

УДК 004.942

ДВУМЕРНОЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ИЗОЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ФОКУСИРОВАНИЯ БИОПОЛИМЕРОВ В ИММОБИЛИЗОВАННЫХ ГРАДИЕНТАХ pH

Сахарова Л. В.¹TWO-DIMENSIONAL MATHEMATICAL MODELING BY ISOELECTRIC FOCUSING
OF BIOPOLYMERS IN THE IMMOBILIZED PH-GRADIENTS

Sakharova L. V.

The problem is solved by the finite element method with FreeFem++, a high level integrated development environment (IDE) for numerically solving partial differential equations (PDE). The developed software is an obvious model of IEF, through which it is possible to optimize the real experiment and decrease the expenditures on its conducting.

Keywords: mathematical model, IEF, finite element method, FreeFem++

Введение

Изоэлектрическое фокусирование (ИЭФ) является одним из наиболее эффективных и часто применяемых методов разделения белков и нуклеиновых кислот. В настоящее время он широко используется в биохимии, молекулярной биологии, генетике, в различных отраслях медицины, фармакологии и пищевой промышленности. Метод ИЭФ обеспечивает тонкое фракционирование биополимеров, близких по своим физико-химическим свойствам. Например, этот метод незаменим при детектировании генных мутаций, приводящих к существенному изменению изоточек белка, но с трудом фиксируемых другими экспериментальными методами.

Для подобных исследований очень важно разработать режим проведения ИЭФ конкретного биополимера, чтобы обеспечить высокую надежность экспериментальных данных. Поэтому важной задачей математического моделирования в электрохимии является создание наглядных моделей, позволяющих исследовать процесс ИЭФ во времени, а также устанавливать взаимосвязь между динамикой процесса и параметрами электрофоретической камеры (ЭК). На основе используемых математических моделей ИЭФ можно повысить разрешающую способность метода, оптимизировать реальный эксперимент

в целях экономии материальных и временных затрат.

Модель, представленная в настоящей работе, основана на классических математических моделях [1, 2] и содержит новый подход к их решению в интегрированной среде разработки FreeFem++.

1. Физическая постановка задачи

В электролитическую камеру (ЭК), имеющую форму прямоугольника шириной l и высотой h , помещена смесь N биополимеров в виде пятна заданной конфигурации. В ЭК задан фиксированный градиент pH .

Считается, что для каждого из биополимеров известны его константы диссоциации $pK_1^{(k)}$, $pK_2^{(k)}$ и коэффициент миграции μ_k . Известны также количества амфолитов D_k , помещенных в ЭК. Предполагается, что температура внутри ячейки постоянна и равна T .

Требуется исследовать динамику концентрации каждого из N биополимеров во времени под действием электрического поля: рассчитать неизвестные концентрации биополимеров $\xi_k = \xi_k(x, y, t)$, $k = 1, \dots, N$ и визуализировать результаты расчетов с помощью линий уровня.

¹Сахарова Людмила Викторовна, канд. техн. наук, доцент кафедры общенаучных дисциплин филиала Морской государственной академии им. адм. Ф. Ф. Ушакова: e-mail: L_Sakharova@mail.ru

2. Математическая постановка задачи

Предполагается, что в водном растворе диссоциация k -го амфолита протекает по схеме



Здесь $\text{NH}_3^+ \text{RCOOH}$, $\text{NH}_2 \text{RCOO}^-$, $\text{NH}_2 \text{RCOOH}$ — положительный, отрицательный и «нейтральный» ионы амфолита, молярные концентрации которых обозначим ξ_1^k , ξ_{-1}^k , ξ_0^k , соответственно. Общая, или, так называемая, аналитическая концентрация амфолита определяется формулой: $\xi_k = \xi_1^k + \xi_0^k + \xi_{-1}^k$. В равновесном состоянии концентрации ионов связаны с аналитической концентрацией следующими соотношениями:

$$\xi_1^k = \alpha_1^k \xi_k, \quad \xi_{-1}^k = \alpha_{-1}^k \xi_k,$$

$$\xi_0^k = (1 - \alpha_1^k - \alpha_{-1}^k) \xi_k,$$

$$\alpha_1^k = \frac{H^2}{K_1^{(k)} K_2^{(k)} + K_1^{(k)} H + H^2},$$

$$\alpha_{-1}^k = \frac{K_1^{(k)} K_2^{(k)}}{K_1^{(k)} K_2^{(k)} + K_1^{(k)} H + H^2},$$

где α_1^k и α_{-1}^k — степени диссоциации амфолита, H — концентрация ионов водорода.

