

МЕТОДЫ ЧИСЛЕННОГО РЕШЕНИЯ И ТЕСТИРОВАНИЯ ЖЕСТКОЙ ИНТЕГРО-ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ЗАДАЧИ ИЗОЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ФОКУСИРОВАНИЯ

Л. В. Сахарова

Филиал ФГОУ ВПО «Морская Государственная Академия имени адмирала Ф.Ф.Ушакова» в г. Ростов-на-Дону

Поступила в редакцию 22.12.2011 г.

Аннотация. Статья посвящена разработке методов численного решения и тестирования жесткой интегро-дифференциальной задачи моделирования изоэлектрического фокусирования (ИЭФ) в так называемых «аномальных» режимах. Были решены следующие задачи: аналитическое преобразование интегро-дифференциальной задачи математической модели к виду стандартной краевой задачи, пригодной для численного решения методом Рунге—Кутты; преодоление неконтролируемого накопления вычислительной погрешности, вызванной «жесткостью задачи», путем представления решения в экспоненциальной форме и составления оптимизационных алгоритмов. Для тестирования модели разработаны два численных метода: асимптотический и метод касательных. Оба метода показали высокую степень соответствия расчетных и асимптотических решений задачи.

Ключевые слова: жесткая интегро-дифференциальная задача; численное решение; методы тестирования.

The article is devoted to solution development of rigid integral-differential problem connected with the model of Isoelectric Focusing (IEF) in so-called “anomalous” regimes. Besides, testing methods of the problem are built. It is found the analytic transformation of the initial integral-differential problem to the ordinary boundary-value problem which is suitable to evaluation by Runge—Kutta’s method. Further, it is overcome the uncontrollable accumulation of calculation errors which are connected with the problem rigidity. It is done by means of solution representation in the special exponential form. For model testing two methods have been developed. They are the asymptotic method and the tangent one. Both of them show the high degree correspondence of numeric and asymptotic solutions.

Keywords: rigid integral-differential problem; numeric solution; testing methods.

ВВЕДЕНИЕ

Изоэлектрическое фокусирование (ИЭФ) относится к одним из наиболее эффективных и универсальных современных методов фракционирования и анализа белков. ИЭФ является неотъемлемой частью экспериментальных исследований во многих отраслях современной биологии: в биохимии и биотехнологии, в популяционной и молекулярной генетике, при расшифровке первичной структуры генов, при тонком фракционировании белков, близких по своим физико-химическим свойствам.

Метод основан на способности биополимеров или их фрагментов образовывать заряженные комплексы молекул [1]. При *одномерном* ИЭФ в электролитическую камеру (ЭК), представляющую собой цилиндр длиной l и радиусом r , помещается раствор *амфолитов* (амфотерных

аминокислот, обладающих высокой буферной емкостью). Под действием электрического тока в ЭК формируется градиент pH ($pH = -\lg H$, где H — концентрация ионов водорода); при этом разделяемые компоненты при некоторых фиксированных значениях pH , определяемых их электрохимическими свойствами, приобретают нулевую скорость миграции и фокусируются в соответствующих областях ЭК. В соответствии с принятой терминологией говорят, что в ЭК сформировалось стационарное *распределение амфолитов*. Распределение амфолитов при одномерном ИЭФ неизменно в любом осевом сечении ЭК. Таким образом, все рассматриваемые величины являются функциями одной переменной x , ось которой направлена вдоль оси цилиндра (Рис. 1). В классической математической теории электрофоретических явлений, трактующих электролит как одно-

