

УДК 004.942

ДВУМЕРНОЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ИЗОЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ФОКУСИРОВАНИЯ СРЕДСТВАМИ ИНТЕГРИРОВАННОЙ СРЕДЫ РАЗРАБОТКИ FreeFem++

Л.В. САХАРОВА

(Филиал Морской государственной академии им. адмирала Ф.Ф. Ушакова в г. Ростове-на-Дону)

Решена задача о 2D-распределении биополимеров при изоэлектрическом фокусировании в прямоугольной электрофоретической камере в иммобилизованном градиенте pH. Программное обеспечение, созданное на языке FreeFem++, позволяет в наглядной форме исследовать картину изоэлектрического фокусирования во времени, а также моделировать и оптимизировать реальный эксперимент.

Ключевые слова: изоэлектрическое фокусирование, математическое моделирование, метод конечных элементов, интегрированная среда разработки, FreeFem++.

Введение. Изоэлектрическое фокусирование (ИЭФ) является одним из наиболее эффективных электрохимических методов, применяемых для идентификации компонентов и фракционирования многокомпонентных биохимических смесей. Этот метод широко используется в биохимии, различных отраслях медицины, генетике, фармакологии, пищевой промышленности.

Основной задачей математического моделирования ИЭФ является создание моделей, позволяющих повысить разрешающую способность метода, оптимизировать эксперимент в целях экономии материальных и временных затрат. Для этого необходимы наглядные модели, позволяющие исследовать процесс ИЭФ во времени, а также установить взаимосвязь между динамикой процесса и параметрами электрофоретической камеры (ЭК).

На решение перечисленных задач направлены наши исследования. Полученная модель основана на классических математических моделях [1, 2] и содержит новый подход к их решению в интегрированной среде разработки FreeFem++ [3].

Язык программирования FreeFem++ выбран как оптимальный для решения указанной задачи по ряду причин. Во-первых, FreeFem++ изначально предназначен для численного решения дифференциальных уравнений в частных производных методом конечных элементов в 2D-пространственном случае. Во-вторых, по сравнению с коммерческими пакетами, предназначенными для решения уравнений в частных производных, FreeFem++ обладает уникальной возможностью доступа ко всем внутренним данным и возможностью создания собственных алгоритмов. В-третьих, 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-четвертых, язык FreeFem++ относительно прост в использовании, поскольку запись алгоритмов на нем близка к C++, а эффективность кода по скорости близка к оптимальной. Наконец, в-пятых, язык FreeFem++ обладает развитым интерфейсом, имеет собственный «визуализатор», поддерживающий рисование сетки, изолиний конечно-элементарных линий и векторных полей.

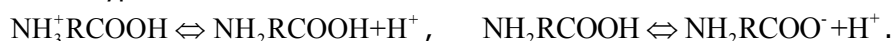
Применение языка FreeFem++ в рассматриваемом случае позволило создать программное обеспечение, моделирующее поведение сложных систем биополимеров в заданных условиях ИЭФ.

Физическая постановка задачи. В электрофоретическую камеру, имеющую форму прямоугольника длиной l и высотой h , помещена смесь N биополимеров в виде пятна заданной конфигурации. В ЭК задан фиксированный градиент pH.

Для каждого из биополимеров известны его константы диссоциации $pK_1^{(k)}$, $pK_2^{(k)}$, а также коэффициенты миграции μ_k . Известно также количество биополимеров D_k , помещенных в ЭК. Предполагается, что температура внутри ЭК постоянна и равна T .

Требуется исследовать динамику концентрации каждого из N биополимеров во времени под действием электрического поля: рассчитать неизвестную концентрацию биополимеров $\xi_k = \xi_k(x, y, t)$, $k = 1, 2, \dots, N$ и визуализировать результаты расчетов с помощью линий уровня.

Математическая постановка задачи. Предполагается, что диссоциация биополимера под номером k описывается уравнениями:



Молярные концентрации $\text{NH}_3^+\text{RCOOH}$, NH_2RCOO^- , NH_2RCOOH – положительного, отрицательного и «нейтрального» ионов биополимера – обозначим ξ_1^k , ξ_{-1}^k , ξ_0^k . Аналитическая концентрация биополимера определяется формулой: $\xi_k = \xi_1^k + \xi_0^k + \xi_{-1}^k$. В равновесном состоянии концентрации ионов связаны с аналитической концентрацией следующими соотношениями:

$$\xi_1^k = \alpha_1^k \xi_k, \quad \xi_{-1}^k = \alpha_{-1}^k \xi_k, \quad \xi_0^k = (1 - \alpha_1^k - \alpha_{-1}^k) \xi_k,$$

$$\alpha_1^k = \frac{H^2}{K_1^{(k)} K_2^{(k)} + K_1^{(k)} H + H^2}, \quad \alpha_{-1}^k = \frac{K_1^{(k)} K_2^{(k)}}{K_1^{(k)} K_2^{(k)} + K_1^{(k)} H + H^2},$$

где α_1^k и α_{-1}^k – степень диссоциации биополимера; H – концентрация ионов водорода.