В условиях фиксированного градиента pH (заданной функции $H = H(x, y)$, неизменной во времени) концентрации биополимеров описываются системой уравнений в безразмерных переменных:

$$\frac{\partial \xi_k}{\partial t} - \text{div} \left(D_k \nabla \xi_k + \mu_k \xi_k (\alpha_1^k - \alpha_{-1}^k) \nabla \varphi \right) = 0, \quad (2.1)$$

$$k = 1, \dots, N,$$

$$\sigma \Delta \varphi + \nabla \varphi \nabla \sigma = 0, \quad (2.2)$$

$$\sigma = \sum_{k=1}^N \mu_k \left(\alpha_1^k + \alpha_{-1}^k \right) \xi_k + \mu_H H, \quad (2.3)$$

$$\left(D_k \frac{\partial \xi_k}{\partial \bar{n}} + \mu_k \xi_k \bar{n} (\alpha_1^k - \alpha_{-1}^k) \nabla \varphi \right) \Big|_{\partial D} = 0, \quad (2.4)$$

$$\left(\frac{\partial \varphi}{\partial \bar{n}} \right) \Big|_{y=0} = 0, \quad \left(\frac{\partial \varphi}{\partial \bar{n}} \right) \Big|_{y=h} = 0, \quad (2.5)$$

$$\varphi|_{x=0} = \varphi_1, \quad \varphi|_{x=l} = \varphi_2, \quad (2.6)$$

$$\iint_D \xi_k(x, y) dx dy = M_k, \quad (2.7)$$

где $D = \{x \in [0; l], y \in [0; h]\}$ — область, соответствующая ЭК; σ — проводимость среды; φ — потенциал электрического поля; $\nabla = \left(\frac{\partial}{\partial x}, \frac{\partial}{\partial y} \right)$ — градиент функции; D_k — коэффициенты диффузии, связанные с коэффициентами миграции известным уравнением

$$D_k = \varepsilon \mu_k,$$

где $\varepsilon = \frac{RT}{F}$.

Соотношение (2.1) получено на основании уравнения потока биополимера и основного уравнения теории переноса

$$\frac{\partial \xi_k}{\partial t} + \text{div } i_k = 0$$

и описывает массоперенос биополимера.

Уравнения (2.2), (2.3) выражают закон Ома, записанный в предположении, что электрический ток в растворе создается исключительно миграцией ионов каждого из N биополимеров, а также ионов водорода.

Краевое условие (2.4) отражает тот факт, что вся граница ЭК непроницаема для электролита, и, следовательно, поток каждого из биополимеров через границу равен нулю $(i_k \bar{n})|_{\partial D} = 0$.

Краевые условия (2.5) соответствуют предположению о том, что верхняя и нижняя границы области изолированы, значит, электрический ток через них равен нулю.

Условия (2.6) означают, что для ЭК определена разность потенциала между ее левой и правой границами.

Интегральное условие (2.7) означает, что масса каждого биополимера в течение всего эксперимента равна исходной массе M_k .

3. Численная реализация задачи на FreeFem++

Решение задачи осуществлялось с помощью интегрированной среды разработки FreeFem++, обладающей высокоуровневым языком программирования и предназначенной для численного решения дифференциальных уравнений в частных производных методом конечных элементов [3]. В отличие от коммерческих пакетов, предназначенных для решения уравнений в частных производных, FreeFem++ обеспечивает доступ ко всем внутренним данным и обладает возможностью создания собственных алгоритмов. В настоящее время существует развитая теория решения задач математической физики средствами языка FreeFem++, в частности, разработан обширный математический аппарат для решения задач электрофореза как метода разделения многокомпонентных смесей на отдельные компоненты при помощи внешнего электрического поля [4].

В настоящей работе представлено программное обеспечение, позволяющее решить двумерную задачу ИЭФ средствами языка FreeFem++. Алгоритм решения состоял из шести этапов.

Этап №1: Математическая постановка задачи в виде начально-краевой задачи в некоторой двумерной области D . Граница рассматриваемой области обозначена через Γ (замкнутый прямоугольный контур, обходимый против часовой стрелки в соответствии с требованиями FreeFem++). При этом нижняя и верхняя границы области обозначались $L_1 (y = 0)$ и $L_3 (y = h)$, правая и левая, соответственно, $L_2 (x = l)$ и $L_4 (x = 0)$.

Этап №2: Аппроксимация временных производных. Поиск решения задачи (2.1)–(2.7) осуществлялся на отрезке времени $[0, T]$. Был задан набор значений $t_m = m\tau$, где τ — шаг по времени. С учетом аппроксимации производной по времени конечной разностью задача (2.1)–(2.7) преобразовалась к виду:

$$\frac{\xi_k^{m+1} - \xi_k^m}{\tau} - \operatorname{div} \left(D_k \nabla \xi_k^{m+1} + \mu_k \xi_k^{m+1} (\alpha_1^k - \alpha_{-1}^k) \nabla \varphi^m \right) = 0, \quad (3.1)$$

$$k = 1, \dots, N,$$

$$\alpha_1^k = (H^{m+1})^2 \left(K_1^{(k)} K_2^{(k)} + K_1^{(k)} H^{m+1} + (H^{m+1})^2 \right)^{-1}, \quad (3.2)$$

$$\alpha_{-1}^k = K_1^{(k)} K_2^{(k)} \left(K_1^{(k)} K_2^{(k)} + K_1^{(k)} H^{m+1} + (H^{m+1})^2 \right)^{-1}, \quad (3.3)$$