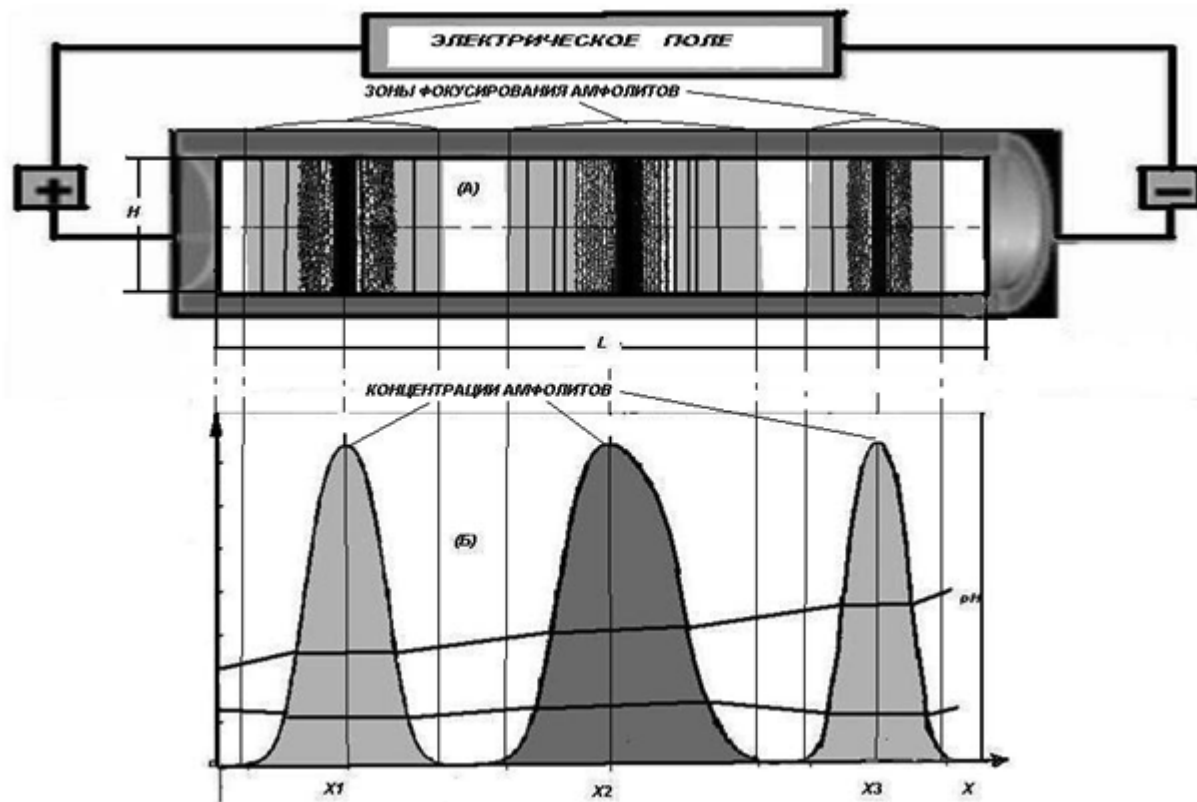


Рис. 1. (А): продольное (осевое) сечение ЭК со стационарным распределением трех амфолитов; (Б): профили их концентраций и график pH в ЭК

скоростной многокомпонентный континуум [1]—[5], для описания системы ИЭФ используются функции аналитических концентраций амфолитов; их графики называют *профилями концентраций амфолитов* (Рис. 1).

Основоположниками метода ИЭФ [1] — [2] была создана базовая математическая модель, согласно которой распределение концентрации амфолитов определяется плотностью гауссовского распределения: $C = C_0 \exp(-pEx^2 / 2D)$, где C — концентрация, E — напряженность поля, D — коэффициент диффузии, p — градиент электрофоретической подвижности амфолита. Формула была получена интегрированием в упрощающих предположениях одного из основных уравнений математической физики — уравнения массопереноса. Полученная на основе макроскопической теории электрофореза, формула отражает тот факт микроскопической (статистической) теории, что система молекул биополимера, сконцентрировавшихся около его изоточки, есть вероятностная система, подчиненная нормальному закону распределения.

Гауссовское распределение концентраций амфолитов было получено при компьютерном

моделировании ИЭФ многими зарубежными авторами [6]—[12]. С другой стороны, ими же было получено искажение гауссовского распределения [9]—[12], получившее название «аномальных» режимов ИЭФ. Суть явления состоит в том, что при высоких плотностях тока расчетные профили концентраций амфолитов утрачивают сходство с плотностью гауссовского распределения, на вершинах профилей появляются так называемые «плато».