В условиях иммобилизованного (фиксированного) градиента pH (т.е. функции $H = H(x, y)$, заданной в области $D = \{x \in [0; l], y \in [0; h]\}$ и неизменной во времени) концентрации биополимеров описываются краевой задачей:

$$\frac{\partial \xi_k}{\partial t} - \text{div}(D_k \cdot \nabla \xi_k + \mu_k \xi_k (\alpha_1^k - \alpha_{-1}^k) \nabla \phi) = 0, \quad k = 1, 2, \dots, N \quad (1)$$

$$\sigma \cdot \Delta \phi + \nabla \phi \cdot \nabla \sigma = 0, \quad (2)$$

$$\sigma = \sum_{k=1}^N \mu_k (\alpha_1^k + \alpha_{-1}^k) \xi_k + \mu_H H, \quad (3)$$

$$\left(D_k \cdot \frac{\partial \xi_k}{\partial n} + \mu_k \xi_k \bar{n} (\alpha_1^k - \alpha_{-1}^k) \nabla \phi \right) \Big|_{\partial D} = 0, \quad (4)$$

$$\left(\frac{\partial \phi}{\partial n} \right) \Big|_{y=0} = 0, \quad \left(\frac{\partial \phi}{\partial n} \right) \Big|_{y=h} = 0, \quad (5)$$

$$\phi|_{x=0} = \phi_1, \quad \phi|_{x=l} = \phi_2, \quad (6)$$

$$\iint_D \xi_k(x, y) dx dy = M_k, \quad (7)$$

где σ – проводимость среды в ЭК; ϕ – потенциал электрического поля в ЭК; $\nabla = \left(\frac{\partial}{\partial x}, \frac{\partial}{\partial y} \right)$ – гра-

диент функции; D_k – коэффициенты диффузии, связанные с коэффициентами миграции известным уравнением:

$$D_k = \varepsilon \mu_k,$$

где $\varepsilon = RT / F$.

Уравнение (1) есть уравнение массопереноса, полученное на основании уравнения потока биополимера и основного уравнения теории переноса. Уравнения (2), (3) выражают закон Ома,

записанный в предположении, что электрический ток в растворе создается миграцией биополимеров, а также ионов водорода. Краевое условие (4) отражает факт, что граница ЭК непроницаема для электролита и, следовательно, поток каждого из биополимеров через границу равен нулю. Краевые условия (5) соответствуют предположению о том, что верхняя и нижняя границы области изолированы, а значит, электрический ток через них равен нулю. Условия (6) означают, что для ЭК определена разность потенциала между ее левой и правой границами. Наконец, интегральное условие (7) отражает тот факт, что масса каждого биополимера в течение всего эксперимента остается неизменной и равной M_k .

Следует учесть, что при интегрировании представленной интегродифференциальной краевой задачи требуется также использовать распределение в начальный момент времени $\xi_k^0 = \xi_k(x, y, 0)$ в некоторой заданной ограниченной области.

Система уравнений (1)-(7) представляет собой серьезную проблему для численного решения, в первую очередь, из-за наличия интегрального условия (7). Решение ее классическими конечно-разностными методами требует предварительных преобразований системы, составления сложного алгоритма, значительного объема вычислений.

В то же время, применение интегрированной среды разработки FreeFem++ к решению задачи позволяет минимизировать как предварительные преобразования, так и непосредственную вычислительную работу.

Численная реализация задачи на FreeFem++. Алгоритм решения рассматриваемой задачи на языке FreeFem++ включал в себя шесть основных этапов. Рассмотрим кратко каждый из них.

Параметризация границ области интегрирования. В соответствии со стандартами FreeFem++, граница области была обозначена через Γ (замкнутый прямоугольный контур, обходимый против часовой стрелки); при этом нижнюю и верхнюю границы области обозначали $L_1(y=0)$ и $L_3(y=h)$; правую и левую соответственно $L_2(x=l)$ и $L_4(x=0)$ (рис.1).

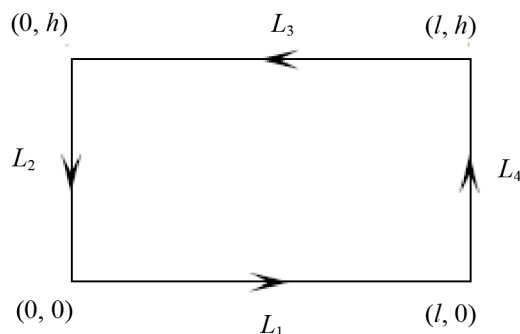


Рис.1. Область интегрирования $D = \{(x, y) : [0, l] \times [0, h]\}$

Аппроксимация временных производных. В соответствии с требованиями языка FreeFem++ задача была приведена к слабой (вариационной) формулировке. Однако непосредственное (без составления алгоритма) решение возможно только для линейных стационарных задач. Поскольку рассматриваемая задача моделирования ИЭФ достаточно сложна, потребовалось пошаговое решение, позволяющее свести исходную задачу к набору линейных краевых задач.