$$\sigma^m \Delta \varphi^m + \nabla \varphi^m \nabla \sigma^m = 0, \quad (3.4)$$

$$\sigma^m = \sum_{k=1}^N \mu_k \left(\alpha_1^k + \alpha_{-1}^k \right) \xi_k^m + \mu_H H^m, \quad (3.5)$$

$$\left(D_k \frac{\partial \xi_k^{m+1}}{\partial \mathbf{n}} + \mu_k \xi_k^{m+1} \bar{\mathbf{n}} (\alpha_1^k - \alpha_{-1}^k) \nabla \varphi^m \right) \Big|_{\partial D} = 0, \quad (3.6)$$

$$\left(\frac{\partial \varphi^m}{\partial \mathbf{n}} \right) \Big|_{y=0} = 0, \quad \left(\frac{\partial \varphi^m}{\partial \mathbf{n}} \right) \Big|_{y=h} = 0, \quad (3.7)$$

$$\varphi^m|_{x=0} = \varphi_1, \quad \varphi^m|_{x=l} = \varphi_2, \quad (3.8)$$

$$\iint_D \xi_k^{m+1} (x, y) dx dy = M_k, \quad (3.9)$$

$$k = 1, \dots, N.$$

Таким образом, если

$$\xi_k^m (x, y) = \xi_k (x, y, t_m),$$

$$\varphi^m (x, y) = \varphi (x, y, t_m)$$

известны, то для определения функции $\xi_k^{m+1} (x, y)$ имеет место стационарная краевая задача (3.1)–(3.9). Решая ее для $m = 0, 1, \dots, n$, можно получить приближенное решение нестационарной задачи.

Этап №3. Переход к слабой (вариационной) формулировке задачи. Переход к слабой формулировке задачи осуществлялся путем умножения исходных уравнений на пробную функцию с последующим интегрированием по частям. Уравнениям (3.4), (3.5) в совокупности с условиями (3.7), (3.8) соответствовала следующая слабая формулировка задачи:

$$\iint_D \sigma^m \left(\frac{\partial \varphi^m}{\partial x} \frac{\partial \theta}{\partial x} + \frac{\partial \varphi^m}{\partial y} \frac{\partial \theta}{\partial y} \right) dx dy + \int_{L_2 \cup L_4} \theta \sigma^m \frac{\partial \varphi^m}{\partial \mathbf{n}} ds = 0; \quad (3.10)$$

$$\varphi^m|_{L_4} = \varphi_1, \quad \varphi|_{L_2} = \varphi_2 \quad (3.11)$$

(здесь θ — пробная или тестовая функция). Задаче (3.10), (3.11) в языке FreeFem++ соответствовал стандартный код решения:

```
problem pbPhi(phi,v,solver=LU)=
  int2d(Th)(sigma*(dx(phi)*dx(v)+
  dy(phi)*dy(v)))+on(L4,phi=phi1)+
  on(L2,phi=phi2);
```

Краевая задача (3.1), (3.6) была приведена к следующей слабой формулировке:

$$\begin{aligned} & \sum_{k=1}^N \iint_D \left(\frac{\theta_k \xi_k^{m+1}}{\tau} + \right. \\ & + D_k \left(\frac{\partial \xi_k^{m+1}}{\partial x} \frac{\partial \theta_k}{\partial x} + \frac{\partial \xi_k^{m+1}}{\partial y} \frac{\partial \theta_k}{\partial y} \right) \Big) dx dy + \\ & + \iint_D \left(\mu_k \xi_k^{m+1} (\alpha_1^k - \alpha_{-1}^k) \times \right. \\ & \times \left(\frac{\partial \varphi^m}{\partial x} \frac{\partial \theta_k}{\partial x} + \frac{\partial \varphi^m}{\partial y} \frac{\partial \theta_k}{\partial y} \right) \Big) dx dy - \\ & \left. - \iint_D \theta_k \frac{\xi_k^m}{\tau} dx dy = 0. \right. \end{aligned}$$

Её решение может быть осуществлено посредством стандартного кода (для краткости $k = 2$):

```
problem pb4c(c1,c2,v1,v2,
  init=m,solver=LU)
= int2d(Th)(c1*v1/dt+epsilon1*(dx(c1)*
  dx(v1)+dy(c1)*dy(v1)))
+ int2d(Th)(mu1*ff*c1*(dx(phi)*
  dx(v1)+dy(phi)*dy(v1)))
- int2d(Th)(cold1/dt*v1)
+ int2d(Th)(c2*v2/dt+epsilon2*(dx(c2)*
  dx(v2)+dy(c2)*dy(v2)))
+ int2d(Th)(mu2*ff*c2*(dx(phi)*
  dx(v2)+dy(phi)*dy(v2)))
- int2d(Th)(cold2/dt*v2);
```

Этап №4: стандартное задание границ области D в параметрической форме, триангуляция области D посредством оператора

```
mesh Th=buildmesh(L1(10*n)
  +L2(5*n)+L3(10*n)+L4(5*n));
```

выбор конечных элементов и способа решения образующейся системы линейных уравнений.

