéricos e analíticos não são excludentes, pelo contrário, eles se complementam. Assim como os métodos assintóticos são importantes para o tratamento numérico de muitos problemas, por outro lado, certas etapas dos métodos assintóticos podem necessitar de solução numérica. Miranker [27] analisa a conexão entre equações diferenciais "stiff" e problemas de perturbação singular, explorando as técnicas da Teoria de Perturbação na construção de métodos numéricos apropriados a sistemas "stiff". Um estudo comparativo entre métodos assintóticos e numéricos pode ser encontrado em Aiken [1]. As vezes, em um mesmo problema, é conveniente utilizar métodos numéricos em uma determinada região do domínio da variável independente, enquanto que em outra, uma aproximação assintótica é mais indicada. O diálogo entre um analista numérico e um assintótico descrito no primeiro capítulo do livro de De Bruijn [11] ilustra bem esta situação.

A idéia geral da Teoria de Perturbação é decompor um problema "difícil" em uma sequência infinita de problemas mais "fáceis", como, por exemplo, um problema não linear em uma sequência de problemas lineares ou um problema linear de coeficientes variáveis em problemas lineares de coeficientes constantes. Esta teoria é frequentemente utilizada na primeira ou segunda aproximação que já determinam as características principais da solução; os termos restantes fornecem apenas pequenas correções.

Em particular, estamos interessados aqui nos casos onde um pequeno parâmetro está envolvido, ou seja, em determinar o comportamento da solução quando algumas condições do problema são levemente alteradas. Algumas vezes é de fato conveniente introduzir um pequeno parâmetro artificial em um problema transformando-o em um problema de perturbação. Por exemplo, o problema de valor inicial

$$\ddot{x} = f(t) x, \quad x(0) = 1, \quad \dot{x}(0) = 1, \quad (1)$$

com $f(t)$ contínua, não possui uma solução exata exceto para escolhas muito particulares de $f(t)$. No entanto, podemos introduzir um ε de tal forma que o problema não perturbado ($\varepsilon = 0$) tenha solução:

$$\ddot{x} = \varepsilon f(t) x, \quad x(0) = 1, \quad \dot{x}(0) = 1. \quad (2)$$

Assumindo uma expansão em série de ε , $x(t) = \sum_{n=0}^{\infty} a_n(t) \varepsilon^n$, encontramos uma solução aproximada do problema (2). Finalmente, fazendo $\varepsilon = 1$, conseguimos uma solução para o problema original.

No estudo de um modelo matemático a determinação dos parâmetros intrinsecamente pequenos só é possível com a adimensionalização das equações diferenciais, o que pode ser feito em geral de várias formas, conforme discutido no capítulo anterior.

3.2 Aproximações Assintóticas

Durante os séculos XVIII e XIX alguns matemáticos utilizaram as séries divergentes sem muitas preocupações com a natureza da divergência porque frequentemente eram apropriadas para avaliar os valores das funções com o uso de poucos termos. Mencionamos rapidamente os trabalhos de Laplace em sua "Théorie Analytique des Probabilités" (1812) sobre a aproximação das funções erro e fatorial, as estimativas de integrais realizadas por Cauchy e Poisson, e o uso de séries divergentes na solução de equações diferenciais por Liouville e Green, etc. Porém o reconhecimento da natureza das séries divergentes e a base de uma teoria formal dessas séries são devidos a H. Poincaré. Em seu trabalho de 1886 sobre equações diferenciais ordinárias mostrou como as séries divergentes podem ser usadas na determinação de soluções aproximadas. Mais tarde, no seu trabalho sobre Mecânica Celeste ("Les Méthodes Nouvelles de la Mécanique Céleste" (1892-1899), 3 vol.) estabeleceu importantes técnicas para obtenção de soluções periódicas, que deram origem à Teoria de Perturbações Singulares. Maiores detalhes sobre história das séries divergentes e métodos assintóticos podem ser consultados em Kline [21] ou em Collette [9].

O desenvolvimento posterior desta teoria provém da Mecânica dos Fluidos, em particular, do estudo do fluxo sobre a superfície de um corpo. A dinâmica de fluidos (aerodinâmica e hidrodinâmica) desenvolveu-se em grande parte pelo estudo de fluidos ideais (não-viscosos) por meio das equações de Euler, uma vez que o ar e a água têm viscosidades muito pequenas. Entretanto, esta abordagem produz resultados paradoxais (D'Alembert) como a inexistência de resistência ao movimento de um corpo sólido imerso em um fluido. [Ver, por exemplo, Batchelor [5], p. 332]. Prandtl resolveu este problema verificando que o efeito da viscosidade é importante mas está concentrado em uma fina camada, chamada camada limite,

próxima à superfície do corpo.

Exterior à camada limite, o movimento de um fluido de pequena viscosidade pode ser bem descrito pelas equações de Euler. Esta descoberta motivou a pesquisa de como "pequenas causas podem produzir grandes efeitos", isto é, uma pequena viscosidade causando resistência apreciável.

Mais recentemente a preocupação tem sido a de determinar rigorosamente as hipóteses sob as quais os métodos assintóticos utilizados de maneira formal ou heurística podem ser empregados. Neste sentido destacamos principalmente os trabalhos da matemática russa Vasil'eva [48], [49].

Estas técnicas vem se constituindo em uma ferramenta muito útil nas mais diversas áreas da biomatemática: cinética química, epidemiologia, dinâmica de populações, [24], [30], além dos campos tradicionais da física matemática, teoria dos números, combinatória, teoria de funções analíticas, equações diferenciais parciais, etc.

Uma importante propriedade em qualquer método de aproximação é uma estimativa de erro. Os métodos de perturbação utilizam estimativas de ordem de grandeza.

Dizemos que uma função $f(x)$ é no máximo da ordem de $\phi(x)$ quando $x \rightarrow x_0$ se existe uma constante positiva M tal que $|f(x)| \leq M |\phi(x)|$ para todo x , numa vizinhança de x_0 . Escrevemos, $f(x) = O(\phi(x))$. De maneira análoga, dizemos que $f(x) = o(\phi(x))$ quando $x \rightarrow x_0$ (f é de ordem menor que ϕ), se, dado qualquer $\delta > 0$, $|f(x)| < \delta |\phi(x)|$ para todo x em uma vizinhança de x_0 . Em outras palavras, se $\phi(x)$ não se anula em uma vizinhança de x_0 , exceto possivelmente em x_0 , $f(x) = O(\phi(x))$ implica que $f(x)/\phi(x)$ é limitado para $x \rightarrow x_0$, enquanto que se $f(x) = o(\phi(x))$ então $f(x)/\phi(x)$ tende a zero quando $x \rightarrow x_0$.

A função $\phi(x)$ é chamada função escala ("gauge function") e serve como padrão de comparação para descrever o comportamento da função $f(x)$ quando $x \rightarrow x_0$.

Exemplos:

1. $x^\alpha = o(x^\beta)$ quando $x \rightarrow 0$ se $\alpha > \beta$;
2. $e^{-1/x} = o(x^k)$ quando $x \rightarrow 0_+$ para todo $k \geq 0$;
3. $\sin 2x = O(x)$ quando $x \rightarrow 0$;
4. $x^2 \log x + x^3$ é $O(x^2 \log x)$ quando $x \rightarrow 0$ e $O(x^3)$ quando $x \rightarrow \infty$;
5. $x \sin x = O(x)$ ($x \rightarrow \infty$);
6. $x^5 = o(x^2)$ ($x \rightarrow 0^+$);
7. $1 - \cos x = O(x^2) = o(x)$ ($x \rightarrow 0$).

É conveniente escolhermos as potências de x como funções escala pela sua simplicidade. Entretanto, este conjunto nem sempre é suficiente para descrever adequadamente o comportamento de uma função; por exemplo, a função $\log 1/x$ tende ao infinito para $x \rightarrow 0$ mais lentamente do que qualquer potência de x ou, também como no exemplo 2 acima. Em tais situações devemos substituir as potências de x por outras funções como exponenciais, logaritmos, suas composições e produtos, etc.

Muitas operações são mantidas pelas relações de ordem tais como adição, multiplicação e integração. Todavia, não é em geral possível a diferenciação de relações de ordem; por exemplo, a função $f(x) = x^3 \sin(1/x) = o(x^2)$ mas $f'(x) = 3x^2 \sin(1/x) - x \cos(1/x)$ não é $o(x)$.

Uma discussão mais completa sobre relações de ordem pode ser encontrada em Murray [29] ou em Lagerstrom [22].

Em geral, quando pensamos em uma série para representar uma função imaginamos que ela seja convergente. Em tal caso, se $f(x)$ é analítica em um ponto, ela possui uma expansão convergente em série de potências de x , a qual descreve o comportamento da função na vizinhança do ponto. Se $s_n = \sum_{k=0}^n a_k x^k$ representa a soma parcial da série de $f(x)$, temos que

$$|f(x) - s_n(x)| \rightarrow 0 \text{ quando } n \rightarrow \infty, x \text{ fixo.}$$

Assim, quando n cresce, $s_n(x)$ dá uma descrição cada vez mais precisa de $f(x)$.

Por outro lado, se $f(x)$ não for analítica no ponto considerado, ela não possui uma expansão em série de Taylor convergente. Veremos que, mesmo nesta situação, frequentemente é possível descrever o comportamento de $f(x)$ através das somas parciais $s_n(x)$ de um tipo diferente de aproximação denominado de expansão assintótica. Estas séries em geral não são convergentes mas, apesar disso, $|f(x) - s_n(x)| \rightarrow 0$ quando $x \rightarrow 0$ para n fixo. Aqui escolhemos $x_0 = 0$ para simplificar a notação, embora as idéias sejam válidas para qualquer x_0 .

É importante destacar a diferença entre os limites acima:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} s_n(x) = f(x) \text{ (x fixo) e } \lim_{x \rightarrow 0} (s_n(x) - f(x)) = 0 \text{ (n fixo).}$$

Enquanto no primeiro caso uma melhora na aproximação para $f(x)$ exige tomar um número crescente de termos da série ($n \rightarrow \infty$), no segundo uma aproximação depende do valor da variável ($x \rightarrow 0$, n fixo).

Embora a aproximação assintótica não produza uma convergência uniforme em uma região pré-fixada, ela pode ser muito importante do ponto de vista computacional em uma vizinhança do ponto $x_0 = 0$. Uma aproximação uniforme por série de Taylor depende do número de

termos e há casos onde precisamos considerar muitos termos para conseguir a aproximação desejada. Por exemplo, a função dada pela série

$$y(x) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{x^n}{(n!)^2}, \quad (3)$$

solução da equação diferencial $x \ddot{y} + \dot{y} - y = 0$, converge para todo x . Em princípio, portanto, $y(x)$ pode ser calculada em qualquer valor de x através da série. Porém a convergência é rápida somente para valores pequenos de x : para $x = 10$ são necessários somente 16 termos para calcular $y(x)$ com 10 dígitos significativos, enquanto para $x = 10000$ precisamos de 150 termos. A expansão de Taylor acima é feita em uma vizinhança do ponto $x = 0$ onde a função é analítica. No ponto $x = \infty$, $y(x)$ não é analítica e portanto não tem série de Taylor baseada em $x = \infty$; a aproximação de $y(x)$ para valores grandes de x pela série de Taylor com base em $x = 0$ é ineficaz. Neste caso é possível obter uma expansão assintótica para $y(x)$ com $x \rightarrow \infty$ que melhor a representa. [Ver Bender-Orszag [6], exemplo 1, p. 90. Outros exemplos também podem ser encontrados nesta referência.]

O seguinte exemplo clássico enfatiza a diferença entre séries convergentes e assintóticas. Uma aproximação analítica da função real definida por

$$E_1(x) = \int_x^{\infty} \frac{e^{-t}}{t} dt$$

é obtida através de aplicações repetidas da integração por partes. Assim, temos

$$E_1(x) = e^{-x} \sum_{n=1}^k (-1)^{n+1} \frac{(n-1)!}{x^n} + (-1)^k k! \int_x^{\infty} \frac{e^{-t}}{t^{k+1}} dt$$

O resto $r_n(x) = (-1)^n n! \int_x^\infty \frac{e^{-t}}{t^{n+1}} dt$ é limitado para $x \rightarrow \infty$ e n

fixo da seguinte forma:

$$|r_n(x)| \leq \frac{n!}{x^{n+1}} \int_x^\infty e^{-t} dt = \frac{n! e^{-x}}{x^{n+1}} \longrightarrow 0,$$

($x \rightarrow \infty$, n fixo).

O erro na aproximação de $E_1(x)$ pela soma parcial

$$s_n(x) = e^{-x} \sum_{n=1}^k (-1)^{n+1} \frac{(n-1)!}{x^n}$$

é da ordem do primeiro termo desprezado e, portanto, tende rapidamente para zero quando $x \rightarrow \infty$. Então, para x suficientemente grande e n fixo, $s_n(x)$ é uma boa aproximação para $E_1(x)$: a precisão desta aproximação melhora com $x \rightarrow \infty$. A série para a qual $s_n(x)$ é a soma parcial é divergente para qualquer x fixo, pois o n -ésimo termo tende ao infinito quando $n \rightarrow \infty$. Portanto, considerar um número maior de termos não significa simplesmente mais trabalho, pode ser de fato prejudicial. Isto é, para um valor de x fixo, o erro é decrescente a princípio pela adição dos termos de s_n ; existirá um $n = N$ a partir do qual os termos seguintes aumentarão o erro, com a conseqüente divergência da série. Uma maneira de determinar este N é comparar dois termos consecutivos da série. A razão entre o $(n+1)$ -ésimo e o n -ésimo termos é

$$\frac{n! e^{-x} x^{-(n+1)}}{(n-1)! e^{-x} x^{-n}} = \frac{n}{x},$$

e portanto tomando N como a parte inteira de x obtemos a soma parcial que melhor aproxima o valor de $E_1(x)$ para x fixo. Este fato é indicado na Figura 3.1.

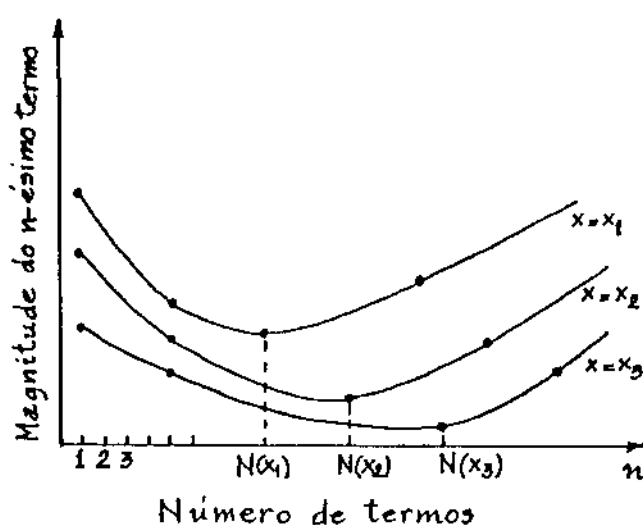


Figura 3.1

A utilidade de uma aproximação assintótica está no fato de que o erro $|f(x) - s_n(x)|$ tende rapidamente para zero quando $x \rightarrow x_0$, de modo que, na prática, poucos termos são calculados e o ponto de crescimento do erro não é alcançado.

Vamos introduzir agora algumas definições da Análise Assintótica.

Definição de sequência assintótica.

Uma sequência de funções escala $\{\phi_n(x)\}$, definidas em uma vizinhança (lateral ou completa) da origem, com $\phi_n(x) \rightarrow 0$, para

$x \rightarrow 0$, é dita uma seqüência assintótica se, para todo $n \geq 0$,

$$\phi_{n+1} = o(\phi_n) \quad \text{quando } x \rightarrow 0,$$

$$\text{isto é, } \lim_{x \rightarrow 0} \frac{\phi_{n+1}}{\phi_n} = 0.$$

A seqüência assintótica mais comumente usada é a seqüência de potências de x , $\phi_n(x) = x^n$, embora ela nem sempre seja conveniente para representar uma função. Potências fracionárias também podem ocorrer, como por exemplo, na expansão de raízes de equações algébricas com um pequeno parâmetro multiplicando o termo de maior grau (Lin-Segel [24], cap. 9), na teoria de Frobenius para equações diferenciais lineares ordinárias (Bender-Orszag, [6] cap. 3) ou em fluxos com número de Reynolds alto (Van Dyke, [46] p. 29). Outras seqüências assintóticas provenientes de problemas em mecânica dos fluidos tais como

$$\varepsilon \log \varepsilon, \varepsilon, \varepsilon^2 \log \varepsilon, \varepsilon^2, \dots \quad (\varepsilon \rightarrow 0);$$

$$(\log \varepsilon)^{-1}, (\log \varepsilon)^{-2}, (\log \varepsilon)^{-3}, \dots \quad (\varepsilon \rightarrow 0);$$

$$1, \varepsilon, \varepsilon^2, \varepsilon^3, \varepsilon^4 \log \varepsilon, \varepsilon^4, \dots \quad (\varepsilon \rightarrow 0)$$

estão relacionadas no livro de Van Dyke [46].

A definição de seqüência assintótica acima normaliza os limites $x \rightarrow 0$ e $\phi_n(x) \rightarrow 0$. Os outros casos em que $x \rightarrow x_0$, $x_0 \in [-\infty, \infty]$, e $\phi_n \rightarrow \infty$ podem ser facilmente enquadrados na definição.

Definição de Expansão Assintótica de Funções Reais

Dizemos que a série simbólica $\sum_{n=0}^{\infty} a_n \phi_n(x)$ é uma aproximação ou expansão assintótica da função $f(x)$, quando $x \rightarrow 0$, em relação à sequência assintótica $\{\phi_n(x)\}$ se, para $\forall N \geq 0$,

$$f(x) = \sum_{n=0}^N a_n \phi_n(x) + o(\phi_N(x)) \quad \text{quando } x \rightarrow 0. \quad (*) \quad (4)$$

Escrevemos,

$$f(x) \sim \sum_{n=0}^{\infty} a_n \phi_n(x) \quad (5)$$

Uma definição equivalente para uma expansão assintótica é

$$f(x) = \sum_{n=0}^{N-1} a_n \phi_n(x) + O(\phi_N(x)) \quad \text{quando } x \rightarrow 0,$$

para todo $N \geq 1$.

(*) Em alguns casos é necessário usar expansões assintóticas mais gerais. Por exemplo, podemos considerar uma sequência de funções $\{f_n\}$ para a expansão e outra de funções escalas. Neste caso, diz-se que a série $\sum_{n=0}^{\infty} f_n(x)$ é uma expansão assintótica generalizada de $f(x)$, quando $x \rightarrow 0$, com relação à sequência $\{\phi_n\}$, se para todo $n \geq 0$

$$f(x) = \sum_{n=0}^N f_n(x) + o(\phi_N(x)) \quad \text{quando } x \rightarrow 0.$$

Os coeficientes a_n da expansão são determinados de forma única pela aplicação sucessiva da definição (4). Assim,

$$\begin{aligned} a_0 &= \lim_{x \rightarrow 0} \frac{f(x)}{\phi_0(x)}, \\ a_1 &= \lim_{x \rightarrow 0} \frac{f(x) - a_0 \phi_0(x)}{\phi_1(x)}, \\ &\vdots \\ a_k &= \lim_{x \rightarrow 0} \frac{f(x) - \sum_{n=0}^{k-1} a_n \phi_n(x)}{\phi_k(x)} \end{aligned}$$

Observamos que (5) não implica de maneira alguma que a série $\sum_{n=0}^{\infty} a_n \phi_n(x)$ seja convergente; simplesmente afirma que

$$\lim_{x \rightarrow 0} \left| \frac{f(x) - \sum_{n=0}^N a_n \phi_n(x)}{\phi_N(x)} \right| = 0, \text{ para todo } N \text{ fixo,}$$

ou seja, o erro tende a zero mais rápido do que ϕ_N quando $x \rightarrow 0$, mas não necessariamente tende a zero para $N \rightarrow \infty$, x fixo. Uma expansão assintótica pode ser convergente mas, como já mencionamos, o fato dela ser divergente é as vezes mais útil na prática. Isto ocorre porque, em uma aproximação assintótica, poucos termos devem ser suficientes para dar uma aproximação desejada da função. O primeiro termo não nulo em uma expansão, denominado termo dominante, freqüentemente é suficiente para a aproximação desejada. Vários modelos matemáticos em Física e

Biologia são essencialmente o primeiro termo de uma expansão assintótica. [As equações de Euler e a aproximação de Michaelis-Menten são o primeiro termo de uma expansão exterior de modelos mais completos.]

Se $a_0 \neq 0$, então $a_0 \phi_0(x)$ é o termo dominante e escrevemos com frequência $f(x) \sim a_0 \phi_0(x)$.

Mostraremos agora que a série de Taylor de uma função $f(x)$ é também assintótica para $f(x)$ quando $x \rightarrow 0$: $f(x) \sim \sum_{n=0}^{\infty} a_n \phi_n$. Sabemos que, se $f(x)$ é analítica em $x = 0$, podemos escrever

$$f(x) = \sum_{n=0}^{\infty} a_n x^n \quad \text{para } |x| < R, \quad (6)$$

onde R é o raio de convergência da série.