Поиск решения задачи (1)-(7) осуществляли на интервале времени $[0, T]$. Был задан набор значений $t_m = m\tau$, где τ – шаг по времени, а также введены обозначения:

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

С учетом аппроксимации производной по времени конечной разностью задача (1)-(7) была преобразована к виду:

$$\frac{\xi_k^{m+1} - \xi_k^m}{\tau} - \operatorname{div}(D_k \cdot \nabla \xi_k^{m+1} + \mu_k \xi_k^{m+1} (\alpha_1^k - \alpha_{-1}^k) \nabla \phi^m) = 0, \quad k = 1, 2, \dots, N \quad (8)$$

$$\alpha_1^k = \frac{(H^{m+1})^2}{K_1^{(k)} K_2^{(k)} + K_1^{(k)} H^{m+1} + (H^{m+1})^2}, \quad \alpha_2^k = \frac{K_1^{(k)} K_2^{(k)}}{K_1^{(k)} K_2^{(k)} + K_1^{(k)} H^{m+1} + (H^{m+1})^2}, \quad (9)$$

$$\sigma^m \Delta \phi^m + \nabla \phi^m \nabla \sigma^m = 0, \quad (10)$$

$$\sigma^m = \sum_{k=1}^N \mu_k (\alpha_1^k + \alpha_2^k) \xi_k^m + \mu_H H^m, \quad (11)$$

$$\left(D_k \frac{\partial \xi_k^{m+1}}{\partial n} + \mu_k \xi_k^{m+1} \bar{n} (\alpha_1^k - \alpha_{-1}^k) \nabla \phi^m \right) \Big|_{\partial D} = 0, \quad (12)$$

$$\left(\frac{\partial \phi^m}{\partial n} \right) \Big|_{y=0} = 0, \quad \left(\frac{\partial \phi^m}{\partial n} \right) \Big|_{y=h} = 0, \quad (13)$$

$$\phi^m \Big|_{x=0} = \phi_1, \quad \phi \Big|_{x=l} = \phi_2, \quad (14)$$

$$\iint_D \xi_k^{m+1}(x, y) dx dy = M_k. \quad (15)$$

Таким образом, если $\xi_k^m(x, y) = \xi_k(x, y, t_m)$ и $\phi^m(x, y) = \phi(x, y, t_m)$ известны, то для определения функции $\xi_k^{m+1}(x, y) = \xi_k(x, y, t_{m+1})$ имеет место стационарная краевая задача (8)-(15). Решая ее для $m = 0, 1, \dots, n$, можно получить приближенное решение нестационарной задачи. Для решения задачи используется неявная аппроксимация, т.е. все члены уравнений, не содержащие производной по времени, выбираются в точке $t_{m+1} = (m+1)\tau$, а аппроксимация производной по времени осуществляется в точке $t_m = m\tau$.

Переход к слабой (вариационной) формулировке задачи. В основе метода конечных элементов лежит приведение задачи к слабой (вариационной) формулировке.

Первоначально был осуществлен переход к слабой формулировке уравнения (10). Для этого использовали исходное уравнение, приводящее к уравнению (10):

$$\operatorname{div}(\sigma^m \nabla \phi^m) = 0.$$

Умножение исходного уравнения на пробную (тестовую) функцию θ , интегрирование по области D с последующим интегрированием по частям привело к уравнению:

$$\iint_D \sigma^m \nabla \phi^m \nabla \theta dx dy + \oint_{\Gamma} \theta \sigma^m \frac{\partial \phi^m}{\partial n} ds = 0.$$

В соответствии с краевыми условиями (13)

$$\int_{L_1 \cup L_3} \theta \sigma^m \frac{\partial \phi^m}{\partial n} ds = 0,$$

а значит,

$$\iint_D \sigma^m \left(\frac{\partial \phi^m}{\partial x} \frac{\partial \theta}{\partial x} + \frac{\partial \phi^m}{\partial y} \frac{\partial \theta}{\partial y} \right) dx dy + \int_{L_2 \cup L_4} \theta \sigma^m \frac{\partial \phi^m}{\partial n} ds = 0. \quad (16)$$

Из краевых условий (14) следует, что

$$\phi^m|_{L_4} = \phi_1, \quad \phi|_{L_2} = \phi_2. \quad (17)$$

В языке FreeFem++ имеется большой набор быстрых алгоритмов для решения задач, приведенных к слабой формулировке. В данном случае для решения задачи (16), (17) был выбран стандартный код с привлечением LU-алгоритма:

$$\begin{aligned} & \text{problem pbPhi}(\phi, v, \text{solver} = LU) = \\ & \text{int } 2d(Th)(\text{sigma} * (dx(\phi) * dx(v) + dy(\phi) * dy(v))) \\ & + \text{on}(L4, \phi = \phi_1) + \text{on}(L2, \phi = \phi_2). \end{aligned}$$