В данном случае в качестве конечных элементов были выбраны кусочно-квадратичные непрерывные конечные элементы $Vh(Th, P2)$; обеспечивающие одновременно высокую точность и скорость решения.

Этап №5. Организация цикла движения по времени. Цикл движения по времени был организован с помощью стандартного оператора

```
for(m=0;m<1000;m++).
```

На каждом шаге движения по времени проводился перерасчет концентрации для обеспечения условие (3.9):

```
for (int j=0; j<c1[].n; j++)
  {if (c1[][j]<0) c1[][j]=0;}
for (int j=0; j<c2[].n; j++)
  {if (c2[][j]<0) c2[][j]=0;}
real averC1
  =(int2d(Th)(c1)-massac1)/area0;
c1=c1-averC1;
real averC2
  =(int2d(Th)(c2)-massac2)/area0;
c2=c2-averC2;
```

Этап №6. Визуализация решения и вывод дополнительной информации о задаче. Визуализация расчетов на каждом шаге по времени обеспечивалась кодом программы

```
plot(sigma, cmm=++),
```

выводившим на экран линии уровня функции σ , в полной мере отражающей распределение концентраций биополимеров. Начальное распределение полимеров задавалось либо в виде круга [5]

$$\xi_k^0(x, y) = A_k \left(1 + \operatorname{th} \left(-\beta \left((x - x_0)^2 + (y - y_0)^2 - r_0^2 \right) \right) \right),$$

(A_k — амплитуда, β — параметр сглаживания, (x_0, y_0) — центр пятна, r_0 — его радиус), либо в виде прямоугольника со сглаженными углами

$$\begin{aligned} \xi_k^0(x, y) = & 0,25 A_k \left[\operatorname{th}(\beta_1(x - x_2)) - \operatorname{th}(\beta_1(x - x_1)) \right] \times \\ & \times \left[\operatorname{th}(\beta_2(y - y_2)) - \operatorname{th}(\beta_2(y - y_1)) \right], \end{aligned}$$

(β_1, β_2 — параметры сглаживания углов прямоугольника, занимающего область $\{(x, y) : x_1 \leq x \leq x_2, y_1 \leq y \leq y_2\}$).

4. Исследование динамики концентраций биополимеров

Пример 1. (Рис. 1). Расчеты проводились для десяти гипотетических аминокислот с равномерным распределением изоэлектрических точек: $\Delta pI = 0,3$, $\Delta pK = 0,15$: $pH_n = 7,0$, $pH_k = 10,0$. Из чертежей видно, как осуществляется процесс расслоения исходной смеси на фазы. Исходная круговая форма пятна со временем трансформируется в эллиптическую, а затем фракция приобретает вид вертикальной полосы. Видно, что по окончании расслоения процесс приобретает стационарный характер, т.к. рисунки для $T = 3,5$ и $T = 4,0$ имеют минимальные различия. Численный эксперимент показал, что на итоговую картину не влияет исходная форма пятна смеси — для распределения в виде прямоугольника наблюдалась картина, аналогичная приведенной на рис. 1. Результаты проведенного исследования подтверждаются результатами одномерного моделирования ИЭФ [6].

Пример 2. (Рис. 2). Осуществлено моделирование ИЭФ одной аминокислоты для линейного градиента pH , $pH_n = 7,0$, $pH_k = 10,0$, $\varphi_1 = 0$, $\varphi_2 = -10$. В расчетах были использованы характеристики стандартных аминокислот [7].

Установлено, что область, занимаемая аминокислотой после стабилизации процесса ИЭФ, тем уже, чем меньше её ΔpK . Одни из самых узких полос образуют $Asp, м - АБК, His - His, Tyr - Arg$, обладающие минимальными ΔpK (рис. 2а, изображение наложено для экономии места). При увеличении ΔpK полоса, занимаемая аминокислотой, расширяется ($\alpha - Asp - His$, His на рис. 2б). Самые широкие полосы образуют аминокислоты с максимальными ΔpK ($\alpha - OH - Asn, Gly - Gly$ на рис. 2в, 2г).

Пример 3. (Рис. 3). Осуществлено моделирование ИЭФ двух стандартных аминокислот в линейном градиенте pH . Как следует из рис. 3а, достигается хорошее разделение аминокислот $Asp, м - АБК$, обладающих относительно малыми значениями ΔpK (1,77 и 1,62, интервал между изоэлектрическими точками $\Delta pI = 1,16$). Аминокислоты $\alpha - Asp - His$ и His , обладающие относительно большими значениями ΔpK (3,80 и 3,17

соответственно), также достигают в результате ИЭФ хорошего разделения вследствие значительного интервала между изоэлектрическими точками: $\Delta pI = 2,67$ (рис. 3б). Наконец, результат изоэлектрического разделения $\alpha - Asp - His$ и $Iso - Glu$ является неудовлетворительным вследствие больших значений ΔpK (3,80 и 4,07) и малого интервала между изоэлектрическими точками: $\Delta pI = 0,93$ (рис. 3в). Результаты численного эксперимента согласуются с экспериментальными данными [7]. Таким образом, можно сделать вывод, что разделение аминокислот происходит тем лучше, чем меньше их значения ΔpK по сравнению с ΔpI — интервалом между их изоэлектрическими точками.