A expressão (6) pode ser escrita da seguinte forma

$$f(x) = \sum_{n=0}^N a_n x^n + \frac{f^{(N+1)}(\xi)}{(N+1)!} x^{N+1}; \text{ onde } 0 \leq \xi \leq x$$

e

$$r_{N+1} = \frac{f^{(N+1)}(\xi)}{(N+1)!} x^{N+1} \text{ é o resto de Lagrange.}$$

Então, temos que

$$\frac{r_{N+1}}{x^N} \longrightarrow 0 \quad \text{quando } x \rightarrow 0 \text{ e, portanto,}$$

$$r_{N+1} = o(x^N).$$

O conceito de convergência uniforme é caracterizado intrinsecamente pelos coeficientes da expansão, isto é, sabe-se pelo critério de Cauchy que uma série converge sem se conhecer a função para a qual ela converge. Por outro lado, a idéia de aproximação assintótica é uma propriedade relativa, pois exige comparação entre os coeficientes da expansão e a função $f(x)$ para a qual a série é assintótica.

Alguns exemplos de expansões assintóticas são:

$$1. \sin 2x \sim 2x - \frac{4}{3} x^3 + \frac{4}{15} x^5 + \dots$$

$$2. \int_0^{\infty} \frac{e^{-t} dt}{1 + \varepsilon t} \sim 1 - \varepsilon + 2\varepsilon^2 - 6\varepsilon^3 + \dots = \sum_{n=0}^{\infty} (-1)^n n! \varepsilon^n$$

$$3. \log n! \sim (n + 1/2) \log n - n + \log \sqrt{2\pi} + \dots$$

Algumas propriedades das séries assintóticas

1. Dada uma sequência assintótica $\phi_n(x)$, existe uma única série assintótica para cada função, isto é, se a função $f(x)$ pode ser expandida como $f(x) \sim \sum_{n=0}^{\infty} a_n \phi_n(x)$, então a sequência dos coeficientes é única, conforme a definição (4) acima. Por exemplo,

$$\sin 2x \sim 2x - \frac{4}{3} x^3 + \frac{4}{15} x^5 + \dots$$

$$\sim 2 \tan x - 2 \tan^3 x + 2 \tan^5 x + \dots$$

$$\sim 2 \log(1 + x) + \log(1 + x^2) - 2 \log(1 + x^3) + \dots$$

($x \rightarrow 0$)

As expressões acima são expansões assintóticas diferentes

para a mesma função porém, baseadas em seqüências assintóticas distintas.

2. Duas funções diferentes $f(x)$, $g(x)$ podem ter a mesma representação assintótica em relação a uma dada seqüência assintótica $\phi_n(x)$. Por exemplo,

$$\left. \begin{array}{l} \frac{1}{1+\varepsilon} \\ \frac{1+e^{-1/\varepsilon}}{1+\varepsilon} \end{array} \right\} \sim 1 - \varepsilon + \varepsilon^2 - \dots = \sum_{n=0}^{\infty} (-1)^n \varepsilon^n, \quad (\varepsilon \rightarrow 0)$$

Estas duas funções têm expansões idênticas em relação a mesma seqüência assintótica $\{\varepsilon^n\}$. De certa forma podemos dizer que a diferença entre elas é tão pequena que não pode ser "medida" com as funções escalas ε^n , pois $e^{-1/\varepsilon} = o(\varepsilon^k)$ para todo k . Dizemos que $e^{-1/\varepsilon}$ é transcendentalmente pequena comparada com a seqüência de potências de ε .

3. Várias operações são mantidas para expansões assintóticas. Por exemplo, se

$$f(x) \sim \sum a_n \phi_n \quad \text{e} \quad g(x) \sim \sum b_n \phi_n,$$

então

$$\alpha f(x) + \beta g(x) \sim \sum (\alpha a_n + \beta b_n) \phi_n,$$

α e β constantes reais.

A multiplicação não é válida em geral. No caso de séries de potências a multiplicação termo a termo pode ser efetuada. Da

mesma forma, a integração e a diferenciação não são possíveis em geral. Contudo, uma série de potências assintótica $f(x) \sim \sum a_n x^n$ ($x \rightarrow 0$) pode ser integrada termo a termo se $f(x)$ for integrável em uma vizinhança de $x = 0$ e o resultado será uma série de potências assintótica. Uma consequência imediata da integração de séries de potências é a seguinte: se $f'(x)$ tiver uma expansão em série de potências, então

$$f'(x) \sim \sum n a_n x^{n-1}, \quad x \rightarrow 0.$$

Uma discussão sobre as propriedades de expansões assintóticas em séries de potências encontra-se em Bender-Orszag [6].

Definição de expansão assintótica em espaços normados

Seja $u: (0, \delta) \subset \mathbb{R} \longrightarrow E$, onde E é um espaço vetorial com norma $\| \cdot \|$.

Dizemos que a série $\sum_{n=0}^{\infty} u_n \varepsilon^n$ é uma expansão assintótica da função $u(\varepsilon)$ na norma $\| \cdot \|$, quando $\varepsilon \rightarrow 0^+$ e com relação a sequência assintótica $\{\varepsilon^n\}$ se

$$\left\| u(\varepsilon) - \sum_{n=0}^N u_n \varepsilon^n \right\| = O(\varepsilon^N), \quad \forall N.$$

Utilizaremos especialmente espaços de funções contínuas com a norma uniforme; $E = C^0([0,1] \rightarrow \mathbb{R}^n, \| \cdot \|_{\infty})$. Neste caso dizemos que $u(\varepsilon) = U(t, \varepsilon)$ tem representação assintótica uniforme dada pela série

$$U(t, \varepsilon) \sim \sum_{n=0}^{\infty} u_n(t) \varepsilon^n.$$

3.3 Perturbações regular e singular

Os métodos de perturbação regular são comumente utilizados na resolução de problemas onde um pequeno parâmetro ε está envolvido. O comportamento global da solução pode então ser estudado de maneira local na vizinhança de $\varepsilon = 0$. Para ilustrar estas idéias, consideremos o seguinte problema de valor inicial

$$\dot{x} = f(x, \varepsilon), \quad x(0, \varepsilon) = 0, \quad (1)$$

onde $0 < \varepsilon \ll 1$.

O teorema de existência, unicidade e dependência de parâmetros (ver, por exemplo, Bassanezi-Ferreira [4]) garante que, para condições apropriadas de $f(x, \varepsilon)$, a solução $x(t, \varepsilon)$ de (1) existe e é uma função continuamente diferenciável em t e ε , $t \in [0, T]$, $|\varepsilon| < \varepsilon_0$, para algum $T > 0$ e $\varepsilon_0 > 0$.

O problema (1) não possui uma solução explícita em geral, entretanto, o teorema nos dá a possibilidade de construir uma solução aproximada. Fazendo $\varepsilon = 0$, obtemos o problema "não perturbado"

$$\dot{x} = f(x, 0), \quad x(0, 0) = 0, \quad (2)$$

cujas solução será denotada por $\bar{x}(t)$.

Se $f(x, \varepsilon)$ tiver $(n+1)$ derivadas contínuas em relação a x e ε , então podemos aproximar $x(t, \varepsilon)$ pela expansão de Taylor até ordem n com relação a ε :

$$x(t, \varepsilon) = x_0(t) + x_1(t) \varepsilon + \dots + x_n(t) \varepsilon^n + o(\varepsilon^n), \quad (3)$$

onde a aproximação é uniforme em $[0, T]$.

Substituindo (3) em (1), expandindo também $f(x, \varepsilon)$ em uma série de potências de ε e x , e igualando os termos de mesma

potência, obtemos

$$\frac{dx_0}{dt} = f(x_0, 0), \quad x_0(0) = 0 \quad (4)$$

$$\frac{dx_1}{dt} = \frac{\partial f}{\partial x}(x_0, 0) x_1 + \frac{\partial f}{\partial \varepsilon}(x_0, 0), \quad x_1(0) = 0 \quad (5)$$

$$\vdots$$

$$\frac{dx_n}{dt} = \frac{\partial f}{\partial x}(x_0, 0) x_n + \left[\begin{array}{c} \text{funções} \\ \text{recursivamente} \\ \text{conhecidas} \end{array} \right], \quad x_n(0) = 0 \quad (6)$$

Resolvendo estes problemas sucessivamente, determinamos os coeficientes da série em (3). O problema (4) para $x_0(t)$ coincide com o problema (2) e portanto, pela unicidade, temos $x_0(t) = \bar{x}(t)$, isto é, a solução do problema não perturbado é igual ao primeiro termo da série para a solução aproximada $x(t, \varepsilon)$. Assim, a existência da solução do problema não perturbado ($\varepsilon = 0$), denominada aproximação de ordem zero, assegura que os termos de ordem superior possam ser também determinados, uma vez que são problemas de Cauchy para equações lineares não singulares. Este método de aproximação é chamado método de perturbação regular. Uma característica do método é seu caráter recursivo, uma vez que $x_n(t)$ pode ser calculado em termos de $x_0(t)$, ..., $x_{n-1}(t)$. Além disso, os coeficientes $x_n(t)$ ($n \geq 1$) da série satisfazem equações lineares que diferem apenas no termo não homogêneo, ou seja, são essencialmente a mesma equação linear. No caso em que $f \in C^\infty$ o teorema de Poincaré-Lyapunov implica em que $\sum_{n=0}^{\infty} x_n(t) \varepsilon^n$ é uma aproximação uniformemente assintótica para $x(t, \varepsilon)$, pois para qualquer N fixo

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \left| \frac{x(t, \varepsilon) - \sum_{n=0}^N x_n(t) \varepsilon^n}{\varepsilon^N} \right| = 0,$$

onde o limite é uniforme em $t \in [0, T]$.

Ou, na notação da análise assintótica

$$x(t, \varepsilon) = \sum_{n=0}^N x_n(t) \varepsilon^n + o(\varepsilon^N) \quad \text{uniformemente em}$$

$t \in [0, T]$, N qualquer.

Vamos apresentar estes resultados na forma de um teorema.

Teorema de Perturbação Regular

Seja $f: U \times [0, \varepsilon_1) \longrightarrow \mathbb{R}^n$ infinitamente diferenciável, $U \subset \mathbb{R}^n$, $0 \in U$, e suponhamos que o problema

$$\dot{x}_0 = f(x_0, 0)$$

$$x_0(0) = 0$$

tenha solução em $[0, T]$. Então, existe $0 < \varepsilon_0 < \varepsilon_1$ suficientemente pequeno tal que o problema

$$\dot{x} = f(x, \varepsilon)$$

$$x(0) = 0$$

tem solução em $[0, T]$ para $0 \leq \varepsilon \leq \varepsilon_0$ e

$x : [0, T] \times [0, \varepsilon_0] \longrightarrow \mathbb{R}^n$ é infinitamente diferenciável.

Além disto,

$$x(t, \varepsilon) = \sum_{n=0}^N x_n(t) \varepsilon^n + O(\varepsilon^{N+1}), \quad \forall N$$

uniformemente em $[0, T]$.

A demonstração deste teorema pode ser encontrada em Bassanezi-Ferreira [4] e uma generalização em O'Malley [31].

Um problema deste tipo, onde a solução para ε pequeno não nulo aproxima uniformemente a solução não perturbada quando $\varepsilon \rightarrow 0$, é conhecido como problema de perturbação regular. Não é todavia este tipo de problema que nos interessará.

Muitas vezes encontramos casos onde o pequeno parâmetro ε está envolvido no problema de tal forma que a teoria de perturbação regular não pode ser aplicada. Em particular, estamos interessados em problemas onde o pequeno parâmetro aparece multiplicando a derivada de maior ordem. Por exemplo, consideremos a equação

$$\varepsilon \dot{x} = f(x, \varepsilon) \quad \text{ou} \quad \dot{x} = f(x, \varepsilon)/\varepsilon \quad (7)$$

com a condição inicial $x(0, \varepsilon) = x^0$.

Vemos que o lado direito de (7) não é, em geral, uma função contínua em ε quando $\varepsilon = 0$ e, portanto, o teorema de perturbação regular não pode ser aplicado. Dizemos que o lado direito de (7) depende de ε de maneira singular, conseqüentemente, perturbações deste tipo são conhecidas como perturbações singulares.

Em perturbação singular o problema não perturbado ($\varepsilon = 0$) é dito degenerado pois tem um caráter fundamentalmente diferente do

problema perturbado. Neste caso, quando a solução do problema degenerado existe então o limite não é uniforme em t para $\varepsilon \rightarrow 0$.

3.4 Exemplos

Analisaremos agora, alguns exemplos simples para ilustrar as idéias principais dos métodos de perturbação singular apropriados no tratamento de equações diferenciais, onde um pequeno parâmetro multiplica a derivada de maior ordem.

Exemplo 1. Camada limite

Consideremos a seguinte equação diferencial

$$\varepsilon \dot{x} + x - a = 0; \quad a > 0 \text{ constante, } 0 < \varepsilon \ll 1, \quad (8)$$

com a condição inicial $x(0, \varepsilon) = x^0$.

Fazendo $\varepsilon = 0$, obtemos $\bar{x}_0(t) = a$, solução da equação degenerada. A solução explícita da equação (8) é

$$x(t, \varepsilon) = (x^0 - a) e^{-t/\varepsilon} + a.$$

Analisando esta solução, vemos que $x(t, \varepsilon)$ para $t > 0$ aproximará $\bar{x}_0(t)$ quando $\varepsilon \rightarrow 0^+$. No entanto, a passagem ao limite $x(t, \varepsilon) \rightarrow \bar{x}_0(t)$ é válida somente para $t > 0$, uma vez que, para $t = 0$, temos $x(0, \varepsilon) = x^0$, enquanto $\bar{x}_0(0) = a \neq x^0$ em geral. Isto é, existe uma vizinhança de $t = 0$, onde $\bar{x} \gg 1$, na qual a solução de (8) difere grandemente da solução do problema degenerado $\bar{x}_0(t) = a$. Esta região, conhecida como camada limite, depende de

ε , ou seja, sua extensão diminui quando $\varepsilon \rightarrow 0^+$ [Figura 3.2]. O termo $(x^0 - a)e^{-t/\varepsilon}$ funciona como correção da condição inicial perdida quando fazemos $\varepsilon = 0$ e a função $e^{-t/\varepsilon}$, chamada função camada limite é um elemento típico de soluções de problemas com estas características.

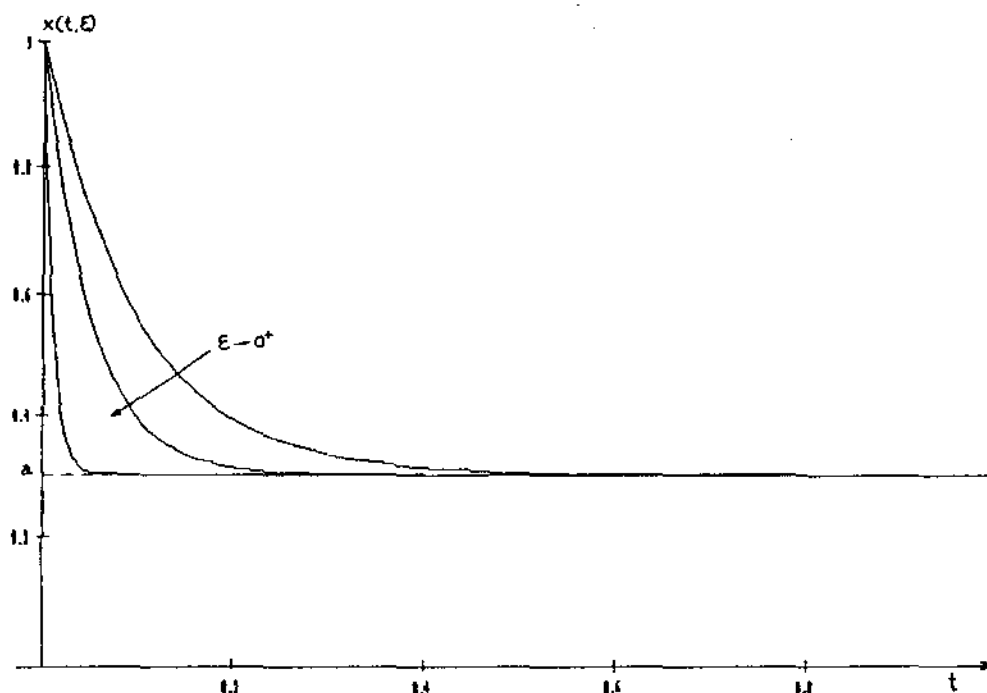


Figura 3.2

O gráfico da Figura 3.3 mostra que depois da camada limite a solução $x(t, \varepsilon)$ entra em uma vizinhança V_ε de $O(\varepsilon)$ da solução degenerada $\bar{x}_0(t) = a$, $t \in [0, T]$. Além disso, se $x(t_0, \varepsilon) \in V_\varepsilon$ então $x(t, \varepsilon) \in V_\varepsilon$, $\forall t \geq t_0$; isto significa que depois que a solução entra na vizinhança V_ε não sai mais.

Observamos que fora da camada limite inicial a convergência é uniforme, isto é,

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} x(t, \varepsilon) = \bar{x}_0(t) \text{ no } \varepsilon\text{-intervalo } [\varepsilon |\ln \varepsilon|, T].$$

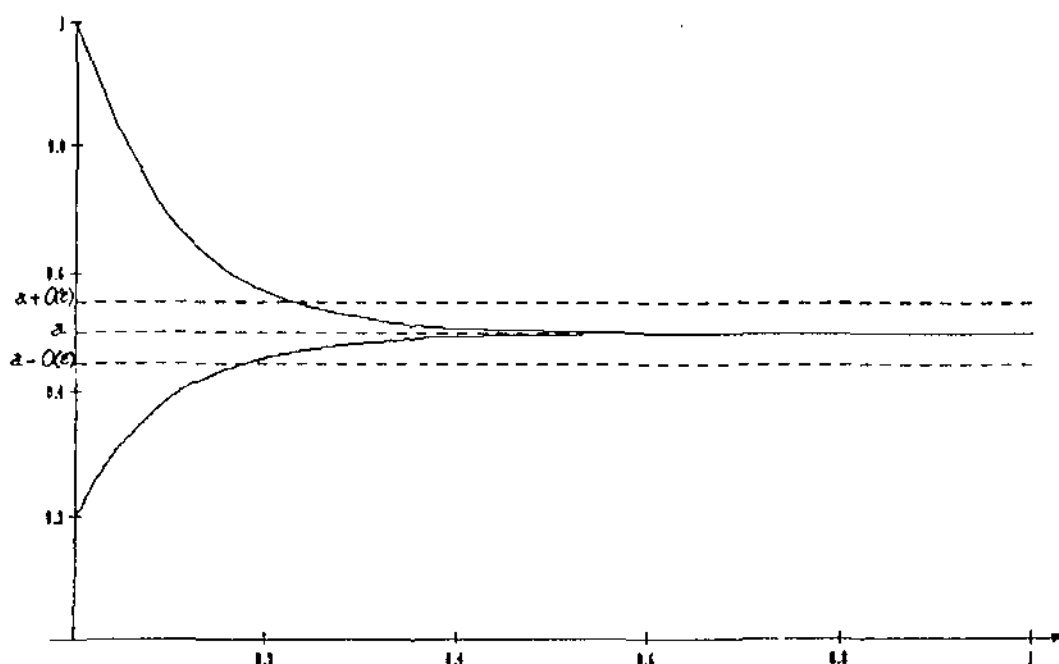


Figura 3.3

Exemplo 2. Método de superposição assintótico: "matching"

Apresentaremos neste exemplo os argumentos usuais que são utilizados na construção de aproximações uniformes de soluções de problemas com perturbação singular pelo método heurístico denominado "matching".

A equação (4) para o sistema massa-mola obtida no capítulo anterior

$$\varepsilon \ddot{x} + \dot{x} + x = 0, \quad 0 \leq t \leq 1, \quad (9)$$

onde $\varepsilon = mk/c^2$ ($0 < \varepsilon \ll 1$) com as condições iniciais

$$x(0) = 1, \quad \dot{x}(0) = 0 \quad (10)$$

pode ser escrita como um sistema de equações diferenciais ordinárias de primeira ordem,

$$\begin{aligned}\dot{x} &= v \\ \varepsilon \dot{v} &= -v - x\end{aligned}\tag{11}$$

($x(t, \varepsilon)$ e $v(t, \varepsilon)$ representam o deslocamento e a velocidade do oscilador harmônico, respectivamente.)

As condições iniciais nesta notação ficam

$$\begin{pmatrix} x(0) \\ v(0) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix}\tag{12}$$

Uma análise do plano de fase deste sistema permite uma melhor compreensão do fenômeno físico e introduz algumas idéias sobre os aspectos decorrentes da perturbação singular na segunda equação. Em primeiro lugar, observamos que o deslocamento $x(t, \varepsilon)$ decresce, a partir do seu valor inicial igual a 1, tendo como limite para $t \rightarrow \infty$ o repouso. O gráfico da Figura 3.4 nos mostra que, entre posições muito próximas no início do movimento [$x(t_1, \varepsilon) \approx x(t_2, \varepsilon) \approx x(0, \varepsilon)$], há uma variação muito rápida na velocidade. Neste breve período inicial, a aceleração $\dot{v}(t, \varepsilon) = \ddot{x}(t, \varepsilon)$ é grande, compensando o fator ε muito pequeno. Após atingir um valor mínimo, a velocidade aumenta de maneira aproximadamente proporcional ao decréscimo do deslocamento ou, na terminologia da análise assintótica, em um tempo $O(\varepsilon)$ a solução $(x(t, \varepsilon), v(t, \varepsilon))$ entra em uma vizinhança da solução degenerada $\bar{v}_0 = -\bar{x}_0$.