При комплексном математическом моделировании систем ИЭФ методами математической физики было установлено [5], [13], что в «аномальных» режимах соответствующая начально-краевая задача становится жесткой в силу появления малого параметра перед производными и приобретает ряд особенностей, могущих привести к существенному накоплению вычислительной погрешности. Поэтому возникает закономерный математический вопрос (оставшийся за рамками работ [9]—[12], являющихся прикладными электрохимическими исследованиями): не являются ли наблюдаемые «аномальные» режимы результатом систематического накопления погрешности? Корректен ли вообще математически вывод о

существовании «аномальных» режимов ИЭФ?

Ответить на эти вопросы, оставшиеся открытыми до настоящего времени, помогло представленное в настоящей статье математическое моделирование ИЭФ аналитическими и численными методами. Целью работы являлось построение комплексной, математически обоснованной и адекватной численной модели ИЭФ в «аномальных» режимах. В процессе работы над моделью были решены следующие задачи: преобразование жесткой интегро-дифференциальной задачи к виду, оптимальному для численного интегрирования; составление оптимизационных алгоритмов, позволяющих минимизировать вычислительную погрешность и контролировать ее накопление; разработка методов тестирования модели асимптотическими методами.

1. ФИЗИЧЕСКАЯ И МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

В электрофоретическую камеру помещен водный раствор N амфолитов, для каждого амфолита известны его коэффициенты миграции μ_k , константы диссоциации реакций $K_1^{(k)}$ и $K_2^{(k)}$, а также общие количества m_k , $k = 1, \dots, N$. Температура T внутри ЭК считается постоянной. Под действием постоянного тока плотности J в ЭК сформировано распределение концентраций амфолитов, приведшее к стационарному распределению концентрации ионов водорода.

Фундаментальная математическая теория электрофоретических явлений (как частный случай ИЭФ) была создана на основе представления электрохимически активной среды как гомогенной (однофазной) смеси; поведение системы в ней описывается с помощью системы основных уравнений баланса [3]— [5]. Для математического описания системы используются следующие функции: $H(x)$ — концентрация ионов водорода; OH^- — концентрация гидроксил-ионов, связанная с H стандартным уравнением $OH = k_w^2 / H$, где $k_w^2 = 10^{-14}$ — константа автодиссоциации воды; $E(x)$ — напряженность электрического поля; $\xi_k(x)$ — аналитические концентрации амфолитов (то есть суммарные концентрации их отрицательных, положительных и нейтральных ионов). Указанные функции являются решениями одно-

мерной задачи, состоящей из $N + 1$ дифференциальных уравнений, одного алгебраического уравнения и N интегральных уравнений, заменяющих краевые условия:

$$-\varepsilon \cdot \frac{d\xi_k}{dx} + \xi_k(\alpha_1^k - \alpha_{-1}^k)E = 0, \quad k = 1, 2, \dots, N; \quad (1)$$

$$J = \sum_{k=1}^N \left[-D_k \cdot \frac{d}{dx} \left((\alpha_1^k - \alpha_{-1}^k) \xi_k \right) + \mu_k (\alpha_1^k + \alpha_2^k) \xi_k E \right] - D_H \cdot \frac{dH}{dx} + \mu_H H E + D_{OH} \cdot \frac{d(OH)}{dx} + \mu_{OH} \cdot OH \cdot E; \quad (2)$$

$$\sum_{k=1}^N (\alpha_1^k - \alpha_{-1}^k) \xi_k + H - OH = 0; \quad (3)$$

$$\pi r^2 \cdot \int_0^l \xi_k(x) dx = m_k, \quad k = 1, 2, \dots, N, \quad (4)$$

где $\varepsilon = RT / F$ — стандартный электрохимический параметр (величины R , T и F — соответственно универсальная газовая постоянная, температура и число Фарадея); μ_H , μ_{OH} — известные константы, подвижности ионов водорода и гидроксил ионов; D_k , D_H , D_{OH} — константы, коэффициенты диффузии ионов, $D_k = \varepsilon \mu_k$; α_1^k и α_2^k — функции H , так называемые степени диссоциации амфолита, определяемые из формул:

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

$$\alpha_2^k = K_1^{(k)} \cdot K_2^{(k)} \left(K_1^{(k)} \cdot K_2^{(k)} + K_1^{(k)} \cdot H + H^2 \right)^{-1}.$$

Дифференциальные уравнения (1) есть уравнения массопереноса, полученные на основании уравнения потока амфолита. Дифференциальное уравнение (2) представляет собой обобщенный, то есть с учетом диффузии, закон Ома (плотность тока является суммой плотностей токов всех ионов, включая ион водорода и ион гидроксила). Алгебраическое уравнение (3) есть уравнение электронейтральности. Наконец, интегральные уравнения (4) соответствуют закону сохранения массы вещества.