Пример 4. (Рис. 4). Проведены расчеты для восьми стандартных аминокислот $Asp, м - АБК, \alpha - Asp - His, His - Gly - I, His - Gly - II, \beta - Ala - His, Tyr - Arg, Orn$: $pH_n = 2,5$, $pH_k = 10,5$, градиент pH линейный. Из рис. 4 видно, что наиболее четкое разделение наблюдается для аминокислот $Asp, м - АБК$ и $\alpha - Asp - His$, поскольку шаг по ΔpI для них максимален. В то же время $\beta - Ala - His$ и $Tyr - Arg$ выделены преимущественно в виде смеси из-за относительно близких изоэлектрических точек. Таким образом, созданное программное обеспечение позволяет предсказать поведение сложных систем биополимеров в заданных условиях ИЭФ.

5. Восстановление профиля градиента pH в ЭФК на основании картины разделения в ней стандартных биополимеров

Пусть в результате эксперимента ИЭФ получено распределение аминокислот в ЭФК, т.е. известны значения $x = x_k$, в которых аминокислоты достигают своих изоточек $pI = pI_k$. Поставим задачу восстановления функции $pI = pI(x)$. Для этого используем стандартный метод наименьших квадратов.

Неизвестную функцию $y(x)$ будем искать в виде многочлена k -ой степени: $y = a_k x^k + a_{k-1} x^{k-1} + \dots + a_1 x + a_0$. Система из $k+1$ уравнений, для нахождения $a_k, a_{k-1}, \dots, a_1, a_0$ неизвестных коэффициентов которой, может быть решена, например, методом Гаусса.

Пример. Пусть в результате эксперимента получена следующая гипотетическая картина распределения одиннадцати