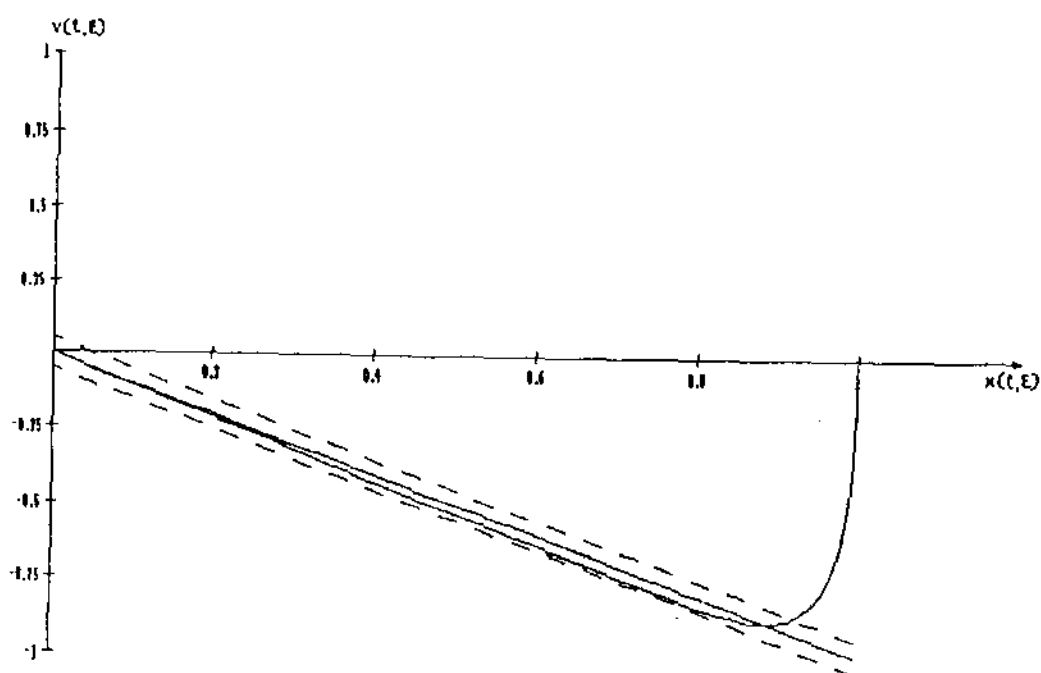


Figura 3.4

Neste problema a camada limite aparece na componente $v(t, \varepsilon)$ para t próximo de zero. Sendo, por hipótese $0 < \varepsilon \ll 1$, o termo $\varepsilon \dot{v}$ pode ser desprezado para valores de t fora da camada limite, produzindo o seguinte sistema degenerado:

$$\begin{aligned} \dot{\bar{x}}_0 &= \bar{v}_0 \\ 0 &= -\bar{v}_0 - \bar{x}_0 \quad \text{ou} \quad \bar{v}_0 = -\bar{x}_0 \end{aligned} \tag{13}$$

Portanto, este sistema está relacionado com uma aproximação exterior à camada limite.

Aproximação exterior

Com a finalidade de determinar uma aproximação exterior à camada limite, substituímos a segunda equação em (13) na primeira e obtemos

$$\dot{\bar{x}}_0 = -\bar{x}_0 \quad (14)$$

cujas solução é

$$\bar{x}_0(t) = K e^{-t} \quad (15)$$

As condições iniciais dadas em (12) não devem ser utilizadas pois estamos considerando uma região exterior à camada limite inicial. A constante K deverá ser determinada mais adiante.

A outra componente da solução exterior é

$$\bar{v}_0(t) = -K e^{-t} \quad (16)$$

Devemos obter agora a solução interior à camada limite.

Aproximação interior

A escala de tempo t de ordem unitária não é apropriada na camada limite, pois ali a solução varia muito rapidamente. A extensão da camada aproxima-se de zero quando $\varepsilon \rightarrow 0^+$. Então escolhemos uma escala $\delta(\varepsilon)$ de modo que $\delta \rightarrow 0^+$ para $\varepsilon \rightarrow 0^+$. Introduzindo a mudança de variável $\tau = t/\delta(\varepsilon)$ no sistema (11) e definindo $X(\tau, \varepsilon) = x(\delta\tau, \varepsilon)$, $V(\tau, \varepsilon) = v(\delta\tau, \varepsilon)$ temos

$$\delta^{-1} \frac{dX}{d\tau} = V \quad (17)$$

$$\frac{\varepsilon}{\delta} \frac{dV}{d\tau} = -V - X \quad (18)$$

Como a condição inicial $v(0) = 0$ não pode ser satisfeita (porque desprezamos $\varepsilon dv/dt$), devemos então manter este termo na vizinhança de $t = 0$. Com esta finalidade, tomamos $\delta(\varepsilon) = \varepsilon$, ou ainda,

$$\tau = t/\varepsilon \quad (*) \quad (19)$$

Desta forma, as equações exteriores ficam

$$\frac{dX}{d\tau} = \varepsilon V \quad (20)$$

$$\frac{dV}{d\tau} = -V - X \quad (21)$$

As soluções interiores devem satisfazer as condições iniciais do problema, a saber,

$$X(0, \varepsilon) = 1, \quad V(0, \varepsilon) = 0. \quad (22)$$

Fazendo $\varepsilon = 0$, em (20), determinamos as primeiras aproximações interiores

$$X(\tau, 0) = X_0(\tau) = 1, \quad V(\tau, 0) = V_0(\tau) = e^{-\tau} - 1. \quad (23)$$

(*) O efeito da transformação $\tau = t/\varepsilon$ é aumentar a vizinhança de $t = 0$, o que nos permite "observar esta região mais de perto" (para $0 < t \ll 1$ fixo, temos $\tau \gg 1$ quando $\varepsilon \rightarrow 0^+$).

Portanto, as soluções interiores estão completamente determinadas.

A presença de duas escalas de tempo de ordens diferentes é uma característica dos problemas de camada limite. O fato das duas escalas não serem usadas simultaneamente diferencia estes problemas dos chamados problemas seculares, nos quais as duas escalas são simultâneas [Ver, por exemplo, Lagerstrom [22], cap. 1, § 3.]

Superposição das soluções: "Matching"

Para completar as soluções exteriores devemos ajustar as soluções interiores em sua extremidade "mais afastada" com as soluções exteriores próximas à borda da camada limite. A idéia não é simplesmente "juntar" ("patching") a solução interior e a exterior na borda da camada limite e sim, ajustá-las em uma região intermediária. Isto é, para $\varepsilon \rightarrow 0^+$, esperamos que a solução (16) para $t \rightarrow 0^+$ seja igual à solução em (23) para $\tau \rightarrow \infty$. Assim, o ajuste para v é dado por

$$\lim_{\tau \rightarrow \infty} V_o(\tau) = \lim_{t \rightarrow 0} \bar{v}_o(t), \quad (24)$$

ou seja, $\bar{v}_o(0) = -1$ [por (17)]. Portanto, $K = 1$ em (15) e (16), o que completa as aproximações exteriores. O ajuste correspondente para x exige que

$$\lim_{\tau \rightarrow \infty} X_o(\tau) = \lim_{t \rightarrow 0} \bar{x}_o(t), \quad (25)$$

ou $\bar{x}_o(0) = 1$, de onde obtemos novamente $K = 1$. Isto confirma que o ajuste está correto pois tínhamos uma única constante de integração a determinar.

Uma primeira aproximação uniforme em $[0, 1]$ para a solução de (11) é obtida pela adição das aproximações interior e exterior e subtração da parte comum. No nosso exemplo, uma aproximação para $x(t, \varepsilon)$ é dada por

$$x(t, \varepsilon) = \bar{x}_0(t) + X_0(t/\varepsilon) - 1 \quad \text{ou} \quad x(t, \varepsilon) = \bar{x}_0(t) \quad (26)$$

Analogamente, para $v(t, \varepsilon)$ temos

$$\begin{aligned} v(t, \varepsilon) &= \bar{v}_0(t) + V_0(t/\varepsilon) - (-1) = -e^{-t} + e^{-t/\varepsilon} - 1 + 1 \\ &= -e^{-t} + e^{-t/\varepsilon}. \end{aligned} \quad (27)$$

No interior da camada limite, para $0 < \varepsilon \ll 1$ fixo, a aproximação uniforme é praticamente igual a solução interior (pois $-e^{-t} \approx -1$, para $t \approx 0$) enquanto, na região exterior, onde $e^{-t/\varepsilon} \approx 0$, a solução exterior $\bar{v}_0(t) = -e^{-t}$ é dominante. Em outras palavras, a solução uniformemente válida em $[0, 1]$ se reduz à aproximação obtida em cada região.

A solução do problema degenerado fornece uma boa aproximação para a solução $(x(t, \varepsilon), v(t, \varepsilon))$ de (11) quando $\varepsilon \rightarrow 0^+$. Na verdade, o limite

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} x(t, \varepsilon) = \bar{x}_0(t)$$

é uniforme em $0 \leq t \leq 1$. A Figura 3.5 ilustra este fato para alguns valores de ε .

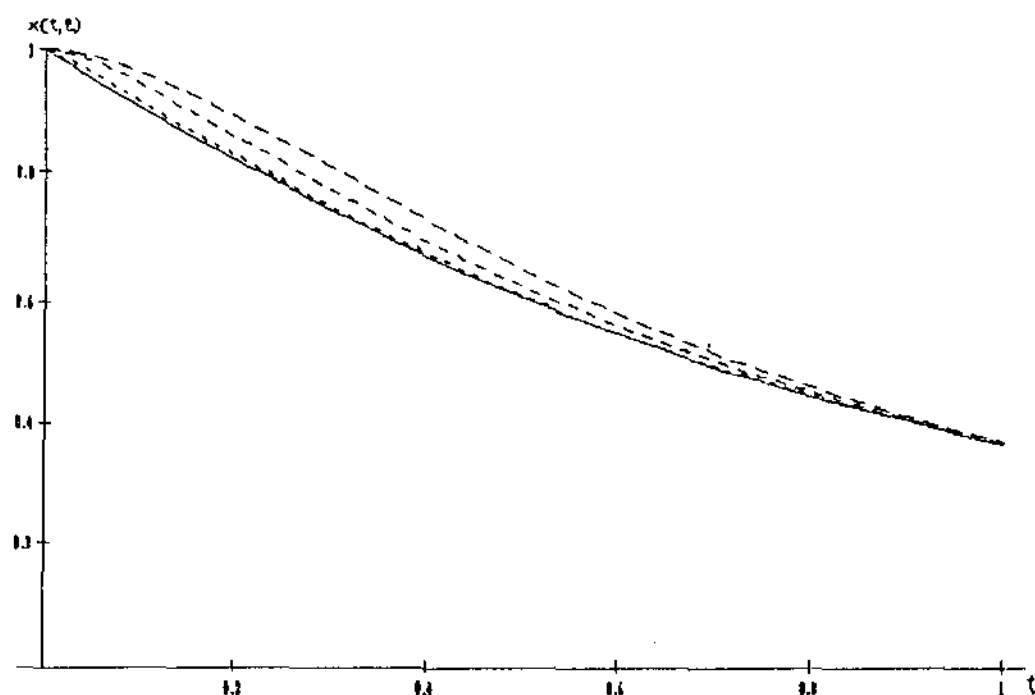


Figura 3.5

Conforme já mencionamos, a camada limite aparece na componente $v(t, \varepsilon)$ para a qual a convergência não é uniforme, ou seja, $\bar{v}_0(t) = -e^{-t}$ é uma boa aproximação de $v(t, \varepsilon)$ para valores de t "não muito próximos" de $t = 0$. Em uma vizinhança de $O(\varepsilon)$ de $t = 0$, a função $v(t, \varepsilon)$ varia rapidamente, a partir da condição inicial $v(0, \varepsilon) = 0$, para aproximar-se da solução limite $\bar{v}_0(t)$. No gráfico da Figura 3.6 representamos $v(t, \varepsilon)$ para três valores distintos de ε . É possível observar que a camada limite $O(\varepsilon)$ diminui para $\varepsilon \rightarrow 0^+$, isto permite afirmar que o limite

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} v(t, \varepsilon) = \bar{v}_0(t)$$

é uniforme em ε -intervalos da forma $[\varphi(\varepsilon), 1]$ com $\varphi(\varepsilon) \rightarrow 0$ com $\varepsilon \rightarrow 0^+$.

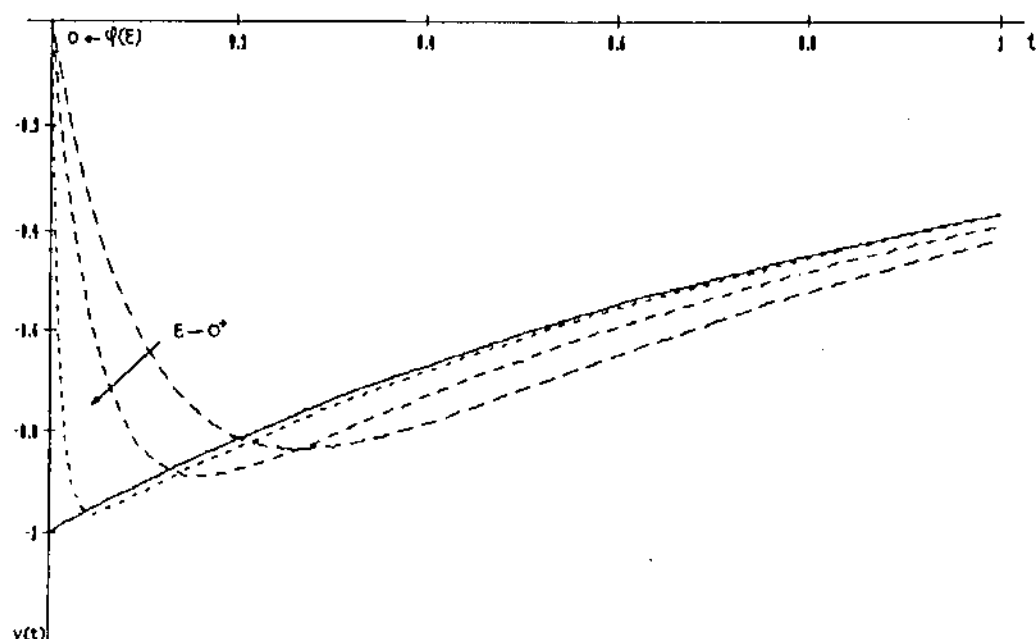


Figura 3.6

De acordo com os argumentos introduzidos no exemplo anterior, dizemos que a solução $v(t, \varepsilon)$, que começa em $v(0, \varepsilon) = 0$, é atraída para uma vizinhança V_ε da solução exterior $\bar{v}_0(t)$. Esta vizinhança de $O(\varepsilon)$ é dita invariante no sentido de que se $v(t_0, \varepsilon) \in V_\varepsilon$ então $v(t, \varepsilon) \in V_\varepsilon$ para todo $t \geq t_0$. O conceito de atratividade da vizinhança está relacionado à camada limite; isto é, para cada t fixo, existe $\varepsilon_0 > 0$ tal que se $\varepsilon < \varepsilon_0$, t estará fora da camada limite e, portanto,

$$v(t, \varepsilon) - \bar{v}_0 = O(\varepsilon) \longrightarrow 0 \quad \text{quando } \varepsilon \rightarrow 0.$$

[Figura 3.7].

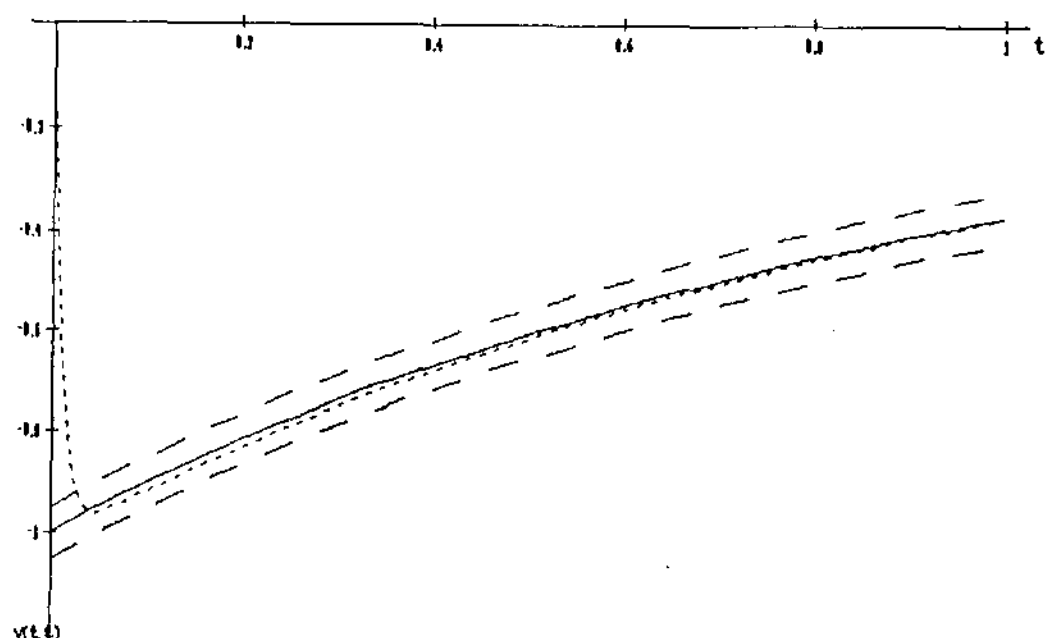


Figura 3.7

Exemplo 3. Superposição de soluções com sobreposição de intervalos.

Com base na solução explícita do exemplo abaixo, analisaremos o mecanismo de superposição de soluções interior e exterior quando há sobreposição dos intervalos de camada limite e exterior.

Em algumas situações é possível determinar uma região intermediária na qual as soluções interior e exterior são simultaneamente válidas. Neste caso, o "matching" consiste em uma superposição das duas aproximações nesta região da forma como será mostrada.

Para ilustrar este fato consideremos o seguinte problema de condição inicial

$$\begin{aligned}\varepsilon \dot{x} &= -x + t^2 + 1 \\ x(0) &= x^0\end{aligned}\tag{28}$$

cuja solução é

$$x(t, \varepsilon, x^0) = ((x^0 - 1) - 2\varepsilon^2) e^{-t/\varepsilon} - 2\varepsilon t + t^2 + 2\varepsilon^2 + 1 \tag{29}$$

A solução interior à camada limite, em termos da variável $\tau = t/\varepsilon$, é da forma

$$X(\tau, \varepsilon) = ((x^0 - 1) - 2\varepsilon^2) e^{-\tau} - 2\varepsilon^2 \tau + \varepsilon^2 \tau^2 + 2\varepsilon^2 + 1 \tag{30}$$

Como a equação para $X(\tau, \varepsilon)$ é uma perturbação regular temos que

$$X(\tau, \varepsilon) = X(\tau, 0) + \frac{\partial X}{\partial \varepsilon}(\tau, 0) \varepsilon + O(\varepsilon^2), \tag{31}$$

uniformemente para $0 \leq \tau \leq \tau_0$. Assim, a aproximação interior de ordem zero pode ser obtida diretamente de (30) como

$$X(\tau, 0) = X_0(\tau) = (x^0 - 1) e^{-\tau} + 1 \tag{32}$$

Agora vamos analisar o domínio de validade desta aproximação para um erro uniforme em $[0, T]$ de $O(\varepsilon)$. Escrevemos

$$\begin{aligned}x(t, \varepsilon) - X_0(t/\varepsilon) &= X(\tau, \varepsilon) - X_0(\tau) = \\ &= -2\varepsilon^2 e^{-\tau} - 2\varepsilon^2 \tau + \varepsilon^2 \tau^2 + 2\varepsilon^2\end{aligned}\tag{33}$$

Sendo $\tau = t/\varepsilon$ ($t \geq 0$, $\varepsilon > 0$) então $e^{-t/\varepsilon}$ é limitado e $2\varepsilon^2\tau = -2t\varepsilon$ é $O(\varepsilon)$ para $0 \leq t \leq T$. Assim, (33) pode ser reescrita como

$$X(t, \varepsilon) - X_0(\tau) = \varepsilon^2 \tau^2 + O(\varepsilon) \quad (34)$$

O termo $\varepsilon^2 \tau^2 = \varepsilon \varepsilon \tau^2$ é $O(\varepsilon)$ se $\varepsilon \tau^2$ for limitado, isto é, se $0 \leq \varepsilon \tau^2 \leq \tau_0$, ou ainda, $0 \leq t \leq O(\sqrt{\varepsilon})$. Portanto,

$$x(t, \varepsilon) - X_0(t/\varepsilon) = O(\varepsilon) \text{ em um intervalo } 0 \leq t \leq O(\sqrt{\varepsilon}).$$

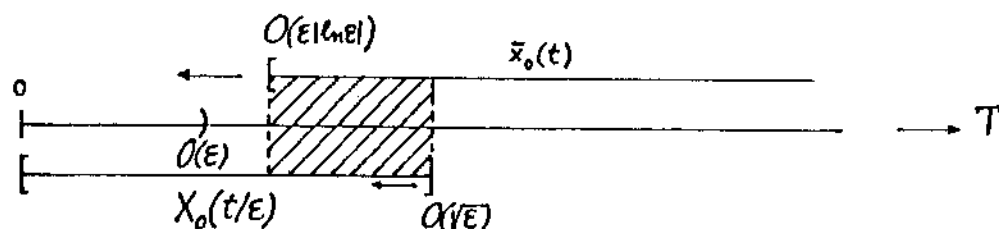
A solução degenerada, ou solução exterior de ordem zero, é dada por $\bar{x}_0(t) = t^2 + 1$. Com o objetivo de assegurar um erro uniforme de $O(\varepsilon)$ na aproximação de $x(t, \varepsilon)$ pela solução exterior $\bar{x}_0(t)$ escrevemos:

$$\begin{aligned} x(t, \varepsilon) - \bar{x}_0(t) &= (x^0 - 1) e^{-t/\varepsilon} - 2\varepsilon^2 e^{-t/\varepsilon} - 2\varepsilon t + 2\varepsilon^2 \\ &= (x^0 - 1) e^{-t/\varepsilon} + O(\varepsilon) \end{aligned} \quad (35)$$

Neste caso, a restrição para o intervalo aparece na função $e^{-t/\varepsilon}$, a qual é $O(\varepsilon)$ somente para $\varepsilon |\ln \varepsilon| \leq t$. Então, $x(t, \varepsilon) - \bar{x}_0(t) = O(\varepsilon)$ quando $\varepsilon |\ln \varepsilon| \leq t$, ou seja, $\varepsilon |\ln \varepsilon|$ é a menor ordem em ε para a extremidade esquerda do intervalo em t , para uma aproximação uniforme com erro $O(\varepsilon)$.