Аналогично была получена слабая формулировка уравнений (8). Умножение каждого из уравнений (8) на пробную (тестовую) функцию θ_k и интегрирование по частям в области D привело к уравнению:

$$\begin{aligned} & \iint_D \theta_k \operatorname{div} (D_k \nabla \xi_k^{m+1} + \mu_k \xi_k^{m+1} (\alpha_1^k - \alpha_{-1}^k) \nabla \phi^m) = \\ & = \iint_D \nabla \theta_k (D_k \nabla \xi_k^{m+1} + \mu_k \xi_k^{m+1} (\alpha_1^k - \alpha_{-1}^k) \nabla \phi^m) dx dy + \\ & + \oint_{\Gamma} \theta_k \left(D_k \frac{\partial \xi_k^{m+1}}{\partial n} + \mu_k \xi_k^{m+1} (\alpha_1^k - \alpha_{-1}^k) \frac{\partial \phi^m}{\partial n} \right) ds. \end{aligned}$$

В силу краевого условия (12) криволинейный интеграл в правой части последнего уравнения равен нулю, а значит, уравнение принимает вид:

$$\iint_D \left[\theta_k \frac{\xi_k^{m+1} - \xi_k^m}{\tau} + D_k \nabla \theta_k \nabla \xi_k^{m+1} + \mu_k \xi_k^{m+1} (\alpha_1^k - \alpha_{-1}^k) \nabla \theta_k \nabla \phi^m \right] dx dy = 0.$$

В соответствии с требованиями языка полученные уравнения необходимо просуммировать по всем k , в результате чего получим слабую формулировку задачи, состоящей из уравнений (8), (12):

$$\begin{aligned} & \sum_{k=1}^N \iint_D \left(\frac{\theta_k \xi_k^{m+1}}{\tau} + D_k \left(\frac{\partial \xi_k^{m+1}}{\partial x} \frac{\partial \theta_k}{\partial x} + \frac{\partial \xi_k^{m+1}}{\partial y} \frac{\partial \theta_k}{\partial y} \right) \right) dx dy + \\ & + \iint_D \left(\mu_k \xi_k^{m+1} (\alpha_1^k - \alpha_{-1}^k) \left(\frac{\partial \phi^m}{\partial x} \frac{\partial \theta_k}{\partial x} + \frac{\partial \phi^m}{\partial y} \frac{\partial \theta_k}{\partial y} \right) \right) dx dy - \iint_D \theta_k \frac{\xi_k^m}{\tau} dx dy = 0. \end{aligned} \quad (18)$$

Для решения задачи (18) также был выбран код с использованием LU-алгоритма (для простоты рассмотрен случай $N = 2$):

$$\begin{aligned} & \text{problem pb4c}(c1, c2, v1, v2, \text{init} = m, \text{solver} = LU) \\ & = \text{int } 2d(Th)(c1 * v1/dt + \text{epsilon}1 * (dx(c1) * dx(v1) + dy(c1) * dy(v1))) \\ & + \text{int } 2d(Th)(\text{mu}1 * \text{ff} * c1 * (dx(\phi) * dx(v1) + dy(\phi) * dy(v1))) \\ & - \text{int } 2d(Th)(\text{cold}1/dt * v1) \\ & + \text{int } 2d(Th)(c2 * v2/dt + \text{epsilon}2 * (dx(c2) * dx(v2) + dy(c2) * dy(v2))) \\ & + \text{int } 2d(Th)(\text{mu}2 * \text{ff} * c2 * (dx(\phi) * dx(v2) + dy(\phi) * dy(v2))) \\ & - \text{int } 2d(Th)(\text{cold}2/dt * v2); \end{aligned}$$

Стандартные действия. Для параметризации границ области был использован следующий код:

$$\begin{aligned} & x1 = 0; y1 = 0; x2 = w1; y2 = 0; x3 = w1; y3 = h1; x4 = 0; y4 = h1; \\ & \text{border } L1(t = 0, 1) \{ x = (1 - t) * x1 + t * x2; y = (1 - t) * y1 + t * y2; \}; \end{aligned}$$

```
border L2(t = 0,1){ x = (1 - t) * x2 + t * x3; y = (1 - t) * y2 + t * y3; };
border L3(t = 0,1){ x = (1 - t) * x3 + t * x4; y = (1 - t) * y3 + t * y4; };
border L4(t = 0,1){ x = (1 - t) * x4 + t * x1; y = (1 - t) * y4 + t * y1; };
```

Триангуляция области (т.е. замена ее конечным набором треугольников) осуществлялась посредством оператора

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

и приводила к генерированию сетки (рис.2).