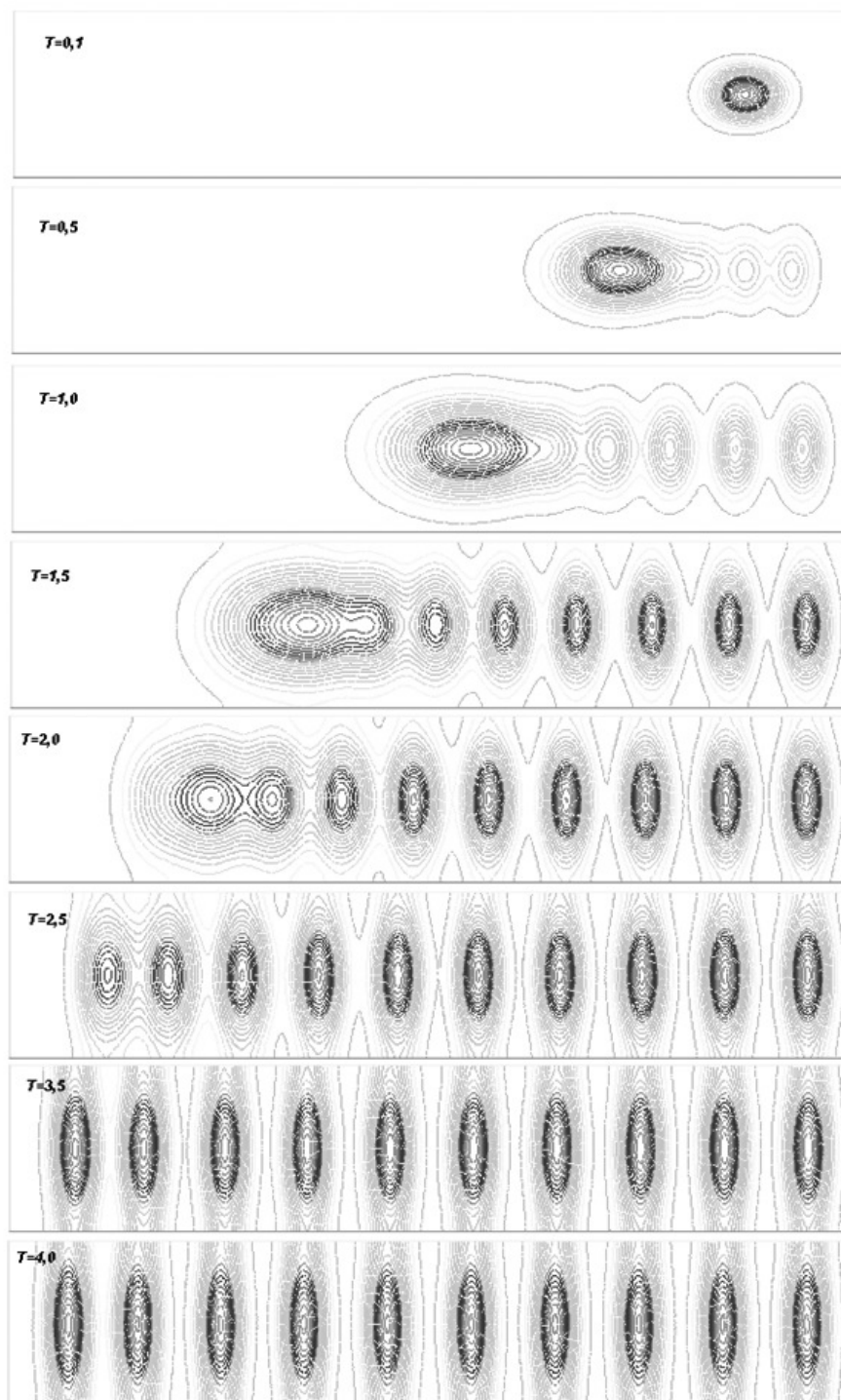


Рис. 1

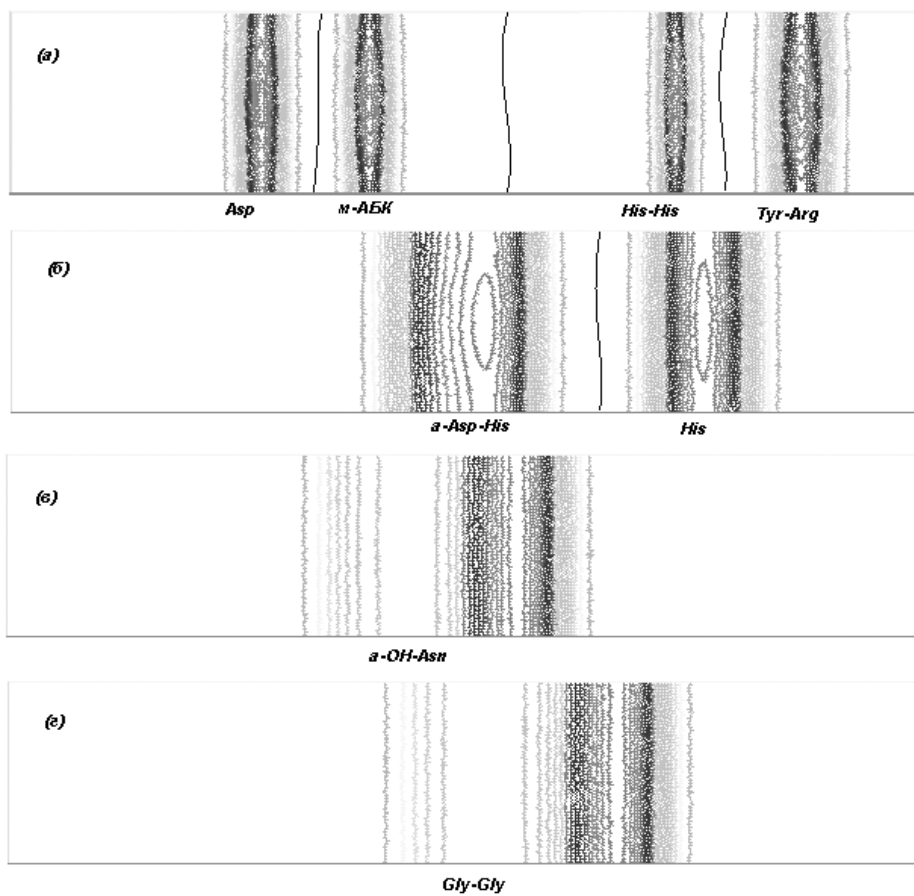


Рис. 2

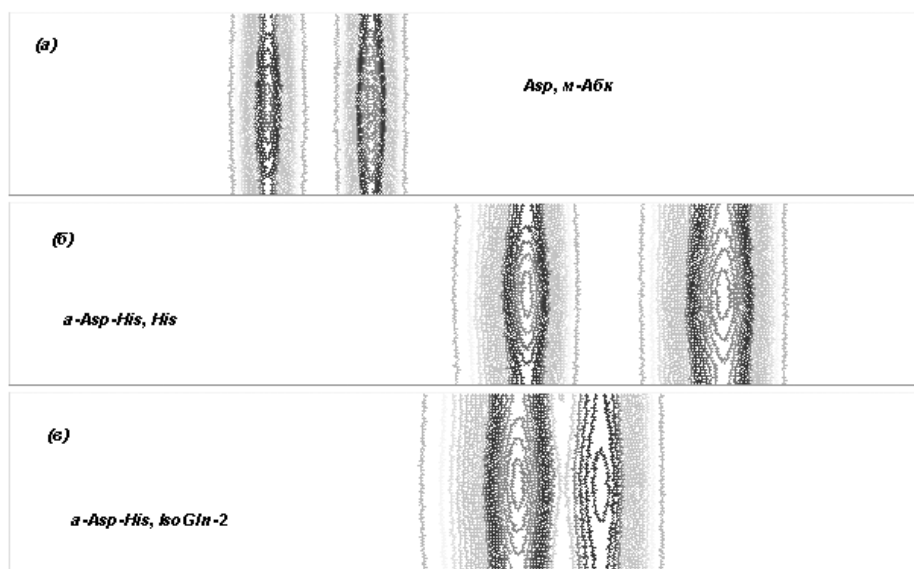


Рис. 3

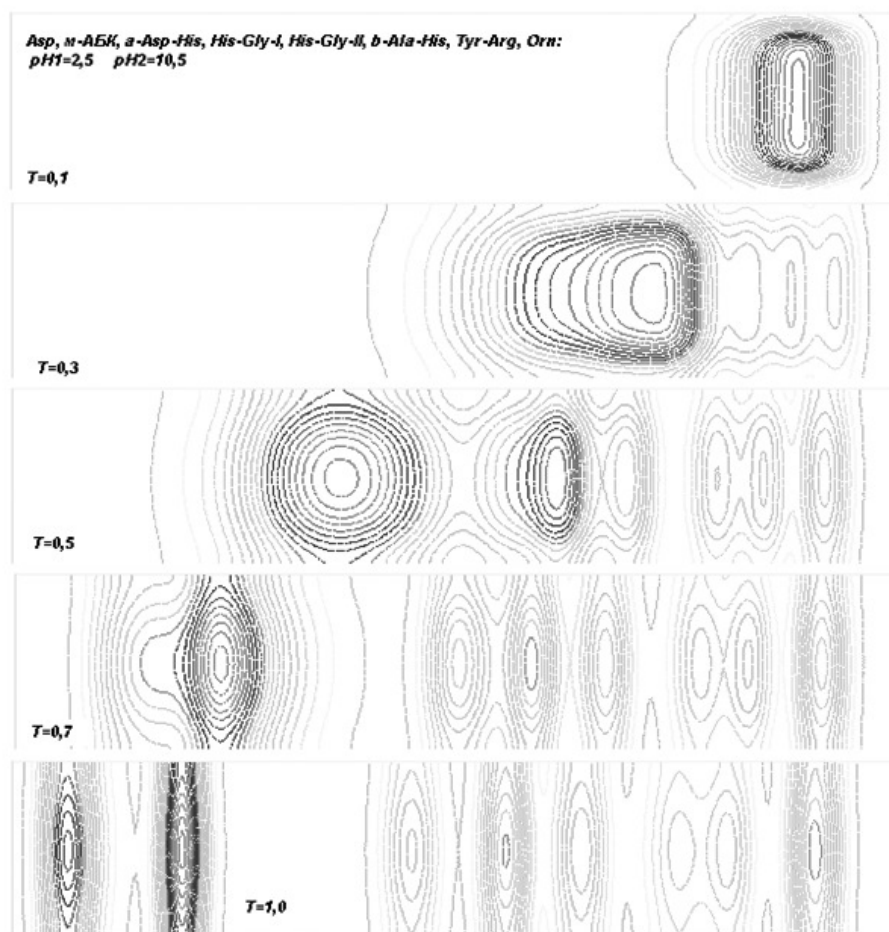


Рис. 4

№	Аминокислота	$pK_1^{(k)}$	$pK_2^{(k)}$	pI	ΔpK	μ_k
1	<i>Asp</i>	1,88	3,65	2,77	1,77	3,078
2	м – АБК	3,12	4,74	3,93	1,62	3,119
3	$\alpha - OH - Asn$	2,31	7,17	4,74	4,86	3,057
4	$\alpha - Asp - His$	3,02	6,82	4,92	3,80	2,187
5	<i>Tyr - Tyr</i>	3,52	7,68	5,6	4,16	1,617
6	<i>Gly - Gly</i>	3,15	8,25	5,70	5,10	3,192
7	<i>Iso - Glu</i>	3,81	7,88	5,85	4,07	3,068
8	<i>His - Gly - I</i>	5,28	7,8	6,80	2,02	2,487
9	<i>His - His</i>	6,80	7,80	7,30	1,00	1,544
10	<i>His - Gly - II</i>	6,27	8,57	7,42	2,30	2,487
11	<i>His</i>	6,00	9,17	7,59	3,17	2,954
12	$\beta - Ala - His$	6,83	9,51	8,17	2,68	2,3837
13	<i>Tyr - Arg</i>	7,55	9,80	8,68	2,25	1,638
14	<i>Orn</i>	8,65	10,76	9,70	2,11	3,223
15	<i>Arg</i>	9,04	12,48	10,76	3,44	2,809