Como $\varepsilon |\ln \varepsilon| = o(\sqrt{\varepsilon})$ e $\varepsilon = o(\varepsilon |\ln \varepsilon|)$, os ε -intervalos onde são válidas as aproximações exterior e interior com erro $O(\varepsilon)$

podem ser representados pelo seguinte esquema:



Observamos a existência do intervalo $(O(\varepsilon|\ln \varepsilon|); O(\sqrt{\varepsilon}))$ no qual as duas aproximações são simultaneamente válidas. Neste intervalo a superposição das soluções pode ser efetivamente realizada. Determinamos a parte comum das aproximações através da condição de superposição

$$\lim_{\tau \rightarrow \infty} X_0(\tau) = \lim_{t \rightarrow 0} \bar{x}_0(t) \quad (36)$$

ou

$$\lim_{\tau \rightarrow \infty} (x^n - 1) e^{-\tau} + 1 = 1 = \lim_{t \rightarrow 0} t^2 + 1.$$

Portanto, uma solução uniforme em $[0, T]$ com erro de $O(\varepsilon)$ é dada por

$$\begin{aligned} x(t, \varepsilon) &= X_0(t/\varepsilon) + \bar{x}_0(t) - \text{parte comum} \\ &= X_0(t/\varepsilon) + \bar{x}_0(t) - 1. \end{aligned}$$

Analisemos a função $X_0(t/\varepsilon) + \bar{x}_0(t) - 1$ nos intervalos

$$1) \quad 0 \leq t \leq O(\sqrt{\varepsilon})$$

$\bar{x}_0(t) - 1 = t^2 = O(\varepsilon)$, em vista do limite (36) e,
 $x(t, \varepsilon) - X_0(t/\varepsilon) = O(\varepsilon)$ em vista da aproximação interior. Assim,

$$\begin{aligned} x(t, \varepsilon) &= [X_0(t/\varepsilon) + \bar{x}_0(t) - 1] = \\ &= [x(t, \varepsilon) - X_0(t/\varepsilon)] + [\bar{x}_0(t) - 1] = O(\varepsilon) + O(\varepsilon) = O(\varepsilon) \end{aligned}$$

$$II) \quad \varepsilon |\ln \varepsilon| \leq t$$

$X_0(t/\varepsilon) - 1 = O(\varepsilon)$ pelo limite (36a) e,
 $x(t, \varepsilon) - \bar{x}_0(t) = O(\varepsilon)$ em vista da aproximação exterior. Logo,

$$\begin{aligned} x(t, \varepsilon) &= [X_0(t/\varepsilon) + \bar{x}_0(t) - 1] = \\ &= [x(t, \varepsilon) - \bar{x}_0(t) - 1] + [X_0(t/\varepsilon) - 1] = O(\varepsilon) + O(\varepsilon) = O(\varepsilon) \end{aligned}$$

Concluindo $x(t, \varepsilon) = X_0(t/\varepsilon) + \bar{x}_0(t) - 1 + O(\varepsilon)$ uniformemente em $[0, T]$.

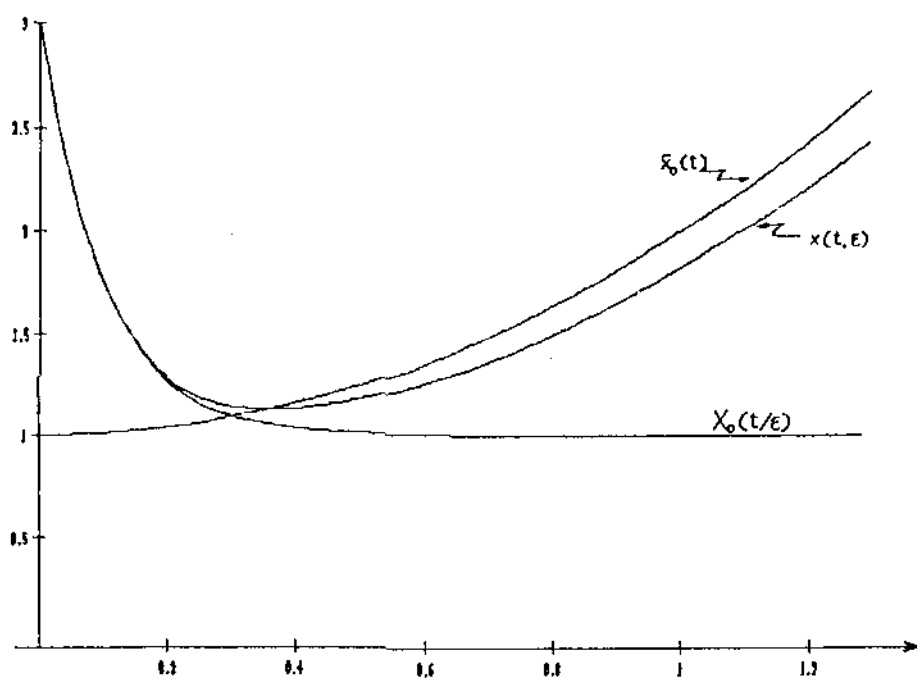


Figura 3.8

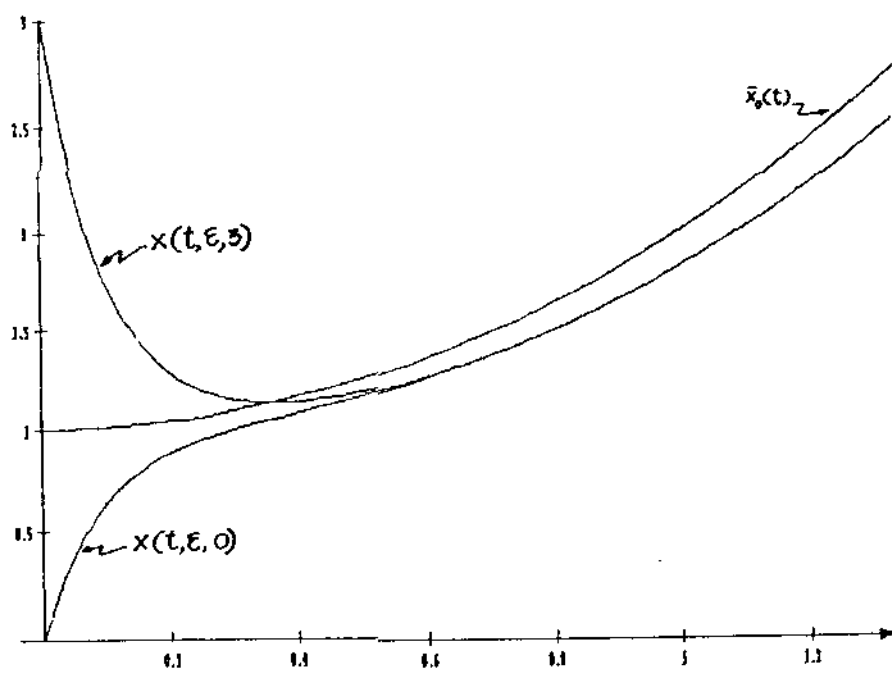


Figura 3.9

Exemplo 4. Superposição de soluções sem superposição de intervalos interior e exterior.

Com base na solução explícita do exemplo abaixo analisaremos o mecanismo de superposição no caso em que não há sobreposição da camada limite com a região exterior. Consideremos o problema

$$\begin{aligned}\varepsilon \dot{x} &= -x + t \\ x(0) &= x^0\end{aligned}\tag{37}$$

A solução completa de (37) é

$$\begin{aligned}x(t, \varepsilon) &= e^{-t/\varepsilon} (x^0 + \varepsilon) + t - \varepsilon, \quad \text{ou} \\ X(\tau, \varepsilon) &= e^{-\tau} (x^0 + \varepsilon) + \varepsilon\tau - \varepsilon, \quad (\tau = t/\varepsilon)\end{aligned}\tag{38}$$

As aproximações exterior e interior, com erro de ordem zero ($\varepsilon = 0$), podem ser obtidas diretamente de (38). Denotamos por

$$X(\tau, 0) = X_0(\tau) = e^{-\tau} x^0 \quad (\tau = t/\varepsilon)\tag{39}$$

e

$$\bar{x}_0(t) = t = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} x(t, \varepsilon) \quad (t > 0)\tag{40}$$

as aproximações interior e exterior, respectivamente.

Como desejamos garantir um erro uniforme de $O(\varepsilon)$, vamos determinar os intervalos de validade destas aproximações.

Aproximação interior com erro $O(\varepsilon)$.

Como $x(t, \varepsilon) = X(t/\varepsilon, \varepsilon)$, então

$$\begin{aligned} x(t, \varepsilon) - X_0(t/\varepsilon) &= X(\tau, \varepsilon) - X_0(\tau) = \\ &= e^{-\tau} \varepsilon + \varepsilon \tau - \varepsilon = O(\varepsilon), \end{aligned}$$

se $\tau = t/\varepsilon$ for limitado, $0 \leq t/\varepsilon \leq \tau_0$. Portanto,

$$x(t, \varepsilon) - X_0(t/\varepsilon) = O(\varepsilon) \text{ uniformemente em } 0 \leq t \leq O(\varepsilon).$$

Aproximação exterior com erro $O(\varepsilon)$.

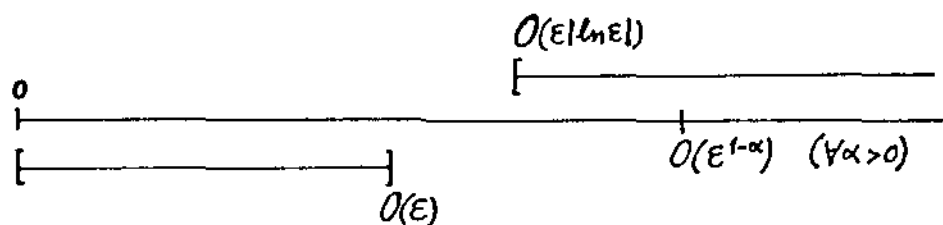
$$\begin{aligned} x(t, \varepsilon) - \bar{x}_0(t) &= e^{-t/\varepsilon} (x^0 + \varepsilon) - \varepsilon \\ &= e^{-t/\varepsilon} x^0 + O(\varepsilon). \end{aligned}$$

Analogamente ao exemplo anterior, a função $e^{-t/\varepsilon}$ é $O(\varepsilon)$ para $\varepsilon |\ln \varepsilon| \leq t$. Então,

$$x(t, \varepsilon) - \bar{x}_0(t) = O(\varepsilon), \text{ uniformemente para } \varepsilon |\ln \varepsilon| \leq t.$$

Observe que, para $x^0 \neq \bar{x}_0(0) = 0$ não há uniformidade em $[0, T]$, mas se $x^0 = \bar{x}_0(0) + O(\varepsilon)$ então $x(t, \varepsilon) = \bar{x}_0(t) + O(\varepsilon)$ uniformemente em $[0, T]$.

Neste exemplo não há uma sobreposição de intervalos:



Entretanto, mesmo em casos como este, onde não existe uma região comum de validade das aproximações, é possível efetuar uma "superposição" das soluções interior e exterior para obter-se uma aproximação uniforme com erro $O(\varepsilon)$. Uma análise destes aspectos pode ser encontrada em Ferreira Jr., W. G. "Superposição assintótica de soluções em problemas de perturbação singular", a ser publicado, 1992.1

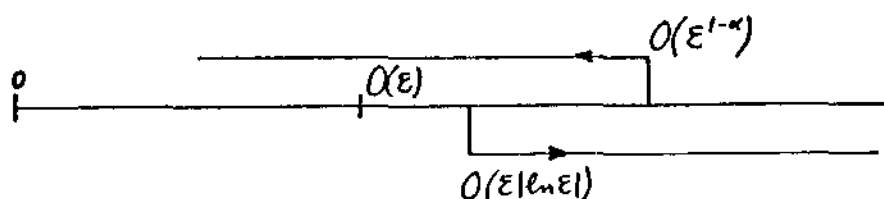
Se abrirmos mão de um erro de $O(\varepsilon)$ podemos garantir a sobreposição de intervalos de aproximação uniforme $O(\varepsilon^{1-\alpha})$, $\alpha > 0$. Pois,

$$x(t, \varepsilon) - X_0(t/\varepsilon) = e^{-\tau} \varepsilon + \varepsilon \tau - \varepsilon = O(\varepsilon) + \varepsilon \tau$$

e, $\varepsilon \tau = \varepsilon^{1-\alpha} \varepsilon^\alpha \tau$ será $O(\varepsilon^{1-\alpha})$ se $\varepsilon^\alpha \tau$ for limitado, isto é, se $\tau \leq \tau_0/\varepsilon^\alpha$, $0 \leq t \leq O(\varepsilon^{1-\alpha})$. Neste caso,

$$x(t, \varepsilon) - X_0(t/\varepsilon) = O(\varepsilon^{1-\alpha}) \text{ no intervalo } 0 \leq t \leq O(\varepsilon^{1-\alpha}).$$

Como $x(t, \varepsilon) - \bar{x}_0(t) = O(\varepsilon)$ em $(\varepsilon |\ln \varepsilon|, T)$, então $x(t, \varepsilon) - \bar{x}_0(t) = O(\varepsilon^{1-\alpha})$ em $[\varepsilon |\ln \varepsilon|, T]$ e como $\varepsilon |\ln \varepsilon| = o(\varepsilon^{1-\alpha})$, os intervalos podem ser representados pelo seguinte diagrama:



Dispomos de uma sobreposição de intervalos interior e exterior mas para aproximações uniformes de $O(\varepsilon^{1-\alpha})$ com $\alpha > 0$. O argumento de sobreposição de intervalos pode ser utilizado então apenas na ordem $\varepsilon^{1-\alpha}$.

Entretanto, desejamos aproximações uniformes de $O(\varepsilon)$. Insistindo na superposição de soluções tal como no exemplo anterior analisemos a aproximação de $X_0(t/\varepsilon) + \bar{x}_0(t) = x_1(t, \varepsilon)$ para $x(t, \varepsilon)$:

É fácil ver que $x(t, \varepsilon) - x_1(t, \varepsilon) = e^{-t/\varepsilon} \varepsilon - \varepsilon = O(\varepsilon)$ uniformemente em $0 \leq t \leq T$.

Analisemos o mecanismo,

$$\begin{aligned} X(\tau, \varepsilon) &= X(\tau, 0) + \frac{\partial x}{\partial \varepsilon}(\tau, 0) \varepsilon + R(\tau) \varepsilon^2 \\ &= X_0(\tau) + (e^{-\tau} - 1 + \tau) \varepsilon + O(\varepsilon). \end{aligned}$$

Como $R(\tau)\varepsilon$ é, em geral, da ordem de τ^2 , $\varepsilon\tau^2$ é limitado se $\tau \leq O(\varepsilon^{-1/2})$, $t \leq O(\varepsilon^{1/2})$.

A expansão de $X(\tau, \varepsilon)$ até segunda ordem em ε nos fornece uma aproximação uniforme em $O(\varepsilon)$ até a extremidade $O(\varepsilon^{1/2})$ (que é assintoticamente maior do que $\varepsilon |\ln \varepsilon|$). Entretanto, não há necessidade de se reter todos os termos de $\frac{\partial x}{\partial \varepsilon}(\tau, 0)$; os termos

limitados para $\tau \rightarrow \infty$ ($e^{-\tau}$ e 1) quando multiplicados por ε serão de $O(\varepsilon)$. Retemos apenas os termos polinomiais em τ , no caso, apenas o termo linear τ .

$$X(\tau, \varepsilon) = X_0(\tau) + \tau \varepsilon + O(\varepsilon), \quad \tau \leq O(\varepsilon^{-1/2}).$$

A superposição é possível porque o termo adicional necessário para estender a aproximação de $X_0(\tau)$ a $X(\tau, \varepsilon)$ até $O(\varepsilon^{1/2})$ é exatamente $\bar{x}_0(\varepsilon\tau)$ (que em geral é $\dot{x}_0(0) \varepsilon\tau$, ver artigo citado para

demonstração).

Portanto o esquema de superposição é o seguinte:

$$\begin{array}{c}
 x(t, \varepsilon) = X_0(t/\varepsilon) + \bar{x}_0(0) + \dot{\bar{x}}_0(0) \varepsilon \tau + O(\varepsilon) \quad O(\varepsilon^{1/2}) \\
 \hline
 \bar{x}_0(t) - \bar{x}_0(0) - \dot{\bar{x}}_0(0) t = O(\varepsilon)
 \end{array}$$

$$\begin{array}{c}
 x(t, \varepsilon) = X_0(t/\varepsilon) + O(\varepsilon) \\
 \hline
 \bar{x}_0(t) = O(\varepsilon)
 \end{array}$$

$$\begin{array}{c}
 x(t, \varepsilon) = \bar{x}_0(t) + O(\varepsilon) \\
 \hline
 X_0(t/\varepsilon) = O(\varepsilon)
 \end{array}$$

Observação:

$$\bar{x}_0(t) = \bar{x}_0(0) + \dot{\bar{x}}_0(0) t + O(t^2) \text{ e } O(t^2) = O(\varepsilon) \text{ se}$$

$$t \in [0, \varepsilon^{1/2}].$$

$$X(\tau, \varepsilon) = X_0(\tau) + \bar{x}_0(0) + \dot{\bar{x}}_0(0) \varepsilon \tau + O(\varepsilon) \text{ se } 0 \leq \tau \leq \varepsilon^{-1/2}.$$

Exemplo 5. Estabilidade segundo Tikhonov para equações diferenciais com perturbação singular

Consideremos o seguinte problema de Cauchy

$$\varepsilon \dot{x} = F(x)$$

(1)

$$x(0) = x^0, \quad \text{onde } 0 < \varepsilon \ll 1.$$

Este exemplo possibilitará interpretar geometricamente alguns conceitos da Teoria de Tikhonov-Vasil'eva. Em particular, analisaremos um aspecto da função $F(x)$ que é decisivo para a

construção das aproximações assintóticas. Tomemos, para facilitar nossa explanação, $F(x) = -x^3 + 4x$.

A Figura 3.10 mostra o gráfico de $F(x) = -x^3 + 4x$. O eixo das abscissas é interpretado como a "reta de fase" para as soluções $x(t)$. Para $x(t) < -2$, $F(x) > 0$ e, conseqüentemente, pela equação em (1), $\dot{x}(t) > 0$. Portanto, $x(t)$ cresce aproximando-se de $x(t) = -2$, isto é, as soluções são atraídas por $x(t) = -2$. Uma interpretação análoga permite concluir que a raiz $x = 2$ também é atratora.

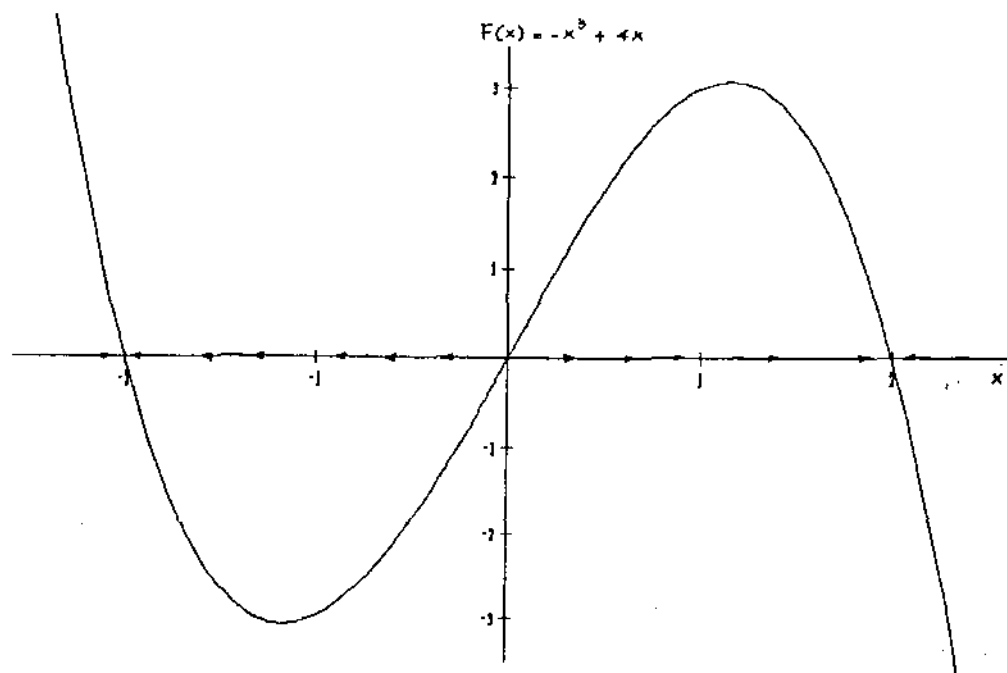


Figura 3.10

Definição: Uma raiz $\bar{x}_0(t)$, $t \in [0, T]$ de $F(x, t)$ é dita estável (ou atratora) segundo Tikhonov para a equação singularmente perturbada

$$\varepsilon \dot{x} = F(x, t) \quad (2)$$

se $\frac{\partial F}{\partial x}(\bar{x}_0(t), t) < 0$, $t \in [0, T]$.