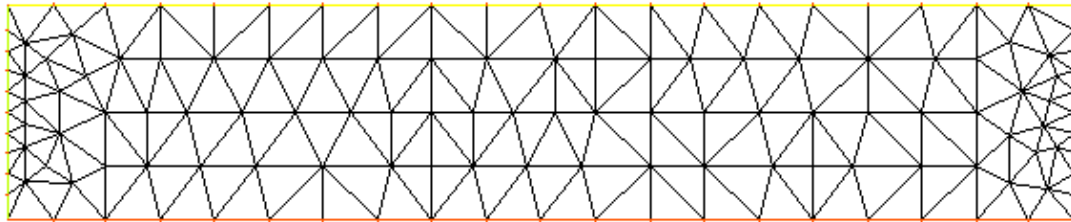


Рис.2. Сетка интегрирования

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

Организация цикла движения по времени. Особого внимания при создании программного обеспечения потребовало создание цикла движения по времени. Цикл был организован с помощью стандартного оператора `for(m = 0; m < 1000; m++)`, на каждом шаге которого требовалось *обеспечивать условие нормировки*.

При решении задачи необходимо было иметь в виду, что по физическому смыслу концентрация биополимера есть величина неотрицательная. Одним из приемов, который можно использовать для сохранения неотрицательности, является обработка на каждом временном шаге дискретного набора концентраций в узлах сетки. Если шаг расчета достаточно мал и при вычислении решения в каких-либо узлах появляются отрицательные значения концентраций, то их можно принять равными нулю.

Пусть на некотором временном шаге t_m существует решение, которое обозначим $\xi_k^*(x, y, t_m)$. Определим отклонение среднего значения вычисленной концентрации от действительного значения по формуле:

$$\frac{1}{\text{mes}D} \iint_D (\xi_k^*(x, y, t_m) - M_k) dx dy = \bar{\xi}_k,$$

где M_k – масса k -го биополимера; $\text{mes}D$ – мера области D .

Концентрацию на $(m + 1)$ -м шаге вычисляем по формуле:

$$\xi_k(x, y, t_{m+1}) = \xi_k^*(x, y, t_m) - \bar{\xi}_k.$$

Очевидно, что в этом случае масса будет сохраняться автоматически:

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

что соответствует условию нормировки (15).

Перерасчет концентрации осуществлялся с помощью следующих кодов:

```
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 = (int 2d(Th)(c1) - massac1)/area0;      c1 = c1 - averC1;
real averC2 = (int 2d(Th)(c2) - massac2)/area0;      c2 = c2 - averC2;
```

Визуализация расчетов. Визуализация расчетов на каждом шаге по времени обеспечивалась кодом программы $plot(sigma, cmm = +t)$, выводившим на экран линии уровня функции σ , в полной мере отражающей распределение концентраций биополимеров.

Особое внимание было уделено вопросу о задании начального распределения концентраций биополимеров, т.е. формы, размеров и расположения в ЭК пятна смеси разделяемых веществ. Начальное распределение полимеров задавали либо в виде круга [5]:

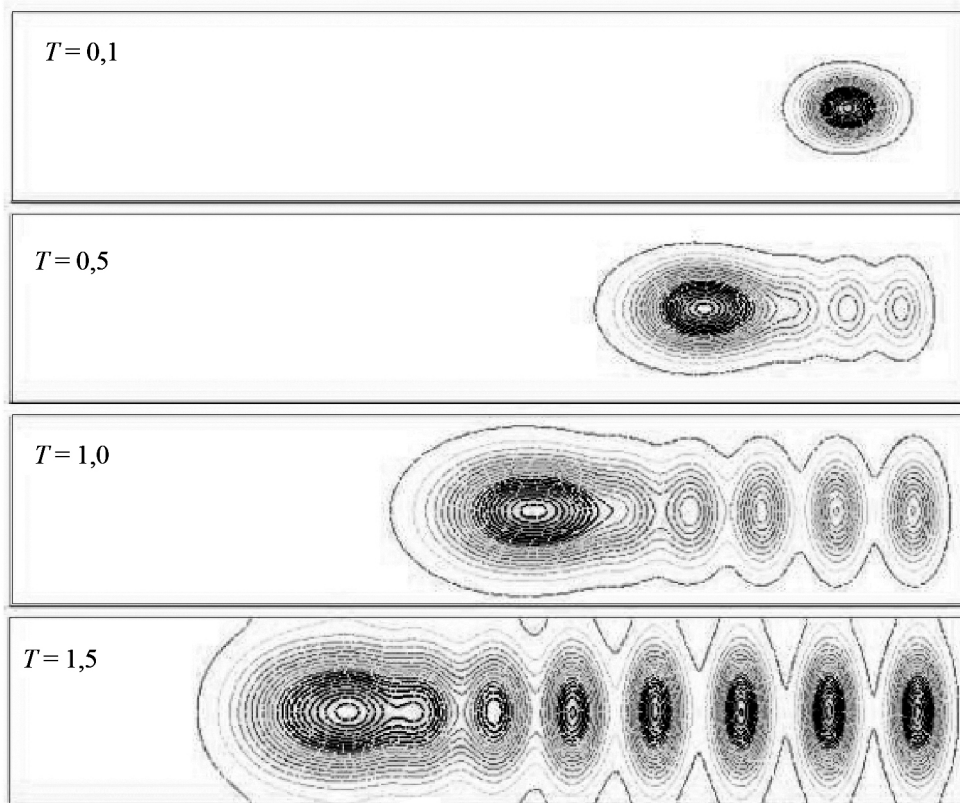
$$\xi_k^0(x, y) = A_k \left(1 + \operatorname{th} \left(-\beta \left((x - x_0)^2 + (y - y_0)^2 - r_0^2 \right) \right) \right),$$