Основные математические проблемы численного решения системы (1)—(4), получившей название *интегро-дифференциальной задачи ИЭФ* [3]— [5], заключаются в том, что: а) при решении системы дифференциальных уравнений (1) относительно концентраций необходимо определять величину H из алгебраического

уравнения (3); б) вместо обычных краевых условий приходится использовать интегральные условия (4). Указанные проблемы существенно затрудняют решение задачи, делая ее непригодной для непосредственного численного решения методом Рунге-Кутты.

Для больших значений J , как следует из уравнений (1), перед функциями ξ_k появляется большой параметр J/ε ($\varepsilon \approx 0,0257$). Это приводит к дополнительным проблемам, характерным для жесткой задачи: в) слабые изменения ξ_k вызывают существенные изменения производных, что может привести к неконтролируемому накоплению вычислительной погрешности; г) как следствие, в области «плато», где производные расчетных функций близки к нулю, вероятно «защелкивание» метода Рунге-Кутты, сопровождаемое выходом на неверное решение-константу; д) в остальных точках производные расчетных функций, наоборот, стремятся к бесконечности, что может вызвать резкий скачок решения вплоть до выхода его на отрицательные (лишенные физического смысла) решения.

Таким образом, предварительный анализ постановки задачи и имеющихся результатов численного решения задачи математического моделирования ИЭФ в «аномальных» режимах позволяет сделать вывод: для задачи в стандартной формулировке достаточно велик риск неконтролируемого накопления погрешности. Поэтому автором было выполнено преобразование системы, позволившее преодолеть перечисленные проблемы.

2. ПРЕОБРАЗОВАНИЕ СИСТЕМЫ

Утверждение 1. *Интегро-дифференциальная задача (1)–(4) относительно $N+2$ неизвестных функций $H(x)$, $E(x)$, $\xi_k(x)$, $k=1,2,\dots,N$ может быть сведена к краевой задаче относительно $2N$ неизвестных функций $a_k(x)$, $n_k(x)$, $k=1,2,\dots,N$:*

$$\varepsilon \frac{da_k}{dx} \frac{1}{a_k} = \frac{\phi'_k(\psi) J}{\phi_k(\psi) \sigma}, \quad (5)$$

$$\frac{dn_k(x)}{dx} = a_k \phi_k(\psi), \quad (6)$$

$$\sigma = \sum_{k=1}^n \mu_k a_k \left(\phi'_k(\psi) - \frac{(\phi'_k(\psi))^2}{\phi_k(\psi)} \right) + \mu \operatorname{ch}(\psi - \psi_0), \quad (7)$$

$$\phi_k(\psi) = \delta_k + \operatorname{ch}(\psi - \psi_k), \quad (8)$$

$$\psi = 0,5 \ln \left(1 + \sum_{k=1}^n a_k \exp(\psi_k) \right) - 0,5 \ln \left(1 + \sum_{k=1}^n a_k \exp(-\psi_k) \right), \quad (9)$$

$$n_k(0) = 0, \quad (10)$$

$$n_k(l) = m_k / \pi r^2, \quad k=1,2,\dots,N, \quad (11)$$

При этом старые и новые неизвестные функции связаны посредством соотношений:

$$\xi_k(x) = 2k a_k(x) \phi_k(\psi), \quad (12)$$

$$H = k_w \exp(\psi). \quad (13)$$

Доказательство.