Esclareçamos o significado desta definição. Uma raiz $\bar{x}_0(t)$ é estável em um domínio D quando as soluções $x(t, \varepsilon)$ de (2) ($x^0 \in D$), aproximam-se de $\bar{x}_0(t)$ para $\varepsilon \rightarrow 0^+$, isto é, $\lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} x(t, \varepsilon) = \bar{x}_0(t)$.

Neste exemplo, $x = -2$ e $x = 2$ são raízes estáveis de $F(x)$ segundo Tikhonov enquanto $x = 0$ não o é.

Os comportamentos das soluções $x(t, \varepsilon)$ são representados na seguinte figura:

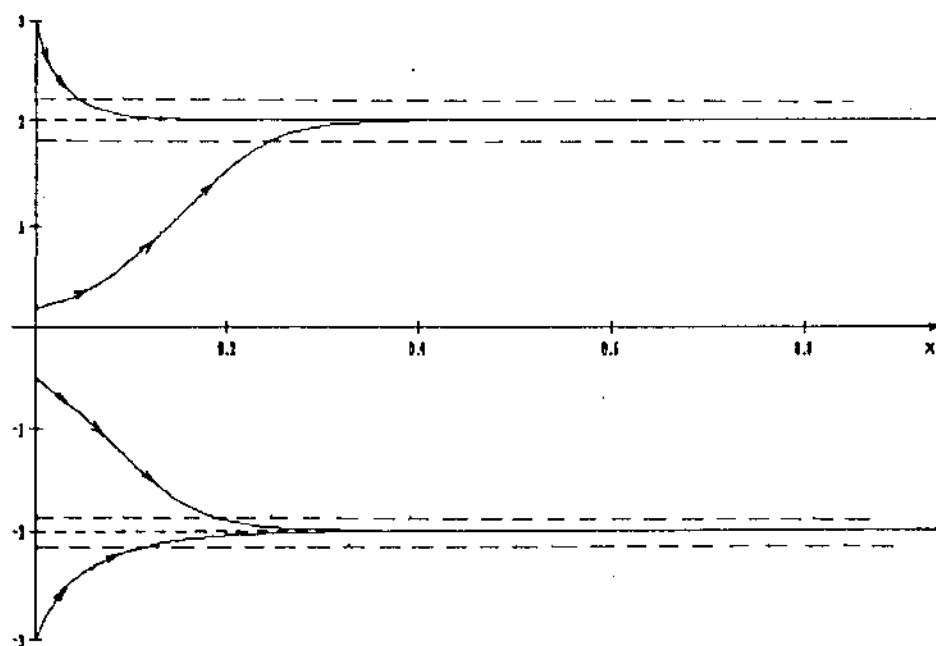


Figura 3.11

Para $0 < \varepsilon \ll 1$ temos $\dot{x}(t) \gg 1$ e as tangentes às trajetórias de $x(t, \varepsilon)$ são quase paralelas ao eixo x , exceto em uma vizinhança $O(\varepsilon)$ de $x = \varphi$ (φ raiz estável) onde $\dot{x}(t) \approx 0$. Consideremos, por exemplo, a raiz $x = 2$. Uma solução que começa em $(0, x^0)$ cresce rapidamente ($0 < x^0 < 2$) e, tendo alcançado uma vizinhança invariante $O(\varepsilon)$ de $x = 2$, não mais a abandonará para ε suficientemente pequeno. Isto significa que a solução $x(t, \varepsilon)$ de (1) aproximará uniformemente a solução $\bar{x}_0(t) = 2$ da equação $F(x) = 0$ quando $\varepsilon \rightarrow 0$, fora de uma pequena ε -vizinhança (que diminui com $\varepsilon \rightarrow 0^+$) de $t = 0$. Outras trajetórias para distintos valores iniciais também estão representadas na Figura 3.11.

Observamos a importância de x^0 pertencer ao domínio de atração de uma raiz estável. Por exemplo, para $x^0 < 0$ as soluções não se aproximam da raiz $x = 2$ para $\varepsilon \rightarrow 0^+$; $x^0 < 0$ não está no domínio de atração da raiz $x = 2$. Neste caso, as soluções são atraídas pela raiz $x = -2$.

É importante também salientar que o limite

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} x(t, \varepsilon) = \varphi, \quad 0 < t \leq T,$$

onde φ é uma raiz estável de $F(x) = 0$, não é uniforme em $[0, T]$ (e isto fica claro na Figura 3.11) mas é uniforme em ε -intervalos do tipo $[\varphi(\varepsilon), T]$ com $\varphi(\varepsilon) \rightarrow 0$ ($\varepsilon \rightarrow 0^+$).

Observamos ainda que, no caso autônomo unidimensional, a solução do problema degenerado é também uma solução da equação perturbada embora, em geral, não do problema de Cauchy original, uma vez que as condições iniciais dos dois problemas são independentes.

No caso autônomo unidimensional, o conceito de estabilidade acima definido, coincide com o conceito de estabilidade de solução

estacionária segundo Lyapunov^(*). Isto não é verdade para equações não autônomas, por exemplo, $\varepsilon \dot{x} = -x + t$, uma vez que $\bar{x}_0(t) = t$ nem solução é da equação diferencial. Também no caso de sistemas, como no exemplo (2)

$$\dot{x} = v$$

$$\varepsilon \dot{v} = -x - v$$

onde $\bar{x}_0(t) = e^{-t}x^0$, $\bar{v}_0(t) = -e^{-t}x^0$ não é solução do sistema e portanto não tem sentido falar de estabilidade segundo Lyapunov de $(\bar{x}_0(t), \bar{v}_0(t))$.

A definição geral de estabilidade segundo Tikhonov para sistemas será discutida no enunciado do Teorema de Tikhonov mais adiante.

3.5 O Método de Vasil'eva

Consideremos o seguinte problema de valor inicial

$$\dot{x} = f(x, y) \tag{1}$$

$$\varepsilon \dot{y} = g(x, y), \quad t \geq 0,$$

$$x(0, \varepsilon) = x^0, \quad y(0, \varepsilon) = y^0, \tag{2}$$

(*) O conceito de estabilidade de Lyapunov implica em permanência (para $t \rightarrow \infty$) em uma vizinhança da solução estacionária de qualquer solução com condições iniciais suficientemente próximas a ela. [Ver Arnold [3], p. 208 ou Bassanezi-Ferreira [4], cap. 5].

onde $\varepsilon > 0$ é um pequeno parâmetro e $f(x,y)$, $g(x,y)$ são continuamente diferenciáveis.

Fazendo $\varepsilon = 0$ obtemos um problema não perturbado ou problema degenerado. Assim,

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(x,y) \\ 0 &= g(x,y), \quad t \geq 0 \\ x(0) &= x^0. \end{aligned} \tag{3}$$

Para resolver este sistema, devemos inicialmente solucionar a segunda equação, a qual não é mais uma equação diferencial. A princípio, esta equação é não linear e pode possuir muitas soluções. Assumiremos que a equação $g(x,y) = 0$ possa ser resolvida nas imediações de x^0 por $y = \phi(x)$ definida para x em $I_\Delta = [x^0 - \Delta_1, x^0 + \Delta_2]$ e que a seguinte condição seja satisfeita:

$$\frac{\partial g}{\partial y}(x, \phi(x)) \neq 0, \text{ para todo } x \in I_\Delta. \tag{4}$$

Pelo teorema da função implícita e a condição $\frac{\partial g}{\partial y}(x, \phi(x)) \neq 0$ concluímos que a raiz $y = \phi(x)$ é isolada, isto é, existe uma vizinhança em seu entorno onde ela é a única raiz.

Definição de raiz estável segundo Tikhonov

Uma raiz $y = \phi(x)$, $x \in I_\Delta = [x^0 - \Delta_1, x^0 + \Delta_2]$, será dita estável (ou atratora) segundo Tikhonov para o sistema (1) se

$$\frac{\partial g}{\partial y}(x, \phi(x)) < 0, \quad \text{para } x \in I.$$

A estabilidade da raiz segundo Tikhonov implica na existência de uma vizinhança atratora $O(\varepsilon)$ em torno da solução do problema degenerado. A camada limite pode ser interpretada como a região em que a solução de (1) ainda está sendo atraída pela vizinhança sem, no entanto, tê-la penetrado [Figura 3.12].

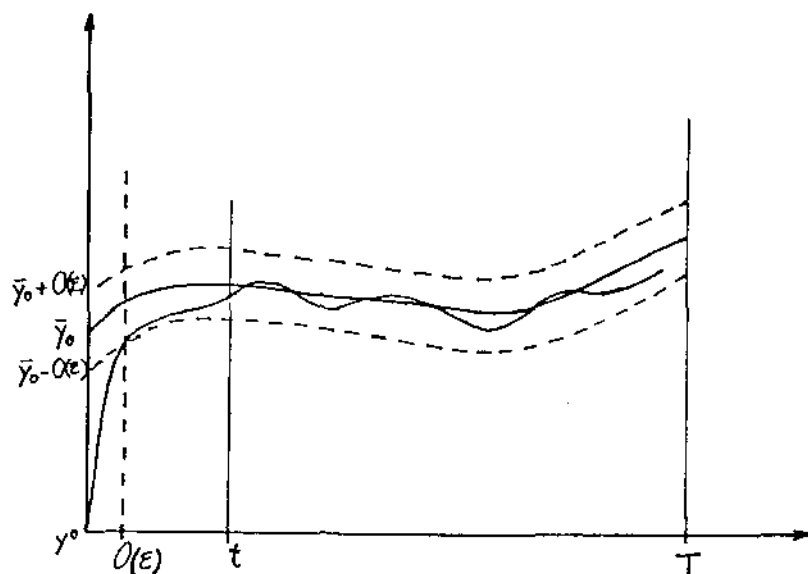


Figura 3.12

Agora, substituindo $y = \phi(x)$ na primeira equação de (3), obtemos o seguinte problema de condição inicial

$$\begin{aligned} \dot{\bar{x}}_0 &= f(\bar{x}_0, \phi(\bar{x}_0)), \\ \bar{x}_0(0) &= x^0. \end{aligned} \tag{5}$$

Finalmente, assumiremos que o valor inicial y^0 pertence ao domínio de atração da raiz $y = \phi(x)$, conforme discutido no exemplo 5.

Sob as condições acima, podemos afirmar que a solução $(x(t,\varepsilon), y(t,\varepsilon))$ do problema (1),(2) existe em $[0, T]$ para ε suficientemente pequeno e

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} x(t, \varepsilon) = \bar{x}_0(t) \quad \text{para } 0 \leq t \leq T \quad (6)$$

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} y(t, \varepsilon) = \bar{y}_0(t) \quad \text{para } 0 < t \leq T, \quad (7)$$

onde $\bar{x}_0(t)$ é a solução do problema degenerado (5).

Este resultado é conhecido como Teorema de Tikhonov [44].

É importante observar que o limite em (6) é uniforme, enquanto o limite em (7) é pontual e, em geral, não uniforme. Em uma vizinhança de $t = 0$, existe uma região onde a solução $y(t, \varepsilon)$ do problema completo difere da solução do problema degenerado $\bar{y}_0(t)$, se a condição inicial $y(0, \varepsilon) = y^0$ não coincidir com o valor inicial $\bar{y}_0(0)$. Por outro lado, se $y(0, \varepsilon) = \bar{y}_0(0)$, a solução $y(t, \varepsilon)$ nasce na vizinhança invariante V_ε e, portanto, não a abandona. Neste caso excepcional a convergência $y(t, \varepsilon) \rightarrow \bar{y}_0(t)$ ($\varepsilon \rightarrow 0$) também é uniforme.

Comentários sobre a vizinhança invariante e atratora.

O conceito de estabilidade de Tikhonov implicará na existência de uma vizinhança invariante e atratora de $O(\varepsilon)$ em torno de $y = \phi(x)$, para ε suficientemente pequeno. Isto é ilustrado na Figura 3.13.

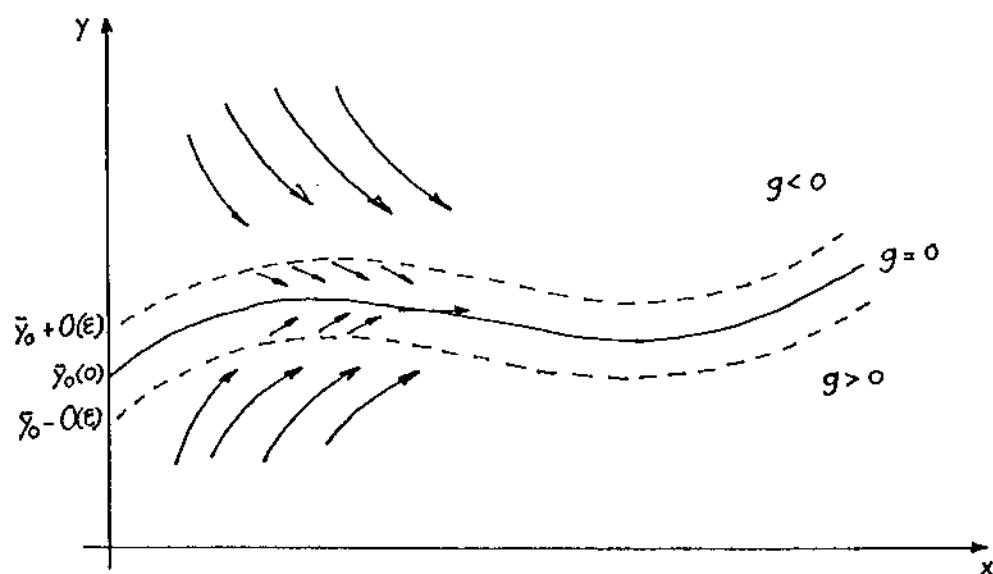


Figura 3.13

O efeito disto é que as trajetórias, exceto na região próxima à curva $g = 0$, variam muito rapidamente atingindo a vizinhança de $y = \phi(x)$ em tempos de $O(\epsilon)$, de modo que y varia apreciavelmente mas x não.

Uma vizinhança V_ϵ de $\bar{z}_0(t) = (\bar{x}_0(t), \bar{y}_0(t))$, $t \in [0, T]$, é dita invariante para a equação

$$\begin{cases} \dot{x} = f \\ \epsilon \dot{y} = g \end{cases}$$

se toda solução desta equação tal que $z(t_0) \in V_\epsilon$, então $z(t) \in V_\epsilon$, para todo $t_0 \leq t \leq T$. Este conceito está relacionado com a aproximação exterior; depois que a solução entra na vizinhança da solução exterior não sai mais.

Uma vizinhança é dita atratora em um domínio D se existe solução de

$$\begin{cases} \dot{x} = f \\ \varepsilon \dot{y} = g, \end{cases} \quad z(0) = z^0,$$

$z^0 \in D$, em $[0, T]$ e para todo $0 < t < T$ existe $0 < \varepsilon_0$ tal que

$$z(t, \varepsilon, z^0) \in V_\varepsilon \quad \text{para } 0 < \varepsilon < \varepsilon_0.$$

O conceito de vizinhança atratora está ligado à existência de uma camada limite, isto é, para todo $z(0) = z^0$ fora da vizinhança invariante de $\bar{z}_0(t)$ existe uma região de atração (camada limite).

Construção formal de Vasil'eva

Passemos então à construção de uma aproximação uniforme com resto $O(\varepsilon)$ para o sistema (1). Sabemos que tal aproximação é constituída de duas partes:

1^a) a aproximação da solução na camada limite, isto é, nos instantes que precedem a sua entrada em uma vizinhança de $O(\varepsilon)$, que será obtida através da perturbação regular

$$X(\tau, \varepsilon) = X_0(\tau) + \frac{\partial X}{\partial \varepsilon}(\tau, 0)\varepsilon + \dots \quad (1)$$

$$Y(\tau, \varepsilon) = Y_0(\tau) + \frac{\partial Y}{\partial \varepsilon}(\tau, 0)\varepsilon + \dots$$

aplicada ao sistema

$$\begin{aligned} \frac{dX}{d\tau} &= \varepsilon f, \\ \frac{dY}{d\tau} &= g, \end{aligned} \quad (2)$$

onde $x(\tau, \varepsilon) = X(\tau/\varepsilon, \varepsilon)$ e $y(\tau, \varepsilon) = Y(\tau/\varepsilon, \varepsilon)$. Portanto, esta aproximação será uma função em τ .

2^a) a aproximação da solução fora da camada limite, isto é, depois de penetrada a vizinhança V_ε . Esta será feita, obviamente pela solução degenerada que é função de t .

$$\begin{aligned}\bar{x}(t, \varepsilon) &= \bar{x}_0(t) + O(\varepsilon) \\ \bar{y}(t, \varepsilon) &= \bar{y}_0(t) + O(\varepsilon)\end{aligned}\tag{3}$$

Substituindo estas expressões em (1), obtemos as equações para $\bar{x}_0(t)$ e $\bar{y}_0(t)$:

$$\begin{aligned}\frac{dx_0}{dt} &= f(\bar{x}_0, \bar{y}_0) \\ 0 &= g(\bar{x}_0, \bar{y}_0)\end{aligned}\tag{4}$$

Prosseguimos efetuando uma modificação nas expansões exteriores (3), de modo a corrigir a mudança inicial rápida na solução. A aproximação uniforme poderá ser escrita na forma

$$\begin{aligned}x(t, \varepsilon) &= \bar{x}_0(t) + \Delta X_0(\tau) + O(\varepsilon) \\ y(t, \varepsilon) &= \bar{y}_0(t) + \Delta Y_0(\tau) + O(\varepsilon)\end{aligned}\tag{5}$$

onde $\bar{z}_0(t) = (\bar{x}_0(t), \bar{y}_0(t))$ é a solução degenerada. Portanto, como

$$z(t, \varepsilon) = \bar{z}_0(t, \varepsilon) + O(\varepsilon)$$

fora da camada limite, $\Delta Z_0(\tau)$ deverá ter importância apenas na camada limite e ser $O(\varepsilon)$ fora dela, ou seja, em particular, devemos ter

$$\Delta Z_0(\tau) \rightarrow 0 \quad \text{para } \tau \rightarrow \infty.$$

Estes termos, denominados termos de correção de $O(\varepsilon)$, são dados por $\Delta Z_0(\tau) = Z_0(\tau) - \bar{z}_0(0)$, onde $Z_0(t)$ é a aproximação interior com erro $O(\varepsilon)$ e $\bar{z}_0(0)$ a condição inicial da solução degenerada. Para verificar isto, basta considerar a fórmula

$$z(t, \varepsilon) = \bar{z}_0(t) + Z_0(\tau) - \bar{z}_0(0) + r(t, \varepsilon),$$

com $r(t, \varepsilon) \rightarrow 0$ uniformemente em $[0, T]$. [Ver [45], cap. VIII.

Agora, substituindo as expansões em (5) no sistema perturbado regularmente (2), obtemos as seguintes equações para os coeficientes

$$\frac{d\Delta X_0}{d\tau} = 0 \tag{6}$$

$$\frac{d\Delta Y_0}{d\tau} = g(\bar{x}_0(0) + \Delta X_0, \bar{y}_0(0) + \Delta Y_0)$$

Os coeficientes satisfazem ainda a condição inicial

$$\bar{z}_0(0) + \Delta Z_0(0) = z^0 \tag{7}$$

A primeira equação de (6), juntamente com a condição $\lim_{\tau \rightarrow 0} \Delta X_0(\tau) = 0$, fornece $\Delta X_0(\tau) = 0$ e, pela condição inicial (7), temos $\bar{x}_0(0) = x^0$ que é a condição inicial necessária para resolver o sistema (4).

Para completar a aproximação uniforme com erro $O(\varepsilon)$, resolvemos a segunda equação em (6) com a condição inicial

$$\Delta Y_0(0) = y^0 - \bar{y}_0(0).$$

Assim devemos resolver

$$\frac{d\Delta Y_0}{dt} = g(\bar{x}_0(0), \bar{y}_0(0) + \Delta Y_0), \quad \Delta Y_0(0) = y^0 - \bar{y}_0(0).$$

Teorema de Vasil'eva

Consideremos o problema de Cauchy para $\varepsilon > 0$

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= f(x, y), & x(0, \varepsilon) &= x^0 \\ \varepsilon \frac{dy}{dt} &= g(x, y), & y(0, \varepsilon) &= y^0 \end{aligned} \tag{1}$$

sob as seguintes condições

1. Existe uma solução continuamente diferenciável do problema degenerado (obtido de (1) fazendo $\varepsilon = 0$)

$$\frac{d\bar{x}_0}{dt} = f(\bar{x}_0, \bar{y}_0),$$

$$0 = g(\bar{x}_0, \bar{y}_0),$$

$$\bar{x}_0(0) = x^0,$$

no intervalo $[0, T]$.

Existe uma vizinhança V_α de $L_0 = \left\{ (\bar{x}_0(t), \bar{y}_0(t)), t \in [0, T] \right\}$ no plano de fase,

$$V_\alpha = \left\{ (x, y); \text{dist.}[(x, y), L_0] < \alpha \right\}, \quad \alpha > 0, \quad \text{tal que}$$

2. f e g são continuamente diferenciáveis até ordem $N + 2$ em V_α ;

3. $\frac{\partial g}{\partial y}(x, y) < -\delta < 0$ em V_α ;

4. $(x^0, y^0) \in V_\alpha$.