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

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

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

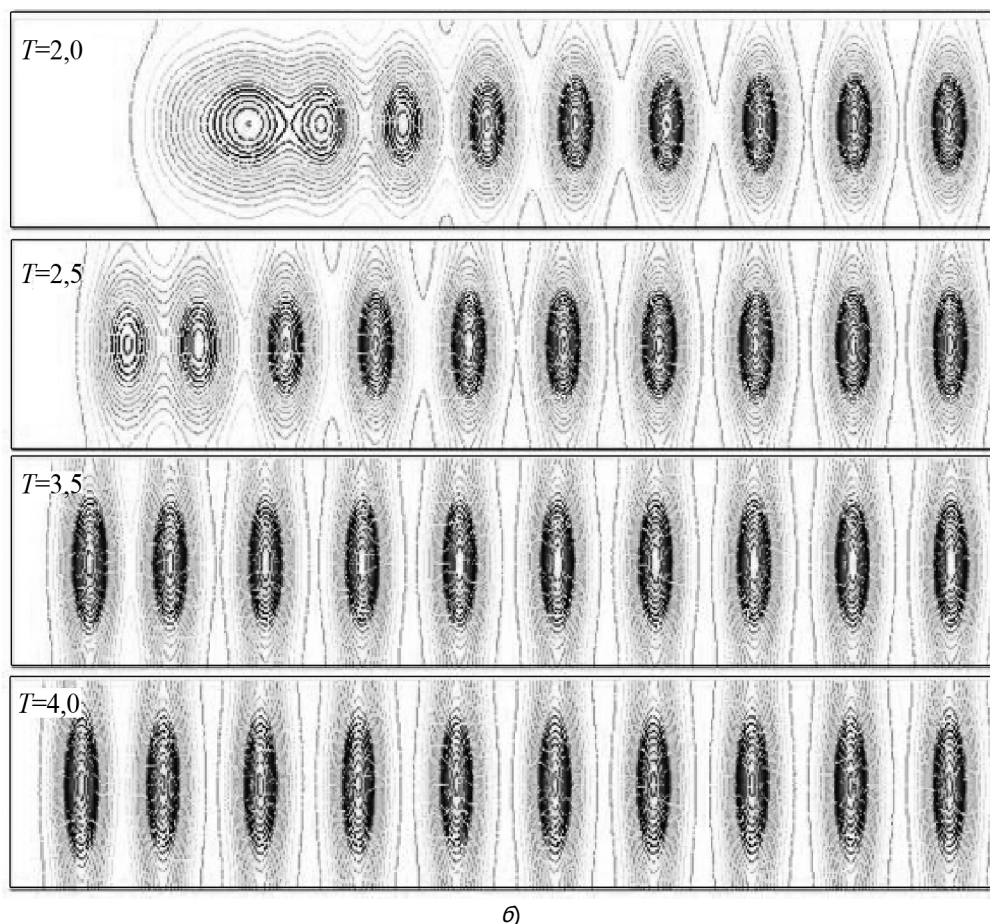
Исследование динамики концентраций биополимеров. Пример 1 (рис.3). Расчеты проводили для десяти гипотетических аминокислот с равномерным распределением изоэлектрических точек: $\Delta pI = 0,3$, $\Delta pK = 0,15$. При этом предполагалось, что иммобилизованный градиент задан линейной функцией.



а)

Рис.3. Процесс ИЭФ десяти аминокислот с равномерным распределением изоточек:
 $\Delta pI = 0,3$, $\Delta pK = 0,15$; градиент pH линейный, $pH_n = 7,0$, $pH_k = 10,0$ (начало):

а – первый этап; б – второй этап



б)

Рис.3. Окончание

Из рис.3 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. По окончании расслоения процесс приобретает стационарный характер, так как для $T = 3,5$ и $T = 4,0$ формы пятен имеют минимальные различия.

Численный эксперимент показал, что на итоговую картину не влияет исходная форма пятна смеси – для распределения в виде прямоугольника наблюдалась картина, аналогичная рис.3. Результаты проведенного исследования подтверждаются результатами одномерного моделирования ИЭФ [6].

Пример 2 (рис.4). Проведены расчеты для восьми стандартных аминокислот *Asp*, *м* – *АБК*, α – *Asp* – *His*, *His* – *Gly* – *I*, *His* – *Gly* – *II*, β – *Ala* – *His*, *Tyr* – *Arg*, *Orn*.

В расчетах были использованы характеристики биополимеров-носителей [7] (см. таблицу).