стандартных аминокислот: *Asp*, *m* – АБК, α – *Asp* – *His*, *Tyr* – *Tyr*, *Iso* – *Gln*, *His* – *His*, *His* – *Gly* – II, *His*, β – *Ala* – *His*, *Tyr* – *Arg*, *Arg* распределены в ЭК равномерно с постоянным шагом 0,5, т.е. им соответствуют значения $x = 0,0; 0,5; 1,0; \dots; 4,5; 5,0$. Аппроксимация функции соответствующего распределения pH многочленами различных степеней показала, что наивысшая точность достигается аппроксимацией многочленом шестой степени

$$pH = A_6x^6 + A_5x^5 + A_4x^4 + A_3x^3 + A_2x^2 + A_1x + A_0,$$

где

$$A_6 = 0,00048366, \quad A_5 = 0,0261041,$$

$$A_4 = -0,326532, \quad A_3 = 1,33074,$$

$$A_2 = -2,42622, \quad A_1 = 3,45454,$$

$$A_0 = 2,74729.$$

Таким образом, теперь функция $pI = pI(x)$ в ЭК известна, значит, известен градиент pH . Подставив найденную функцию в программу на языке FreeFem++, представленную в предыдущем пункте, можно смоделировать процесс ИЭФ биополимера (либо их смеси) с известными электрохимическими параметрами.

Рассмотренный метод моделирования соответствует практической задаче, возникающей при работе со стандартными иммобилизованными градиентами pH .

Выводы

I. Построена двумерная математическая модель ИЭФ в прямоугольной электрофоретической камере с фиксированным (иммобилизованным) градиентом pH . Построенная модель универсальна и описывает поведение в процессе ИЭФ заданного числа произвольных биополимеров, для которых должны быть известны константы диссоциации $pK_1^{(k)}, pK_2^{(k)}$, а также коэффициенты миграции μ_k . Кроме того, для успешной работы с моделью требуется задать разность потенциалов и градиент pH в ЭФК.

Математическая модель представляет собой краевую задачу, для решения которой использован метод конечных элементов, адаптированный к интегрированной среде разработки FreeFem++. Созданы алгоритмы ре-

шения и программа, визуализирующая результаты расчетов и позволяющая наблюдать за трансформацией пятен биополимеров во времени. Построен численный алгоритм, позволяющий восстановить математически градиент pH в ЭФК на основании картины движения в ней стандартных (контрольных) аминокислот, а затем смоделировать процесс движения в ней исследуемого вещества (белка) с известными электрохимическими параметрами.

Построенная модель позволяет исследовать динамику концентраций биополимеров в зависимости от: 1) параметров электролитической ячейки — разности потенциалов и профиля градиента pH ; 2) параметров самих биополимеров — констант диссоциации, коэффициентов миграции, а также начальной формы пятна смеси.

II. Выполненные расчеты привели к выводу: 1) область, занимаемая аминокислотой после стабилизации процесса ИЭФ тем уже, чем меньше её ΔpK ; 2) разделение аминокислот происходит тем лучше, чем меньше их значения ΔpK по сравнению с интервалом между их изоэлектрическими точками.

III. На основании проведенных расчетов можно прогнозировать результат ИЭФ для заданного режима ЭК и системы биополимеров. С помощью модели также можно оптимизировать эксперимент, варьируя состав электролита, разность потенциалов и pH в ЭК. Таким образом, построенная модель может быть использована для оптимизации практического эксперимента, приводящей к повышению разрешающей способности метода, а также экономии времени и средств.

Литература

1. Бабский В. Г., Жуков М. Ю., Юдович В. И. Математическая теория электрофореза: Применение к методам фракционирования биополимеров. Киев: Наукова думка, 1983. 202 с.
2. Жуков М. Ю. Массоперенос электрическим полем. Ростов н/Д: Изд-во РГУ, 2005. 216 с.
3. Hecht F., Pironneau O., Le Hyaric A., Ohtsuka K. FreeFem++. Version 2.17-1. URL: <http://www.freefem.org/ff++>.
4. Жуков М. Ю., Ширяева Е. В. Использование FreeFem++ для решения задач математической физики. Ростов-на-Дону: ЦВВР, 2007. 244 с.
5. Matuzevicius D., Serackis A., Navakauskas D. Mathematical Models of Oversaturated Protein Spots // Electronics and electrical engineering (Medicine technology), 2007. No. 1(73). P. 63–68.

-
6. *Sakharova L. V., Vladimirov V. A., Zhukov M. Yu.* Anomalous pH-gradient in Ampholyte Solution. arXiv: 0902.3758v1 [physics.chem-ph]. 21 Feb 2009.
7. *Rigetti P. G.* Isoelectric focusing: Theory, Methodology and Application. Elsevier Biomedical Press, New yorc-oxford: Elsevier, 1983. 386 p. (Имеется перевод: Ригетти П. Изоэлектрическое фокусирование. Теория, методы и применение. М.: Мир. 1986. 398 с.)

Ключевые слова: математическое моделирование, ИЭФ, метод конечных элементов, FreeFem++

Статья поступила 10 мая 2011 г.

Филиал Морской государственной академии им. адм. Ф. Ф. Ушакова, г. Ростов-на-Дону

© Сахарова Л. В., 2011