Então existe $\varepsilon_0 > 0$ e uma única solução $(x(t, \varepsilon), y(t, \varepsilon))$ do problema (1) para $0 < \varepsilon \leq \varepsilon_0$, $0 \leq t \leq T$, que pode ser escrita como soma de uma solução exterior $(\bar{x}(t, \varepsilon), \bar{y}(t, \varepsilon))$ e um termo de correção $(\Delta X(\tau, \varepsilon), \Delta Y(\tau, \varepsilon))$

$$x(t, \varepsilon) = \bar{x}(t, \varepsilon) + \Delta X(\tau, \varepsilon)$$

$$y(t, \varepsilon) = \bar{y}(t, \varepsilon) + \Delta Y(\tau, \varepsilon),$$

onde a solução exterior e o termo de correção podem ser expressos como

$$\bar{x}(t, \varepsilon) = \sum_{n=0}^N \bar{x}_n(t, \varepsilon) \varepsilon^n + O(\varepsilon^{N+1})$$

$$\bar{y}(t, \varepsilon) = \sum_{n=0}^N \bar{y}_n(t, \varepsilon) \varepsilon^n + O(\varepsilon^{N+1})$$

e

$$\Delta X(\tau, \varepsilon) = \sum_{n=0}^N \Delta X_n(\tau) \varepsilon^n + O(\varepsilon^{N+1})$$

$$\Delta Y(\tau, \varepsilon) = \sum_{n=0}^N \Delta Y_n(\tau) \varepsilon^n + O(\varepsilon^{N+1})$$

com

$$\lim_{\tau \rightarrow \infty} \Delta X_n(\tau) = 0, \quad \lim_{\tau \rightarrow 0} \Delta Y_n(\tau) = 0,$$

uniformemente em $0 \leq t \leq T$.

Notemos que o teorema não garante a convergência das séries acima, o objetivo é estabelecer uma aproximação assintótica para a solução de (1) com erro uniforme em $t \in [0, T]$ de $O(\varepsilon^{N+1})$. Nesta representação, além dos termos de potência de ε (próprios de uma expansão regular) aparecem certas funções (termos de correção) nas quais ε aparece de maneira não polinomial, isto é, através de $\tau = t/\varepsilon$. Os termos $\Delta Z_0(\tau)$ introduzidos acima são os termos de correção na aproximação assintótica com erro $O(\varepsilon)$.

Para obtermos uma aproximação uniforme com erro $O(\varepsilon^{N+1})$ basta argumentar sobre uma vizinhança invariante/atratora de $O(\varepsilon^{N+1})$, não mais da solução degenerada mas de uma corrigida, isto é, de uma solução degenerada de ordem ε^N .

No próximo capítulo utilizaremos a expansão completa

$$z(t, \varepsilon) = \sum_{n=0}^N [\bar{z}_n(t) + \Delta Z_n(\tau)] \varepsilon^n + O(\varepsilon^{N+1})$$

na construção da aproximação com erro de ordem ε^2 das equações de Michaelis-Menten.

CAPÍTULO 4

Análise Assintótica das Equações de Michaelis-Menten

4.1 Introdução

Trataremos, neste capítulo, as equações da cinética enzimática por meio das técnicas assintóticas apresentadas no capítulo 3.

Na seção 4.2 determinaremos uma solução aproximada através do método heurístico de superposição assintótica de soluções. Este desenvolvimento será bastante similar ao dado por Lin-Segel [24]. Por outro lado, em 4.3 uma aproximação uniforme com erro $O(\varepsilon^2)$ será obtida com base na teoria de Perturbação Singular de Tikhonov-Vasil'eva.

Consideremos então as equações adimensionais da cinética de Michaelis-Menten descritas no capítulo 2

$$\frac{ds}{dt} = (K + 1) \left[-(\sigma + 1)s + \sigma cs + K(K + 1)^{-1} c \right] = f(s, c) \quad (1)$$

$$\varepsilon \frac{dc}{dt} = (K + 1) \left[(\sigma + 1)s - \sigma cs - c \right] = g(s, c)$$

com as condições iniciais adimensionalizadas

$$s(0, \varepsilon) = 1, \quad c(0, \varepsilon) = 0. \quad (2)$$

Para investigar a natureza da solução $(s(t, \varepsilon), c(t, \varepsilon))$ próxima de $t = 0$, consideremos o plano de fase, Figura 4.1.

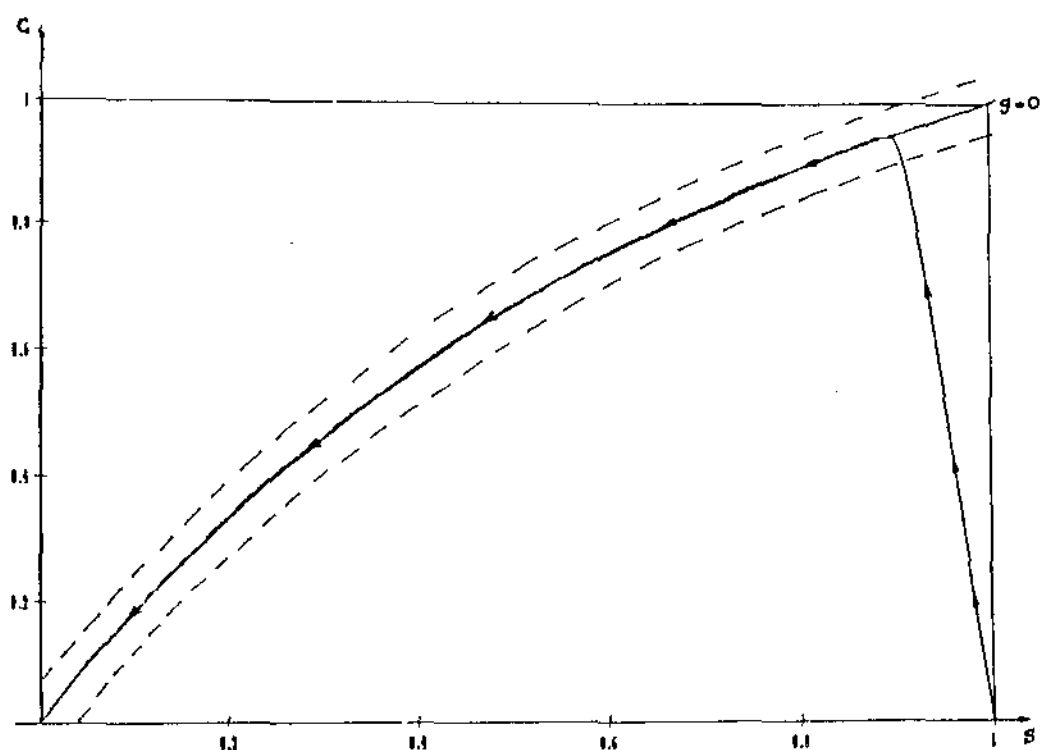


Figura 4.1

A trajetória da solução (s,c) varia muito rapidamente nos instantes iniciais, alcançando em um tempo $O(\varepsilon)$ uma vizinhança invariante da solução degenerada $(\bar{s}_0, \bar{c}_0)$. Uma vez nesta vizinhança, a curva $g = 0$ é acompanhada pela trajetória até a origem, onde todo o substrato foi transformado em produto ($s = 0$) e não há mais complexo.

O efeito atrator da vizinhança de $(\bar{s}_0, \bar{c}_0)$ depende do fator ε : a atração da solução (s,c) pela vizinhança da solução degenerada é "mais forte" para $\varepsilon \rightarrow 0^+$, isto é, quanto menor o valor de ε , mais rapidamente a vizinhança é penetrada.

Neste período inicial, há um pequeno decréscimo do substrato e um grande aumento na concentração do complexo. Depois de atingir um máximo em $\bar{c}_0 = \frac{(\sigma + 1)\bar{s}_0}{\sigma\bar{s}_0 + 1}$, $c(t,\varepsilon)$ decresce monotonicamente

para zero juntamente com $s(t, \varepsilon)$.

A Figura 4.2 mostra o comportamento das soluções $s(t, \varepsilon)$ e $c(t, \varepsilon)$ em função do tempo.

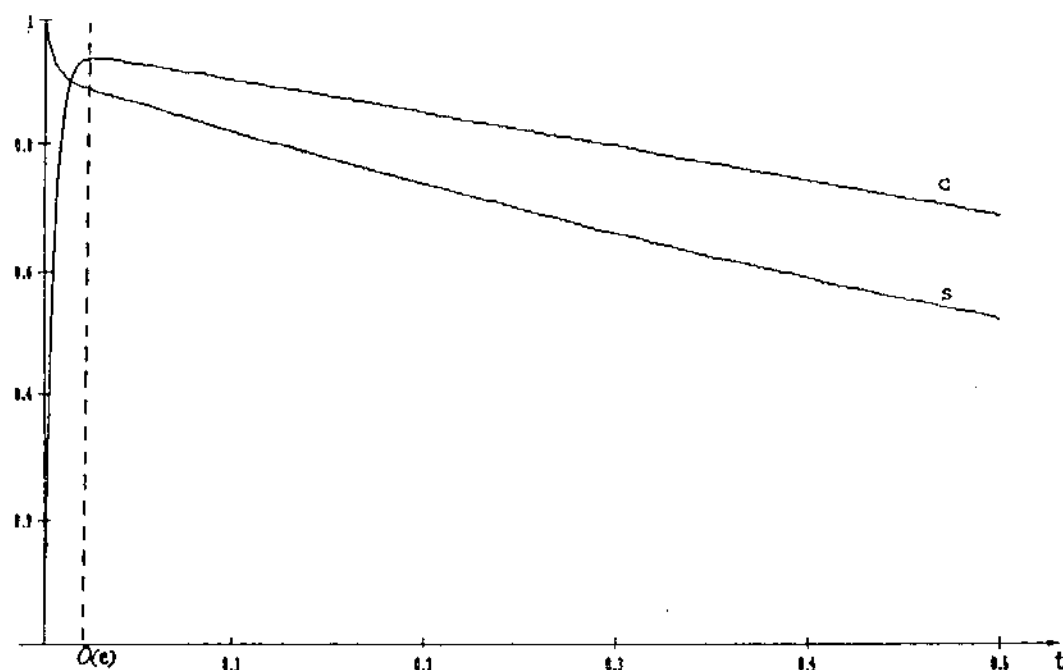


Figura 4.2

A camada limite é a região onde há variação muito rápida na concentração do complexo. Portanto, para valores de t "não muito próximos" de $t = 0$, a solução de (1) avizinha-se da solução degenerada ou, em outras palavras, o termo $\varepsilon \, dc/dt$ é significativo somente no interior da camada limite, podendo ser desprezado para valores de t exteriores à camada em uma primeira aproximação de $O(\varepsilon)$.

4.2 Método de Superposição Assintótica: "Matching"

De acordo com as considerações acima, vamos construir agora uma aproximação assintótica uniforme do problema de Michaelis-Menten. O método de superposição assintótica de soluções consiste em determinar primeiro uma aproximação em cada região (exterior e interior da camada limite) e então, superpô-las após um ajuste ("matching") em uma região intermediária. Isto permite construir uma solução aproximada uniforme para todo t .

Aproximação exterior

Vimos que o termo $\varepsilon \, dc/dt$ pode ser desprezado fora da camada limite. Obtemos assim o sistema degenerado fazendo $\varepsilon = 0$ em (1):

$$\begin{aligned}\frac{d\bar{s}_0}{dt} &= (K + 1) \left[-(\sigma + 1)\bar{s}_0 + \sigma\bar{c}_0\bar{s}_0 + K(K + 1)^{-1}\bar{c}_0 \right] \\ 0 &= (K + 1) \left[(\sigma + 1)\bar{s}_0 - \sigma\bar{c}_0\bar{s}_0 - \bar{c}_0 \right]\end{aligned}\tag{3}$$

A solução de (3) é dada de maneira implícita por

$$\bar{c}_0(t) = \frac{(\sigma + 1)\bar{s}_0}{\sigma\bar{s}_0 + 1}\tag{4}$$

e

$$\sigma\bar{s}_0 + \ln \bar{s}_0 = -(\sigma + 1)t + A,\tag{5}$$

com a constante A a ser determinada pela condição de ajuste das soluções interior e exterior.

Observamos que a aproximação de Michaelis-Menten analisada no

capítulo 1 pode ser considerada como o primeiro termo de uma aproximação exterior de um problema de perturbação singular. Em contraste com a Hipótese de Estado Quase Estacionário, este método fornece correções para a primeira aproximação, o que ficará claro nas aproximações de ordem superior que serão dadas mais adiante.

As soluções (4) e (5), conhecidas como exteriores, representam aproximações com erro $O(\varepsilon)$ para a solução de (1) fora da camada limite. No interior da camada limite as aproximações são obtidas a partir do sistema de perturbação regular para as funções $S(\tau, \varepsilon)$ e $C(\tau, \varepsilon)$ na variável interna (rápida) $\tau = (K + 1)(\sigma + 1)t/\varepsilon$

$$\frac{dS}{d\tau} = \varepsilon \left[-S + \frac{\sigma}{\sigma + 1} CS + \frac{K(K + 1)^{-1}}{\sigma + 1} C \right]$$

(6)

$$\frac{dC}{d\tau} = S - \frac{\sigma}{\sigma + 1} CS - \frac{1}{\sigma + 1} C$$

Uma vez que estamos considerando as equações no interior da camada inicial, é razoável que elas satisfaçam às condições iniciais do problema, a saber

$$S(0, \varepsilon) = 1, \quad C(0, \varepsilon) = 0. \quad (7)$$

As aproximações com erro $O(\varepsilon)$ para o sistema interior satisfazem então

$$\frac{dS_0}{d\tau} = 0,$$

$$\frac{dC_0}{d\tau} = S_0 - \frac{\sigma}{\sigma + 1} C_0 S_0 - \frac{1}{\sigma + 1} C_0, \quad (8)$$

$$S_0(0) = 1, \quad C_0(0) = 0.$$

Portanto, as aproximações interiores com erro $O(\varepsilon)$ estão completamente determinadas e são as seguintes:

$$S_0(\tau) = 1 \quad \text{e} \quad C_0(\tau) = 1 - e^{-\tau} \quad (9)$$

Superposição das soluções

No exemplo 4 do capítulo anterior, vimos que mesmo não sendo possível a sobreposição de intervalos, podemos garantir através da condição de "ajuste" uma aproximação uniforme com erro $O(\varepsilon)$ da solução para $0 \leq t \leq T$.

Se fizermos $\varepsilon \rightarrow 0^+$, temos $\tau \rightarrow \infty$, para $0 < t \ll 1$ fixo. Assim, a superposição de soluções pressupõe que, no limite $\varepsilon \rightarrow 0^+$, a solução exterior quando $t \rightarrow 0$ seja igual a solução interior para $\tau \rightarrow \infty$, ou seja,

$$\lim_{t \rightarrow 0} (\bar{s}_0(t), \bar{c}_0(t)) = \lim_{\tau \rightarrow \infty} (S_0(t), C_0(\tau)) \quad (10)$$

Por (7),

$$\lim_{\tau \rightarrow \infty} (S_0(\tau), C_0(\tau)) = (1, 1) \quad (11)$$

Agora podemos completar as aproximações exteriores em (3).

Assim,

$$\lim_{t \rightarrow 0} (\bar{s}_0(t), \bar{c}_0(t)) = (1, 1) \quad (12)$$

se fizermos $A = \alpha$, de modo que o ajuste é completado com este

valor de A . A Figura 4.3 mostra a aproximação interior $C_0(\tau)$ e a aproximação exterior $\bar{c}_0(t)$ para a concentração do complexo. A solução $c(t, \varepsilon)$ da figura foi determinada numericamente.

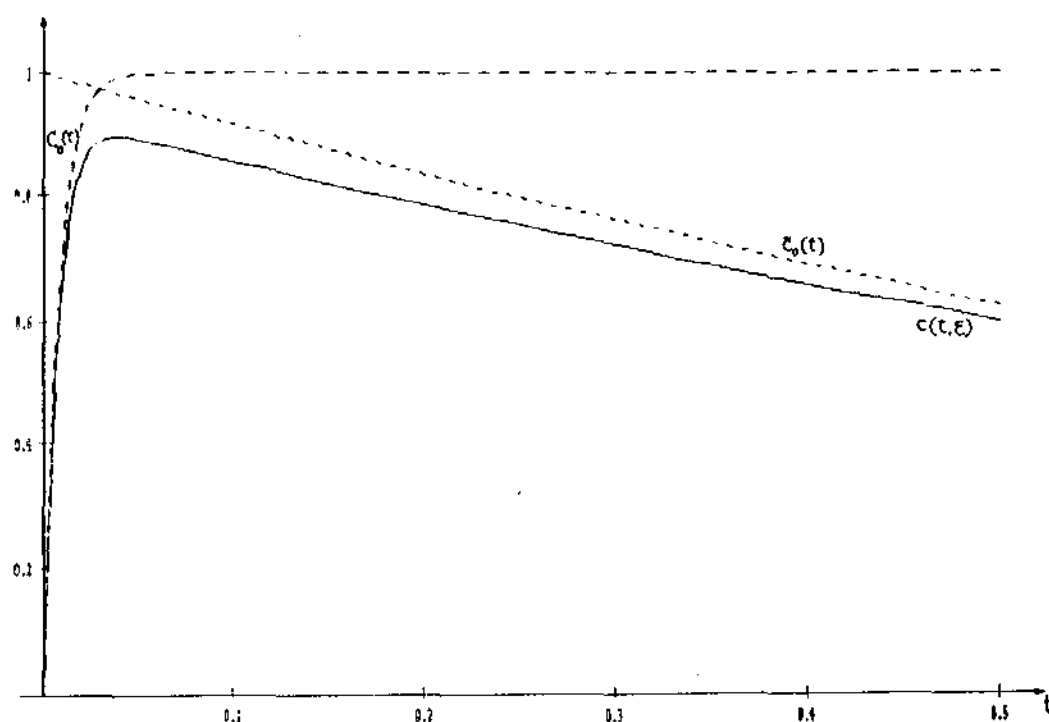


Figura 4.3

Aproximação uniforme com erro $O(\varepsilon)$

Conforme discutido nos exemplos do capítulo anterior, uma aproximação uniforme com erro $O(\varepsilon)$ em $[0, 1]$ é obtida pela adição das aproximações exterior e interior e subtração da parte comum. Então, a aproximação uniforme $s_0(t, \varepsilon)$ para o substrato é dada por

$$s_o(t, \varepsilon) = \bar{s}_o(t) + S_o(\tau) - 1 \quad (\tau = (K + 1)(\sigma + 1) t/\varepsilon)$$

$$\text{ou} \quad (13)$$

$$s_o(t, \varepsilon) = \bar{s}_o(t)$$

De modo análogo, uma primeira aproximação uniforme com erro $O(\varepsilon)$ para a concentração do complexo é dada por

$$\begin{aligned} c_o(t, \varepsilon) &= \bar{c}_o(t) + C_o(\tau) - 1 \\ &= \frac{(\sigma + 1)\bar{s}_o}{\sigma\bar{s}_o + 1} + 1 - e^{-(K + 1)(\sigma + 1)t/\varepsilon} - 1 \end{aligned}$$

Logo,

$$c_o = \frac{(\sigma + 1)\bar{s}_o}{\sigma\bar{s}_o + 1} - \exp [-(K + 1)(\sigma + 1)t/\varepsilon] \quad (14)$$

A extensão da camada limite é de ordem ε , de modo que a aproximação exterior $(\bar{s}_o, \bar{c}_o)$ nesta região é substituída pelo seu limite quando $t \rightarrow 0$, a saber $\lim_{t \rightarrow 0} (\bar{s}_o(t), \bar{c}_o(t)) = (1, 1)$. Por exemplo, para o complexo temos

$$c_o(t, \varepsilon) \approx C_o(\tau, \varepsilon) \quad \text{na camada limite.}$$

Analogamente, na região exterior a solução interior $(S_o(\tau), C_o(\tau))$ é substituída pelo seu limite quando $\tau \rightarrow \infty$. Portanto,

$$c_o(t, \varepsilon) \approx \bar{c}_o(t) \quad \text{fora da camada limite.}$$

Isto pode ser observado na Figura 4.3.

Representamos na Figura 4.4 a solução $c(t, \varepsilon)$ e a aproximação uniforme com erro $O(\varepsilon)$ $c_0(t, \varepsilon)$ dada pela expressão (14).