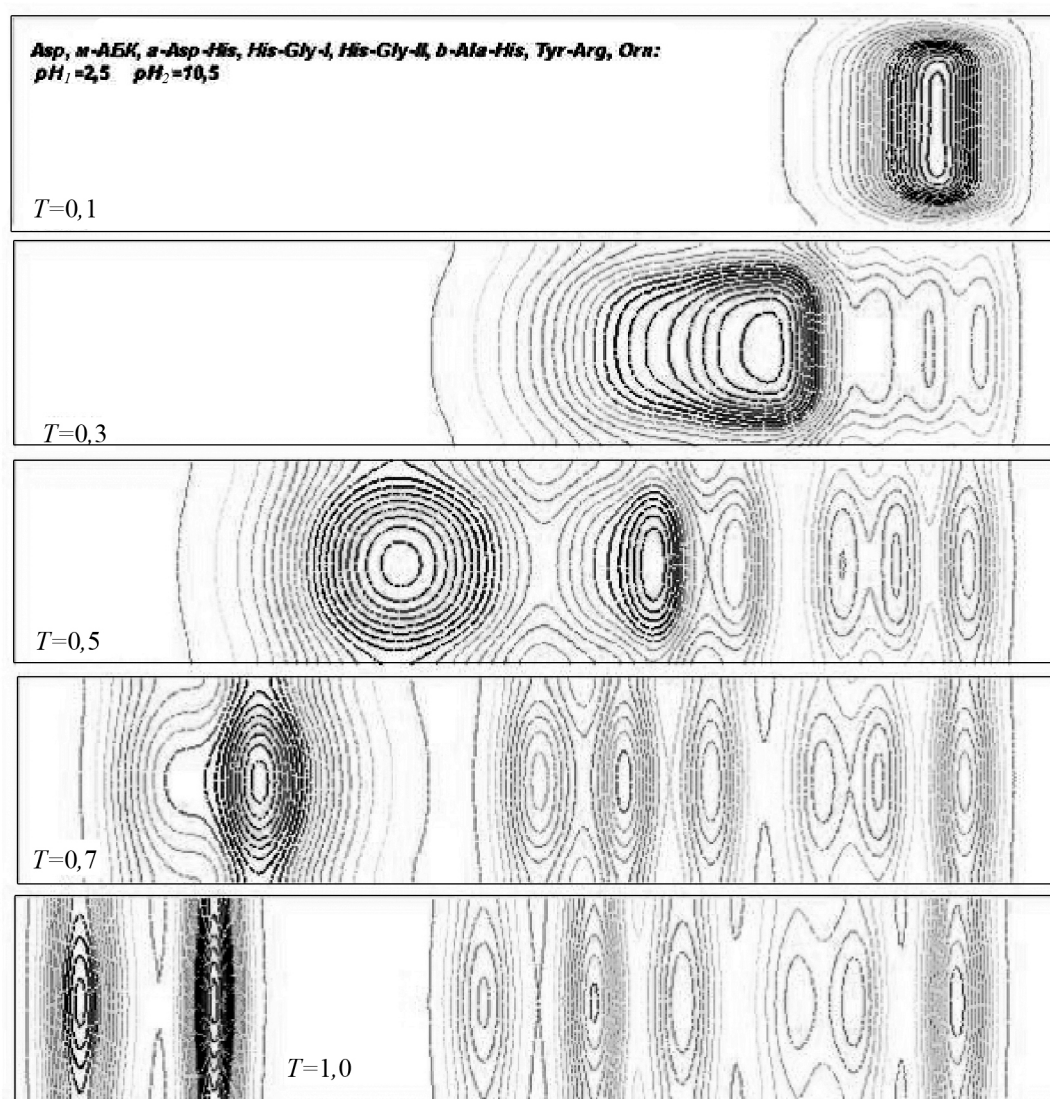


Рис.4. Процесс ИЭФ восьми стандартных аминокислот *Asp, м-АБК, α-Asp-His, His-Gly-I, His-Gly-II, β-Ala-His, Tyr-Arg, Orn*; градиент pH – линейный, $pH_n = 2,5$, $pH_k = 10,5$

Характеристики стандартных аминокислот

Аминокислота	$pK_1^{(k)}$	$pK_2^{(k)}$	pI	ΔpK	Коэффициент подвижности, $\times 10^4$
<i>Asp</i>	1,88	3,65	2,77	1,77	3,078
<i>м-АБК</i>	3,12	4,74	3,93	1,62	3,119
<i>α-Asp-His</i>	3,02	6,82	4,92	3,80	2,187
<i>His-Gly-I</i>	5,28	7,8	6,80	2,02	2,487
<i>His-Gly-II</i>	6,27	8,57	7,42	2,30	2,487
<i>β-Ala-His</i>	6,83	9,51	8,17	2,68	2,3837
<i>Tyr-Arg</i>	7,55	9,80	8,68	2,25	1,638
<i>Orn</i>	8,65	10,76	9,70	2,11	3,223

Из рис.4 видно, что наиболее четкое разделение наблюдается для аминокислот *Asp*, *m-ABK* и α -*Asp-His*, поскольку шаг по ΔpI для них максимален. В то же время, β -*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.