На первом этапе доказательства вводится в рассмотрение новая функция ψ (определена уравнением (12)): $H = k_w \exp(\psi)$. Для упрощения уравнений вводятся новые параметры:

$$\psi_k = 0,5 \ln \left(K_1^{(k)} K_2^{(k)} \right) - \ln k_w, \quad (14)$$

$$\delta_k = 0,5 \left(K_1^{(k)} / K_2^{(k)} \right)^{1/2}, \quad (15)$$

$$\psi_0 = 0,5 \left(\ln \mu_{OH} - \ln \mu_H \right), \quad (16)$$

$$\mu = \left(\mu_H \mu_{OH} \right)^{1/2}. \quad (17)$$

В новых обозначениях функции, входящие в (1) — (3), приобретают форму:

$$e_k = \alpha_1^k - \alpha_{-1}^k = \frac{\operatorname{sh}(\psi - \psi_k)}{\delta_k + \operatorname{ch}(\psi - \psi_k)},$$

$$\sigma_k = \alpha_1^k + \alpha_{-1}^k = \frac{\operatorname{ch}(\psi - \psi_k)}{\delta_k + \operatorname{ch}(\psi - \psi_k)}.$$

Кроме того, вводятся новые функции и новая плотность тока: $\xi_k = 2k_w \xi_k^{new}$, $J = 2k_w J^{new}$. В результате, без учета метки *new*, система (1) — (3) может быть переписана в форме, обладающей существенным преимуществом: более компактный вид плюс отсутствие малого параметра k_w , дающего разброс слагаемых по степеням малости:

$$-\varepsilon \frac{d\xi_k}{dx} + \xi_k e_k E = 0, \quad (18)$$

$$J = \sum_{k=1}^N \mu_k \left(-\varepsilon \frac{d}{dx} \left(e_k \xi_k \right) + \sigma_k \xi_k E \right) + \left(-\varepsilon \nabla \psi + E \right) \mu \operatorname{ch}(\psi - \psi_0), \quad (19)$$

$$\sum_{k=1}^N e_k \xi_k + \operatorname{sh} \psi = 0. \quad (20)$$

На **втором этапе** доказательства для упрощения системы вводятся новые функции (определены как (8)): $\phi_k(\psi) = \delta_k + ch(\psi - \psi_k)$, откуда

$$\frac{d\phi_k(\psi)}{d\psi} = \phi'_k(\psi) = sh(\psi - \psi_k),$$

$$\frac{d^2\phi_k(\psi)}{d\psi^2} = \phi''_k(\psi) = ch(\psi - \psi_k), e_k = \frac{\phi'_k(\psi)}{\phi_k(\psi)},$$

$$\sigma_k = \frac{\phi'_k(\psi)}{\phi_k(\psi)}.$$

Важно, что теперь функции $\xi_k(x)$ могут быть найдены в следующей форме: $\xi_k(x) = a_k \phi_k(\psi)$, где $a_k(x)$ — новая неизвестная функция. В новых переменных система (18)—(21) приобретает форму совокупности уравнений (5), (7), а также уравнения

$$\sum_{k=1}^n a_k \phi'_k + sh\psi = 0. \quad (22)$$

Система уравнений (5), (7), (22) значительно проще, чем (18), (19), (20), так как из нее исключена неизвестная функция E . По сути, уравнения (5) и (7) могут быть записаны одним дифференциальным уравнением.

На **третьем этапе** выполняются преобразования, позволяющие разрешить уравнение (22) относительно функции ψ . Действительно, пусть

$$F(\psi) = \sum_{k=1}^n a_k sh(\psi - \psi_k) + sh\psi. \quad (23)$$

Тогда $F(\psi) = F''(\psi)$. Решением последнего уравнения, очевидно, является функция: $F(\psi) = Ash\psi + Bsh\psi$. Из уравнения (23) следуют два равенства:

$$F(0) = A = -\sum_{k=1}^n a_k sh\psi_k,$$

$$F'(0) = B = -\sum_{k=1}^n a_k ch\psi_k + 1.$$

Уравнение (22) эквивалентно уравнению: $F(\psi) = 0$. Следовательно, $th\psi = -A/B$, а значит,

$$\psi = 0,5 \ln \left(1 + \sum_{k=1}^n a_k \exp(\psi_k) \right) -$$

$$-0,5 \ln \left(1 + \sum_{k=1}^n a_k \exp(-\psi_k) \right),$$

(обозначено как (9)).

На **четвертом этапе** вводятся в рассмотрение новые функции

$$n_k(x) = \int_0^x a_k \phi_k(\psi) dx, \quad (24)$$

удовлетворяющие условиям (6), (10), (11) и позволяющие избавиться от главной вычислительной проблемы задачи — интегральных условий. Это построение завершает доказательство теоремы.