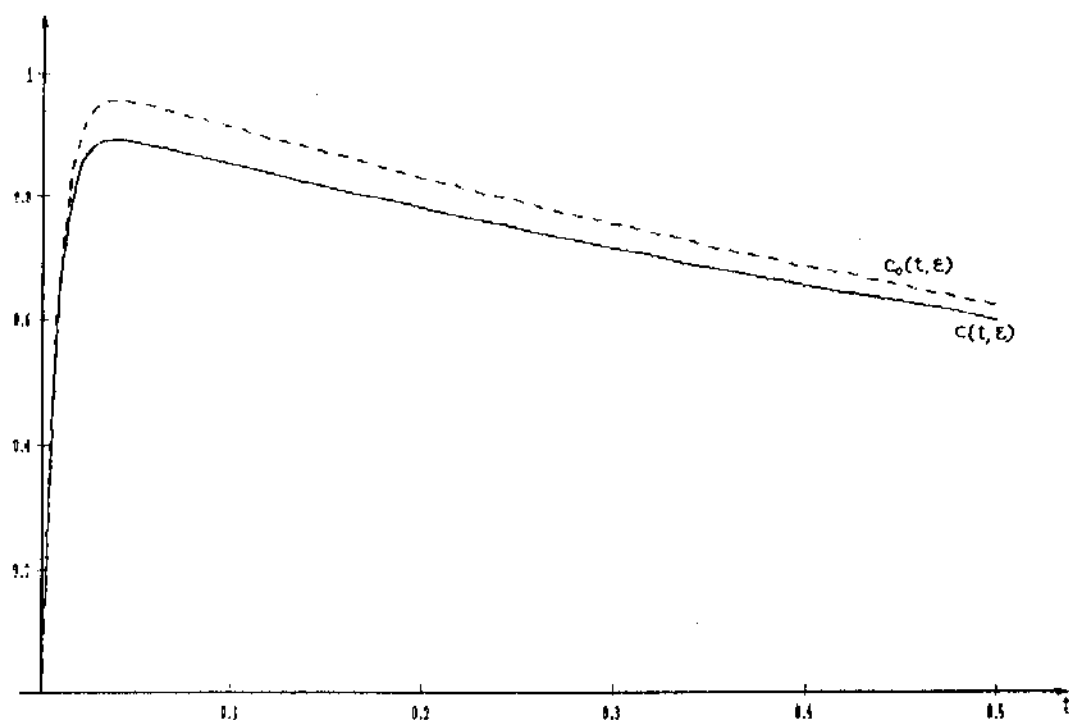


Figura 4.4

Aproximações superiores

Até agora determinamos as aproximações mais simples para as equações interiores e exteriores e também uma primeira aproximação uniforme com erro $O(\varepsilon)$ para a solução do problema de perturbação singular. Para melhorar estas aproximações assumimos a existência de expansões assintóticas em potências de ε para as soluções interiores e exteriores. As soluções interiores têm então a forma

$$S(\tau, \varepsilon) = S_0(\tau) + S_1(\tau) \varepsilon + \dots \quad (15)$$

$$G(\tau, \varepsilon) = G_0(\tau) + G_1(\tau) \varepsilon + \dots$$

Substituindo em (5) e igualando os termos de mesma ordem em ε , encontramos que os primeiros termos desta expansão correspondem às aproximações obtidas em (8). Os coeficientes dos termos de ordem ε satisfazem então às seguintes equações:

$$\frac{dS_1}{d\tau} = -S_0 + \frac{\sigma}{\sigma+1} G_0 S_0 + \frac{K(K+1)^{-1}}{\sigma+1} G_0, \quad (16)$$

$$\frac{dG_1}{d\tau} = -\frac{\sigma S_0 + 1}{\sigma+1} G_1 + \left(1 - \frac{\sigma}{\sigma+1} G_0\right) S_1$$

As soluções deste sistema devem satisfazer às condições iniciais para $\tau = 0$ (isto é, $t = 0$), obtidas pela substituição das expansões nas condições iniciais dadas em (6). Portanto, temos

$$S_1(0) = 0, \quad G_1(0) = 0. \quad (17)$$

Resolvendo o sistema (16) com as condições acima, temos

$$S_1(\tau) = \frac{-1}{(\sigma+1)(K+1)} \left[\tau + (\sigma(K+1) + K)(1 - e^{-\tau}) \right], \quad (18)$$

$$C_1(\tau) = \frac{-1}{(\sigma+1)^2(K+1)} \left\{ \tau + (\sigma(K+1) + K - 1) + (\sigma(K+1) + K) e^{-2\tau} \right. \\ \left. + \left[\sigma\tau^2 + (\sigma^2(K+1) - \sigma - K)\tau - (2\sigma(K+1) + 2K - 1) \right] e^{-\tau} \right\}$$

Da mesma forma, procuramos as soluções exteriores como expansões assintóticas em potências de ε :

$$\bar{s}(t, \varepsilon) = \bar{s}_0(t) + \bar{s}_1(t) \varepsilon + \dots \\ \bar{c}(t, \varepsilon) = \bar{c}_0(t) + \bar{c}_1(t) \varepsilon + \dots, \quad (19)$$

as quais devem satisfazer às equações

$$\frac{d\bar{s}_1}{dt} = (K+1) \left[(\sigma\bar{c}_0 - (\sigma+1)\bar{s}_1 + (\sigma\bar{s}_0 + K(K+1)^{-1})\bar{c}_1 \right] \\ \frac{d\bar{c}_0}{dt} = (K+1) \left[((\sigma+1) - \sigma\bar{c}_0)\bar{s}_1 - (\sigma\bar{s}_0 + 1)\bar{c}_1 \right] \quad (20)$$

As condições iniciais para (20) deverão ser determinadas pela superposição.

Para fazer a superposição de soluções, introduzimos uma variável intermediária τ_i tal que

$$\tau_{\epsilon} = \frac{t}{\psi(\epsilon)}, \quad \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \psi(\epsilon) = 0, \quad \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{\psi(\epsilon)}{\epsilon} = \infty \quad (21)$$

Uma vez que as soluções interiores estão completas até $O(\epsilon^2)$, podemos escrevê-las em termos da variável intermediária. Então uma expansão intermediária para o substrato é

$$\begin{aligned} S(\tau_0 \psi/\epsilon, \epsilon) &= S_0(\tau_0 \psi/\epsilon) + \epsilon S_1(\tau_0 \psi/\epsilon) + \dots \\ &= 1 - \frac{\epsilon}{(\sigma+1)(K+1)} [\tau_0 \psi/\epsilon + (\sigma(K+1) + K)(1 - e^{-\tau_0 \psi/\epsilon})] + \dots \end{aligned} \quad (22)$$

com $\tau_0 = (K+1)(\sigma+1)\tau_{\epsilon}$.

Entretanto, não há necessidade de retermos todos os termos de (22). O termo transcendentemente pequeno (TST),

$$\frac{\sigma(K+1) + K}{(\sigma+1)(K+1)} e^{-(K+1)(\sigma+1)\tau_{\epsilon} \psi/\epsilon},$$

de $S_1(\tau_{\epsilon} \psi/\epsilon)$ decresce exponencialmente para zero quando $\epsilon \rightarrow 0$, τ_{ϵ} fixo; portanto, pode ser desprezado se comparado com o termo polinomial de ordem ϵ . Assim, escrevemos (22) como

$$\begin{aligned} S((K+1)(\sigma+1)\tau_{\epsilon} \psi/\epsilon, \epsilon) &= 1 - \tau_{\epsilon} \psi - \\ &- \frac{(\sigma(K+1) + K)}{(\sigma+1)(K+1)} \epsilon + o(\epsilon) \end{aligned} \quad (23)$$

Esta expressão deve ser ajustada com a solução exterior $\bar{s}(t, \epsilon)$ para $t = \tau_{\epsilon} \psi$. O "matching" na primeira aproximação foi possível devido à escolha adequada de $\bar{s}_0(0)$. Analisemos agora $\bar{s}_0(t)$ em uma vizinhança de $t = 0$. Para $t \approx 0$ uma expansão em série de potências em t é apropriada:

$$\begin{aligned}\bar{s}_0(t) &= \bar{s}_0(0) + \dot{\bar{s}}_0(0)t + O(t^2) \\ &= 1 - t + O(t^2)\end{aligned}\quad (24)$$

Reescrevemos a solução exterior com erro $O(\varepsilon^2)$ na variável intermediária da seguinte forma:

$$\begin{aligned}\bar{s}_0(\tau_1\psi) + \varepsilon \bar{s}_1(\tau_1\psi) + O(\varepsilon^2) &= \\ &= \bar{s}_0(0) + \dot{\bar{s}}_0(0) \tau_1\psi + O(\psi^2) + \varepsilon \bar{s}_1(0) + O(\varepsilon\psi) + O(\varepsilon^2)\end{aligned}$$

A superposição

$$\begin{aligned}\left[1 - \tau_1\psi - \frac{(\sigma(K+1)+K)}{(\sigma+1)(K+1)} \varepsilon \right] - \left[\bar{s}_0(0) + \dot{\bar{s}}_0(0) \tau_1\psi + \varepsilon \bar{s}_1(0) \right] &= \\ &= O(\psi^2) + O(\varepsilon\psi) + O(\varepsilon^2),\end{aligned}$$

exige que $\bar{s}_1(0) = - \frac{(\sigma(K+1)+K)}{(\sigma+1)(K+1)} \varepsilon$, que é a condição inicial necessária para resolver (20).

Na verdade a superposição só é possível se

$$\begin{aligned}\lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} \frac{1}{\varepsilon} \left\{ [S_0(\tau) + \varepsilon S_1(\tau)]_{\tau=\tau_0\psi/\varepsilon} - \right. \\ \left. - [\bar{s}_0(0) + t\dot{\bar{s}}_0(0) + \varepsilon\bar{s}_1(0)]_{t=\tau_1\psi} \right\} = 0,\end{aligned}$$

ou seja, se $\psi^2/\varepsilon \rightarrow 0$ quando $\varepsilon \rightarrow 0^+$. Em outras palavras, a condição de ajuste é válida se existe uma variável intermediária tal que $\varepsilon \ll \psi \ll \sqrt{\varepsilon}$.

Podemos agora completar nossa aproximação com erro de $O(\varepsilon^2)$, calculando os coeficientes $\bar{s}_1(t)$ e $\bar{c}_1(t)$ a partir de (20),

$$\bar{s}_1 = \frac{(\sigma + 1)\bar{s}_0}{\sigma\bar{s}_0 + 1} \left[\frac{K}{K+1} \ln \frac{\sigma\bar{s}_0 + 1}{(\sigma+1)\bar{s}_0} - \frac{K(K+1)^{-1} + \sigma\bar{s}_0}{\sigma\bar{s}_0 + 1} \right] \quad (25)$$

$$\bar{c}_1 = \frac{(\sigma + 1)^2}{(\sigma\bar{s}_0 + 1)^2} \left[\frac{2\bar{s}_0}{(K+1)(\sigma\bar{s}_0 + 1)} - \bar{s}_0 + \frac{K}{K+1} \bar{s}_0 \ln \frac{\sigma\bar{s}_0 + 1}{(\sigma+1)\bar{s}_0} \right]$$

4.3 Aproximação uniforme pelo Método de Vasil'eva

Examinaremos agora as equações diferenciais da cinética enzimática através da Teoria de Perturbação Singular de Vasil'eva. Veremos, em primeiro lugar, que o problema de Michaelis-Menten satisfaz as condições (1)-(4) do Teorema de Vasil'eva enunciado no capítulo anterior. A partir disso, construiremos uma aproximação uniforme em $[0, T]$ de $O(\varepsilon^2)$ a qual deverá corresponder à aproximação de mesma ordem obtida por "matching".

Vamos considerar novamente o sistema adimensional obtido por Segel

$$\frac{ds}{dt} = (K+1) \left[-(\sigma+1)s + \sigma cs + K(K+1)^{-1} c \right] = f(s, c) \quad (1)$$

$$\varepsilon \frac{dc}{dt} = (K+1) \left[(\sigma+1)s - \sigma cs - c \right] = g(s, c)$$

$$s(0, \varepsilon) = 1,$$

$$c(0, \varepsilon) = 0.$$

Inicialmente observamos que as funções $f(s,c)$ e $g(s,c)$ são continuamente diferenciáveis em $\mathbb{R}^2$.

Fazendo $\varepsilon = 0$ em (1) obtemos o problema degenerado

$$\begin{aligned}\frac{d\bar{s}_0}{dt} &= f(\bar{s}_0, \bar{c}_0) \\ 0 &= g(\bar{s}_0, \bar{c}_0)\end{aligned}\tag{2}$$

$$\bar{s}_0(0) = 1$$

A segunda equação em (2) é algébrica e tem uma única solução em $[0, T]$:

$$\bar{c}_0(t) = \frac{(\sigma + 1)\bar{s}_0}{\sigma\bar{s}_0 + 1} = \phi(\bar{s}_0).\tag{3}$$

Substituindo $\bar{c}_0(t) = \phi(\bar{s}_0)$ na primeira equação de (2) temos o seguinte problema de Cauchy

$$\begin{aligned}\frac{d\bar{s}_0}{dt} &= \frac{-(\sigma + 1)\bar{s}_0}{\sigma\bar{s}_0 + 1}, \\ \bar{s}_0(0) &= 1,\end{aligned}\tag{4}$$

cujas solução coincide com aquela determinada pelo "matching", ou seja,

$$\sigma\bar{s}_0 + \ln \bar{s}_0 = -(\sigma + 1)t + \sigma\tag{5}$$

Logo, existe uma solução $(\bar{s}_0, \bar{c}_0)$ do problema degenerado com

$\bar{c}_0(t)$ e $\bar{s}_0(t)$ dadas por (3) e (5), respectivamente.

Por outro lado, a condição

$$\frac{\partial g}{\partial c}(\bar{s}_0, \phi(\bar{s}_0)) = -(K+1)(\alpha \bar{s}_0 + 1) < 0 \quad (6)$$

afirma que a raiz $\bar{c}_0 = \phi(\bar{s}_0)$ é estável segundo Tikhonov para o sistema (1). Portanto, existe uma vizinhança invariante e atratora de $O(\epsilon)$ da solução degenerada $(\bar{s}_0, \bar{c}_0)$ no plano de fase (Figura 4.5).

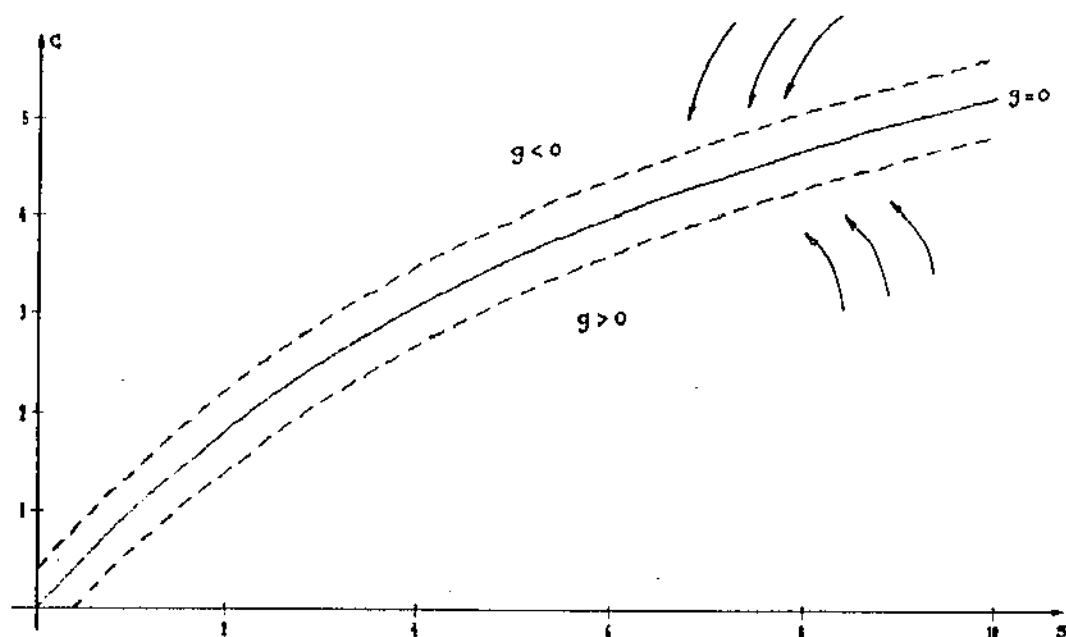


Figura 4.5

O Teorema de Vasil'eva garante então a existência e unicidade da solução $(s(t, \epsilon), c(t, \epsilon))$ do problema (1) no intervalo $[0, T]$ que

pode ser escrita como

$$s(t, \varepsilon) = \sum_{n=0}^N [\bar{s}_n(t) + \Delta S_n(\tau)] \varepsilon^n + O(\varepsilon^{N+1})$$

(7)

$$c(t, \varepsilon) = \sum_{n=0}^N [\bar{c}_n(t) + \Delta C_n(\tau)] \varepsilon^n + O(\varepsilon^{N+1})$$

uniformemente em $[0, T]$.

Antes de prosseguir, observamos que as soluções $s(t, \varepsilon)$, $c(t, \varepsilon)$, após uma camada limite inicial (pré-estado estacionário), estarão efetivamente em uma vizinhança $O(\varepsilon)$ das soluções degeneradas $\bar{s}_0(t)$ e $\bar{c}_0(t)$. Em particular, podemos afirmar que para o substrato,

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} s(t, \varepsilon) = \bar{s}_0(t)$$

uniformemente em $[0, T]$. Devido à camada limite, a convergência no caso do complexo não é uniforme em $[0, T]$, no entanto, ela é uniforme em ε -intervalos do tipo $[\varphi(\varepsilon), T]$ com $\varphi(\varepsilon) \rightarrow 0$ para $\varepsilon \rightarrow 0^+$. Assim,

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} c(t, \varepsilon) = \bar{c}_0(t)$$

uniformemente em $[\varphi(\varepsilon), T]$ ($\varepsilon \rightarrow 0^+$).

Nos gráficos da Figura 4.6 representamos as soluções $s(t, \varepsilon)$ e $c(t, \varepsilon)$ em função do tempo com condições iniciais $s(0, \varepsilon) = 1$ e $c(0, \varepsilon) = 0$. O caso (a) mostra $s(t, \varepsilon)$ na vizinhança invariante $\bar{s}_0(t)$ para todo $t \in [0, T]$. Em (b) vemos a solução $c(t, \varepsilon)$ sendo atraída durante o intervalo da camada limite para a vizinhança $O(\varepsilon)$ da

solução degenerada $\bar{c}_0(t)$ (linha tracejada). Após entrar na vizinhança a solução não a abandona mais, confirmando a Hipótese de Estado Quase-Estacionário feita em Bioquímica.

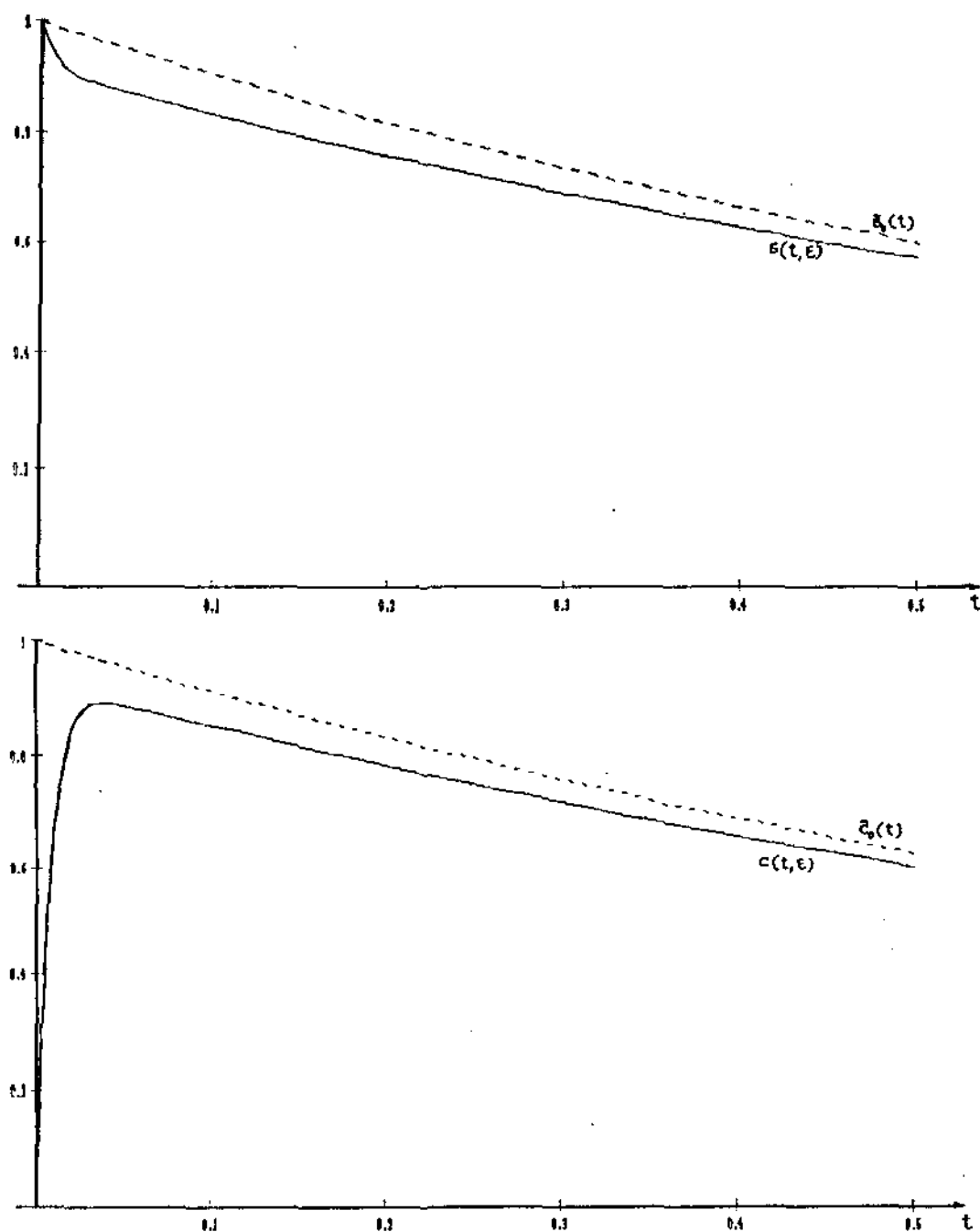


Figura 4.6

Passemos agora à construção da expansão formal da aproximação uniforme com erro $O(\varepsilon^2)$ para a solução das equações de Michaelis-Menten. Assumimos as seguintes expansões para o substrato e complexo, respectivamente:

$$s(t, \varepsilon) = [\bar{s}_0(t) + \Delta S_0(\tau)] + [\bar{s}_1(t) + \Delta S_1(\tau)] \varepsilon + O(\varepsilon^2), \quad (8)$$

$$c(t, \varepsilon) = [\bar{c}_0(t) + \Delta C_0(\tau)] + [\bar{c}_1(t) + \Delta C_1(\tau)] \varepsilon + O(\varepsilon^2),$$

onde $\bar{s}_0$, $\bar{s}_1$, $\bar{c}_0$ e $\bar{c}_1$ são os coeficientes das expansões exteriores de $O(\varepsilon^2)$ e ΔS_0 , ΔS_1 , ΔC_0 , ΔC_1 , os termos de correção correspondentes.