Выводы. 1. Построена универсальная двумерная математическая модель ИЭФ в прямоугольной электрофоретической камере с фиксированным (иммобилизованным) градиентом pH, описывающая 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 работы с моделью необходимо задать градиент pH в ЭК.

Математическая модель представляет собой краевую задачу, для решения которой были использованы средства интегрированной среды разработки (языка) FreeFem++. На основе стандартных средств языка созданы собственные алгоритмы решения и программа, визуализирующая результаты расчетов и позволяющая наблюдать за трансформацией пятен биополимеров во времени.

Построенная модель позволяет исследовать динамику концентраций биополимеров в зависимости от параметров ЭК – разности потенциалов и градиента pH; параметров самих биополимеров – констант диссоциации, коэффициентов миграции, а также начальной формы пятна смеси.

2. Проведенные расчеты показали, что разделение аминокислот происходит тем лучше, чем меньше значения ΔpK по сравнению с длиной интервала между их изоэлектрическими точками.

3. На основании 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 реального эксперимента, повышения разрешающей способности метода, а также экономии времени и средств.

Библиографический список

1. Бабский В.Г. Математическая теория электрофореза: применение к методам фракционирования биополимеров / В.Г. Бабский, М.Ю. Жуков, В.И. Юдович. – Киев: Наук. думка, 1983. – 202 с.
2. Жуков М.Ю. Массоперенос электрическим полем / М.Ю. Жуков. – Ростов н/Д: Изд-во Рост. ун-та, 2005. – 216 с.
3. Hecht F. FreeFem++. Version 2.17-1 [Electronic resource] / F. Hecht [et al.]. – Mode of access: <http://www.freefem.org/ff++>.
4. Жуков М.Ю. Использование FreeFem++ для решения задач математической физики / М.Ю. Жуков, Е.В. Ширяева. – Ростов н/Д: ЦБВР, 2007.
5. Matuzevicius D. Mathematical Models of Oversaturated Protein Spots / D. Matuzevicius, A. Serackis, D. Navakas / Electronics and electrical engineering (Medicine technology). – 2007. – №1(73).
6. Sakharova L.V. Anomalous pH-gradient in Ampholyte Solution / L.V. Sakharova, V.A. Vladimirov, M.Y. Zhukov. – arXiv: 0902.3758v1 [physics.chem-ph] 21 Feb 2009.
7. Ригетти П. Изоэлектрическое фокусирование. Теория, методы и применение / П. Ригетти. – М.: Мир, 1986. – 398 с.

Материал поступил в редакцию 25.04.2011.

References

1. Babskij V.G. Matematicheskaya teoriya e`lektoforeza: primeneniye k metodam frakcionirovaniya biopolimerov / V.G. Babskij, M.Yu. Zhukov, V.I. Yudovich. – Kiev: Nauk. dumka, 1983. – 202 s. – In Russian.
2. Zhukov M.Yu. Massoperenos e`lektricheskim polem / M.Yu. Zhukov. – Rostov n/D: Izd-vo Rost. un-ta, 2005. – 216 s. – In Russian.
3. Hecht F. FreeFem++. Version 2.17-1 [Electronic resource] / F. Hecht [et al.]. – Mode of access: <http://www.freefem.org/ff++>.
4. Zhukov M.Yu. Ispol`zovanie FreeFem++ dlya resheniya zadach matematicheskoy fiziki / M.Yu. Zhukov, E.V. Shiryaeva. – Rostov n/D: CZVVR, 2007. – In Russian.
5. Matuzevicius D. Mathematical Models of Oversaturated Protein Spots / D. Matuzevicius, A. Serackis, D. Navakas / Electronics and electrical engineering (Medicine technology). – 2007. – #1(73).
6. Sakharova L.V. Anomalous pH-gradient in Ampholyte Solution / L.V. Sakharova, V.A. Vladimirov, M.Y. Zhukov. – arXiv: 0902.3758v1 [physics.chem-ph] 21 Feb 2009.
7. Rigetti P. Izoe`lektricheskoe fokusirovaniye. Teoriya, metody` i primeneniye / P. Rigetti. – M.: Mir, 1986. – 398 s. – In Russian.

TWO-DIMENSIONAL MATHEMATICAL MODELING OF IEF BY FreeFem++ INTEGRATED DEVELOPMENT ENVIRONMENT

L.V. SAKHAROVA

(Admiral Ushakov Maritime State Academy, Rostov-on-Don branch)

The problem of 2D-distribution of biopolymers by the IEF in the rectangular electrolytic cell with the immobilized pH-gradient is solved. The computer program created on the base of FreeFem++ permits to investigate temporally the IEF-process and to model and optimize a real experiment.

Keywords: IEF, mathematical simulation, finite element method, integrated development environment, FreeFem++.