Nas expansões em (8) os coeficientes devem satisfazer as condições iniciais

$$\bar{s}_0(0) + \Delta S_0(0) = 1, \quad \bar{s}_1(0) + \Delta S_1(0) = 0, \quad (9)$$

$$\bar{c}_k(0) + \Delta C_k(0) = 0 \quad (k = 0, 1),$$

e a condição de decaimento imposta sobre o termo de correção, a saber,

$$\lim_{\tau \rightarrow \infty} \Delta S_k(\tau) = 0 \quad \text{e} \quad \lim_{\tau \rightarrow \infty} \Delta C_k(\tau) = 0 \quad (10)$$

Esta condição é indicada na Figura 4.7 para a correção de $O(\varepsilon)$, $\Delta C_0(\tau) = C_0(\tau) - \bar{c}_0(0)$. A diferença $C_0(\tau) - \bar{c}_0(0)$ (representada na figura pelos segmentos verticais) desempenha o papel de correção da condição inicial que não é satisfeita por $\bar{c}_0(t)$. Observe que $\Delta C_0(\tau)$ é importante na camada limite e insignificante fora dela.

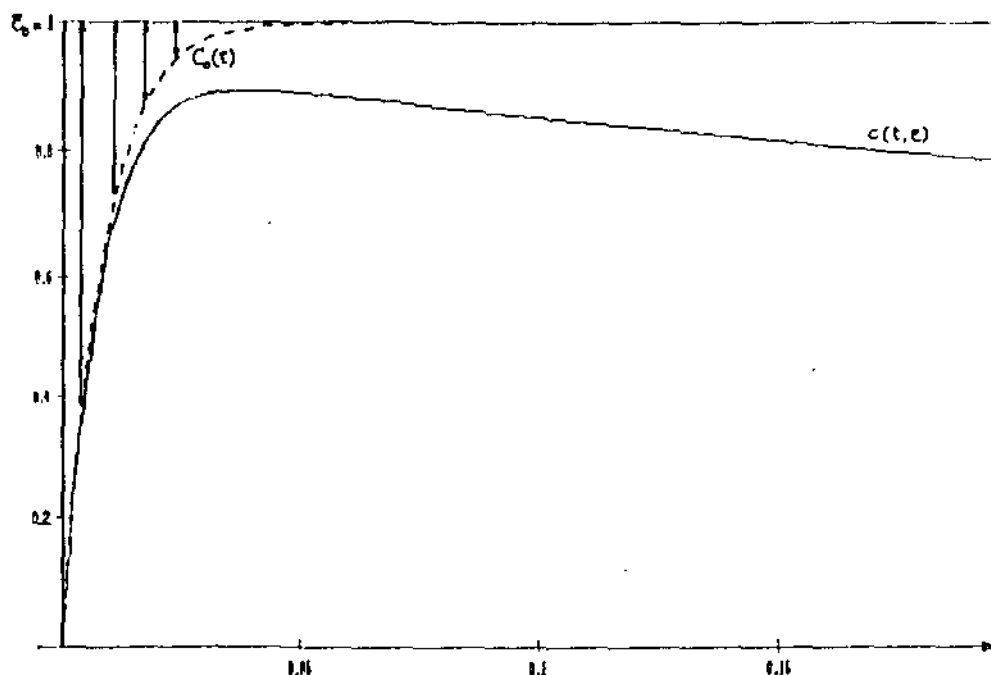


Figura 4.7

A expressão $\bar{c}_0(t) + C_0(\tau) - \bar{c}_0(0)$ satisfaz a condição inicial correta para $t = 0$.

As soluções exteriores $O(\epsilon^2)$ são escritas como

$$\bar{s}(t, \epsilon) = \bar{s}_0(t) + \bar{s}_1(t)\epsilon + O(\epsilon^2), \quad (11)$$

$$\bar{c}(t, \epsilon) = \bar{c}_0(t) + \bar{c}_1(t)\epsilon + O(\epsilon^2),$$

e obtidas a partir do sistema em (1), embora não satisfaçam àquelas condições iniciais. Como ficará claro a seguir, as condições iniciais corretas para as aproximações exteriores serão determinadas a partir das condições (9) via termos de correção.

Com a mudança de variável $\tau = (\sigma + 1)(K + 1)t/\epsilon$, o sistema (1) para $s(\tau, \epsilon) = s(\epsilon\tau/(\sigma+1)(K+1), \epsilon)$ e $c(\tau, \epsilon) = c(\epsilon\tau/(\sigma+1)(K+1), \epsilon)$

torna-se

$$\begin{aligned}\frac{ds}{d\tau} &= \varepsilon \left[-s + \frac{\sigma}{\sigma+1} sc + \frac{K(K+1)^{-1}}{\sigma+1} c \right] \\ \frac{dc}{d\tau} &= s - \frac{\sigma}{\sigma+1} sc + \frac{1}{\sigma+1} c\end{aligned}\quad (12)$$

$$s(0, \varepsilon) = 1, \quad c(0, \varepsilon) = 0$$

Agora, substituindo as expansões (8) em (12), obtemos as seguintes equações para os coeficientes

$$\frac{d\Delta S_0}{d\tau} = 0 \quad (13)$$

$$\begin{aligned}\frac{d\Delta C_0}{d\tau} &= (\bar{s}_0(0) + \Delta S_0) - \frac{\sigma}{\sigma+1} (\bar{s}_0(0) + \Delta S_0)(\bar{c}_0(0) + \Delta C_0) - \\ &\quad - \frac{1}{\sigma+1} (\bar{c}_0(0) + \Delta C_0)\end{aligned}$$

e

$$\begin{aligned}
\frac{d\Delta S_1}{d\tau} = & - \frac{1}{(\sigma+1)(K+1)} \frac{d\bar{s}_0}{dt}(0) - (\bar{s}_0(0) + \Delta S_0) + \\
& + \frac{\sigma}{\sigma+1} (\bar{s}_0(0) + \Delta S_0)(\bar{c}_0(0) + \Delta C_0) + \\
& + \frac{K(K+1)^{-1}}{\sigma+1} (\bar{c}_0(0) + \Delta C_0)
\end{aligned}
\tag{14}$$

$$\begin{aligned}
\frac{d\Delta C_1}{d\tau} = & - \frac{1}{(\sigma+1)(K+1)} \frac{d\bar{c}_0}{dt}(0) - (\bar{s}_1(0) + \Delta S_1) - \\
& - \frac{\sigma}{\sigma+1} (\bar{s}_0(0) + \Delta S_0)(\bar{c}_1(0) + \Delta C_1) - \\
& - \frac{\sigma}{\sigma+1} (\bar{s}_1(0) + \Delta S_1)(\bar{c}_0(0) + \Delta C_0) - \frac{1}{\sigma+1} (\bar{c}_1(0) + \Delta C_1)
\end{aligned}$$

Pela primeira equação em (13), juntamente com a condição $\Delta S_0(\tau) \rightarrow 0$ ($\tau \rightarrow \infty$) dada em (10), temos

$$\Delta S_0(\tau) = 0 \tag{15}$$

O próximo passo é encontrar $\bar{s}_0(0)$, condição necessária na obtenção das aproximações externas com erro $O(\varepsilon)$. (compare com a seção anterior)

De (9) vem

$$\bar{s}_0(0) = 1$$

Para completar a aproximação uniforme com erro $O(\varepsilon)$, resolvemos a segunda equação de (13), com a condição inicial

obtida de (9), $\Delta C_0(0) = -1$. Assim,

$$\Delta C_0(\tau) = -e^{-\tau} \quad (16)$$

Resta agora solucionar as equações do sistema (14). A primeira equação de (14), após a substituição dos termos já conhecidos fica

$$\frac{d\Delta S_1}{d\tau} = - \frac{\sigma + K(K+1)^{-1}}{\sigma + 1} e^{-\tau} \quad (17)$$

Integrando, temos

$$\Delta S_1(\tau) = \Delta S_1(0) + \int_0^{\tau} - \frac{\sigma + K(K+1)^{-1}}{\sigma + 1} e^{-\xi} d\xi \quad (18)$$

Para garantir que a condição (10) seja satisfeita, escolhemos

$$\Delta S_1(0) = - \left[\int_0^{\infty} - \frac{\sigma + K(K+1)^{-1}}{\sigma + 1} e^{-\xi} d\xi \right] \quad (19)$$

ou seja,

$$\Delta S_1(0) = \frac{\sigma + K(K+1)^{-1}}{\sigma + 1} \quad (20)$$

Portanto,

$$\Delta S_1(\tau) = - \frac{\sigma + K(K+1)^{-1}}{\sigma + 1} e^{-\tau} \quad (21)$$

Usamos a condição (20) para encontrar a condição inicial necessária na obtenção dos coeficientes $\bar{s}_1(t)$ e $\bar{c}_1(t)$ da expressão anterior (11). Eles satisfazem o sistema (20) da seção anterior.

Logo,

$$\bar{s}_1(0) = - \frac{\sigma + K(K+1)^{-1}}{\sigma + 1} \quad (22)$$

Após alguns cálculos, verificamos que as expressões para $\bar{s}_1(t)$ e $\bar{c}_1(t)$ são exatamente as mesmas obtidas anteriormente pelo "matching" (ver equações (25) de 4.2).

Completamos nossa aproximação assintótica com erro $O(\varepsilon^2)$ determinando a expressão para $\Delta C_1(\tau)$:

$$\Delta C_1(\tau) = - \frac{(K+1)\sigma + K}{(\sigma+1)(K+1)} \tau e^{-\tau} + \frac{\sigma [(K+1)\sigma + K]}{(\sigma+1)^2 (K+1)} e^{-\tau} \quad (23)$$

Portanto a aproximação uniforme de ordem $O(\varepsilon^2)$ em $[0, T]$ é dada por

$$s(t, \varepsilon) = [\bar{s}_0(t) + \Delta S_0(\tau)] + \varepsilon [\bar{s}_1(t) + \Delta S_1(\tau)] + O(\varepsilon^2),$$

$$c(t, \varepsilon) = [\bar{c}_0(t) + \Delta C_0(\tau)] + \varepsilon [\bar{c}_1(t) + \Delta C_1(\tau)] + O(\varepsilon^2).$$

COMENTARIOS FINAIS

Como uma alternativa ao método heurístico de superposição de soluções, apresentamos o método de Vasil'eva derivado de uma teoria rigorosa. Verificamos que os resultados são idênticos até erro de $O(\varepsilon^2)$, de acordo com os obtidos por Segel e na secção 4.2.

O teorema que é clássico (1962) não foi demonstrado, nossa opção foi a de apresentar as idéias sobre sua validade e aplicar o método formal na construção de uma solução aproximada.

O caráter heurístico mais geral do método de superposição ("matching") dificilmente pode ser encapsulado em todo o seu alcance em um teorema, em contraste com o método de Vasil'eva que, embora possa ser generalizado (ver Hoppensteadt [17], O'Malley [31]), tem um escopo bem mais limitado do que o método de superposição; a sua vantagem está no rigor analítico e na interpretação geométrica que nos possibilita.

Observa-se ainda que os métodos de "matching" e de Tikhonov-Vasil'eva fazem uso de um processo de superposição assintótica das aproximações exterior e interior; a diferença consistindo no fato de que o "matching" superpõe as duas soluções previamente calculadas em uma região intermediária enquanto que o método de Tikhonov-Vasil'eva toma a aproximação exterior como básica e superpõe a ela uma correção para a região de camada limite.

Esquema de comparação

"MATCHING" $E + I - M$

APROX. INTERIOR (I)

APROX. EXTERIOR (E)

AJUSTE ("MATCHING") (M)

$E - M \sim 0$

$E \sim I \sim M$

$I - M \sim 0$

TIKHONOV-VASIL'EVA $E + \Delta E$

APROX. EXTERIOR (DEGENERADA) (E)

CORREÇÃO INTERIOR (ΔE)

$\Delta E \sim 0$

As contas, embora tenham sido evitadas em geral no texto, exigiram um trabalho considerável. Este fato deve-se fundamentalmente a que a primeira aproximação exterior é dada de maneira implícita.

O método recursivo de Vasil'eva é bem definido (ao contrário do "matching" que exige um ajuste em cada etapa) e pode ser programado com mais facilidade. Aproximações de ordem superior podem ser obtidas por programação em linguagem simbólica tipo MATHEMATICA [50], o que sugere uma abertura para um trabalho futuro.

Nosso estudo considerou apenas a distribuição homogênea dos reagentes, o que resultou em um modelo com equações diferenciais ordinárias. Pretendemos em trabalhos futuros incluir o fenômeno de difusão que se torna essencial quando observamos que, do ponto de vista experimental, o processo dificilmente inicia-se com uma

distribuição homogênea. O modelo matemático neste caso será descrito por um sistema de duas equações diferenciais parciais não lineares de reação-difusão, onde ocorre um fenômeno do tipo reação rápida acoplada à difusão lenta. É importante observar que a difusão, embora lenta, é essencial para sustentar o desenvolvimento da reação em sistemas não homogêneos.

Referências Bibliográficas

- [1] AIKEN, R.G.: *Stiff Computation*. Oxford University Press, 1985.
- [2] AIKEN, R.G., VENKATESHWARAN, S.: Letter to the Editor, Reply to Dr. Plesner. *Math. Biosc.* 74, 129-31, 1985.
- [3] ARNOLD, V.: *Equações Diferenciais Ordinárias*. Moscou, Editora Mir, 1985.
- [4] BASSANEZI, R.G., FERREIRA Jr., W.G.: *Equações Diferenciais com Aplicações*. São Paulo, Editora Harbra, 1988.
- [5] BATCHELOR, G.K.: *An Introduction to Fluid Dynamics*. Cambridge, Cambridge Univ. Press, 1970.
- [6] BENDER, C., ORSZAG, S.: *Advanced Mathematical Methods*. Tokyo, McGraw-Hill, 1978.
- [7] BOWEN, J., ACRIVOS, A., OPPENHEIM, A.: Singular Perturbation Refinement to Quasi-Steady State Approximation in Chemical Kinetics. *Chem. Eng. Sci.* 18, 177-88, 1963.
- [8] BRITTON, N.F.: *Reaction-Diffusion Equations and their Applications to Biology*. New York, Academic Press, 1986.
- [9] COLLETTE, J.P.: *Historia de las Matematicas*. Mexico, Siglo Veintiuno Editores, 1986.
- [10] DAHLQUIST, G., EDSBERG, L., SKOLLERMO, G., SODERLIND, G.: Are the Numerical Methods and Software Satisfactory for Chemical Kinetics? *Numerical Integration of Differential Equations*. Berlin, Springer-Verlag, 1980.
- [11] DE BRUIJN, N.G.: *Asymptotic Methods in Analysis*. Amsterdam, 3rd edition, North-Holland Publishing Company, 1958.
- [12] DIXON, M., WEBB, E.C.: *Enzymes*. New York, 3rd edition, Academic Press, 1979.
- [13] EDELSTEIN-KESHET, L.: *Mathematical Models in Biology*, New York, Random House, 1988.
- [14] FERSTH, A.: *Enzyme Structure and Mechanism*. 2nd edition, New York, W.F. Freeman, 1985.

- [15] HEINEKEN, F.G., TSUCHIYA, H.M., ARIS, R.: On the Mathematical Status of the Pseudo-Steady State Hypothesis of Biochemical Kinetics. *Math. Biosc.* 1, 95-113, 1967.
- [16] HOLMBERG, A.: On the Practical Identifiability of Microbial Growth Models Incorporating Michaelis-Menten Type Non-linearities. *Math. Biosc.* 62, 23-43, 1982.
- [17] HOPPENSTEADT, F.: Properties of Solutions of Ordinary Differential Equations with Small Parameters. *Communications on Pure and Applied Mathematics*, XXIV, 807-840, 1971.
- [18] KEENER, J.P.: Principles of Applied Mathematics. Transformation and Approximation. Addison-Wesley Publishing Company, 1988.
- [19] KERNEVEZ, J.P.: Enzyme Mathematics. Amsterdam, North-Holland Publishing Company, 1980.
- [20] KEVORKIAN, J., COLE, J.D.: Perturbation Methods in Applied Mathematics. New York, Springer-Verlag, 1981.
- [21] KLINE, M.: Mathematical thought from Ancient to Modern Times. New York, Oxford University Press, 1972.
- [22] LAGERSTROM, P.A.: Matched Asymptotic Expansions. New York, Springer-Verlag, 1988.
- [23] LEHNINGER, A.L.: Principles of Biochemistry. New York, Worth Publishing, 1982.
- [24] LIN, C.C., SEGEL, L.A.: Mathematics Applied to Deterministic Problems in the Natural Sciences. New York, Macmillan, 1974.
- [25] LUNSQUIST, F., WOLTERS, H.: The Kinetics of Alcohol Elimination in Man. *Acta Pharmacol. et Toxicol.* 14, 265-89, 1958.
- [26] MERRIL, S.J.: Foundations of the Use of an Enzyme-Kinetic Analogy in Cell-Mediated Cytotoxicity. *Math. Biosc.* 62, 219-35, 1982.
- [27] MIRANKER, W.L.: Numerical Methods for Stiff Equations and Singular Perturbation Problems. D. Reidel Publishing Company. Holland, 1981.

- [28] MONOD, J.: The Growth of Bacterial Cultures. *Ann. Rev. Microb.* 3, 371-94, 1949.
- [29] MURRAY, J.D.: Asymptotic Analysis. Springer-Verlag, New York Inc., 1984.
- [30] MURRAY, J.D.: Mathematical Biology. New York, Springer-Verlag, 1989.
- [31] O'MALLEY, R.E.: Introduction to Singular Perturbations. New York, Academic Press, 1974.
- [32] O'MALLEY, R.E.: On Nonlinear Singularly Perturbed Initial Value Problems. *SIAM Review.* 30.(2), 193-212, 1988.
- [33] PERELSON, A.S., SEGEL, L.A.: A Singular Perturbation Approach to Diffusion Reaction Equations Containing a Point Source, with Application to the Hemolytic Plaque Assay. *J. Math. Biol.* 6, 75-85, 1978.
- [34] PLESNER, I.W.: Letter to the Editor. *Math. Biosc.* 74, 125-27, 1985.
- [35] RUBINOW, S.I.: Introduction to Mathematical Biology. New York, John Wiley & Sons Inc., 1975.
- [36] SEGEL, L.A.: Simplification and Scaling. *SIAM Review.* 14.(4), 547-570, 1972.
- [37] SEGEL, L.A.(ed.): Mathematical Models in Molecular and Cellular Biology. Cambridge, Cambridge University Press, 1980.
- [38] SEGEL, L.A.: Modelling Dynamic Phenomena in Molecular and Cellular Biology. Cambridge, Cambridge University, 1984.
- [39] SEGEL, L.A.: On the Validity of the Steady State Assumption of Enzyme Kinetics. *Bulletin of Mathematical Biology.* 50.(6), 579-93, 1988.
- [40] SEGEL, L.A., SLEMROD, M.: The Quasi-Steady State Assumption: a Case Study in Perturbation. *SIAM Review.* 31.(3), 446-77, 1989.
- [41] SEGEL, L.A.: Conferências no IMECC-UNICAMP, junho de 1989.

- [42] SESHADRI, M., FRITZSCH, G.: Analytical Solution of a Simple Enzyme Kinetic Problem by a Perturbative Procedure. *Biophys. Struct. Mech.* 6, 111-23, 1980.
- [43] THORNLEY, J.H.M.: *Mathematical Models in Plant Physiology*. London, Academic Press, 1976.
- [44] TIKHONOV, A.N.: On the Dependence of the Solutions of Differential Equations on a Small Parameter. *Mat. Sb.* 22, 193-204, 1948. MR 9, 588.
- [45] TIKHONOV, A.N., VASIL'EVA, A.B., SVESHNIKOV, A.G.: *Differential Equations*. Springer-Verlag, 1985.
- [46] VAN DYKE, M.: *Perturbation Methods in Fluid Mechanics*. Stanford, California, The Parabolic Press, 1975.
- [47] VASILEV, V.M., VOLPERT, A.I., KHUDYAEV, S.I.: A Method of Quasi-Stationary Concentrations for the Equations of Chemical Kinetics. *URSS Comput. Math. Phys.* 13.(3), 187-206, 1973.
- [48] VASIL'EVA, A.B.: Asymptotic Behavior of Solutions of certain Problems for Ordinary Nonlinear Differential Equations with a Small Parameter Multiplying the Highest Derivatives. *Russian Math. Surveys.* 18, 15-86, 1963.
- [49] VASIL'EVA, A.B.: The Development of the Theory of Ordinary Differential Equations with a Small Parameter Multiplying the Highest Derivative During the Period 1966-1976. *Russian Math. Surveys.* 31.(6), 109-27, 1976.
- [50] WAGNER, J.G.: Properties of the Michaelis-Menten Equation and its Integrated Form which are Useful in Pharmacokinetics. *J. Pharmacokinetics and Biopharmaceutics.* 1, 103-21, 1973.
- [51] WOLFRAM, S.: *Mathematica: A System for Doing Mathematics by Computer*. Illinois, Wolfram Research Inc., 1988.