Выполненные в процессе доказательства преобразования позволяют избавиться от проблем численного интегрирования задач (а) и ((б), указанных в п. 1.

3. АЛГОРИТМЫ ЧИСЛЕННОГО РЕШЕНИЯ ЗАДАЧИ

При построении вычислительного алгоритма на первом этапе осуществляется переход к экспоненциальной форме решения для исключения отрицательных лишённых физического смысла решений

$$c_k = b_k \cdot \exp(F_k(x) / \varepsilon), \quad k = 1, 2, \dots, N, \quad (25)$$

где b_k — постоянный параметр и построена начальная-краевая задача для новых неизвестных функций $F_k(x)$, $k = 1, 2, \dots, N$, с начальными условиями (10), (11):

$$\frac{dF_k}{dx} = \frac{\phi'_k(\psi)}{\phi_k(\psi)} \frac{J}{\sigma}, \quad (26)$$

$$\frac{dn_k(x)}{dx} = \phi_k(\psi) b_k \exp(F_k(x) / \varepsilon), \quad (27)$$

$$\sigma = \sum_{k=1}^n \mu_k \left(\phi'_k(\psi) - \frac{(\phi'_k(\psi))^2}{\phi_k(\psi)} \right) \times$$

$$\times b_k \exp\left(\frac{1}{\varepsilon} F_k(x) / \varepsilon\right) + \mu ch(\psi - \psi_0), \quad (28)$$

$$\psi = 0,5 \ln \left(1 + \sum_{k=1}^n a_k \exp(F_k(x) / \varepsilon + \psi_k) \right) -$$

$$-0,5 \ln \left(1 + \sum_{k=1}^n a_k \exp(F_k(x) / \varepsilon - \psi_k) \right), \quad (29)$$

где параметры μ_k , μ_0 , ψ_k , ψ_0 определены формулами (14)—(17). Функции $\xi_k(x)$ и H могут быть определены из уравнений (8), (12), (13), (25).

На втором этапе для решения краевой задачи (26)—(29), (10), (11) создаются два оптимизационных алгоритма численного решения краевой задачи на базе методов Рунге—Кутта,

модифицированного метода Ньютона для систем нелинейных алгебраических уравнений, а также метода движения по параметру [16]—[17]. В процессе численного решения задачи, в частности, определяются точные значения

$$F_k(0) = x_k, \quad k = 1, 2, \dots, N, \quad (30)$$

используемые в дальнейшем для тестирования задачи.

Третий этап включает в себя составление программы на языке Turbo Pascal 7.0 с использованием стандартного модуля Graph. Результатом работы программы для каждой конкретной системы ИЭФ является серия рисунков, позволяющих исследовать зависимость профилей концентраций амфолитов, pH и проводимости ЭК от плотности тока в широком диапазоне ее изменения.

4. ТЕСТИРОВАНИЕ МОДЕЛИ АСИМПТОТИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

Однако все принятые меры к минимизации вычислительной погрешности еще не дают основания с полной уверенностью говорить, что в данном случае удалось избежать систематических ошибок.

Поэтому для проверки адекватности построенной расчетной модели использован асимптотический метод тестирования. Он базируется на очевидном предположении, следующем из полученных графиков (Рис. 2).

Если при рассматриваемой плотности тока J система (26)—(29) имеет «аномальное» решение, то на отрезке $[x_{k-1}, x_k]$, соответствующем области фокусирования k -го амфолита, его концентрация ξ_k и функция ψ постоянны, то есть:

$$\xi_k = \begin{cases} \xi_k^0, & x \in [x_{k-1}, x_k] \\ 0, & x \notin [x_{k-1}, x_k] \end{cases}, \quad (31)$$

$$\psi = \psi_k, \quad x \in [x_{k-1}, x_k]. \quad (32)$$

В связи с этим нами доказано

Утверждение 2: Если при рассматриваемой плотности тока J система (26) — (29) имеет «аномальное» решение, то значения функций $F_k(x)$ при $x = 0$ определяются асимптотической формулой:

$$F_k(0) = \varepsilon \ln a_k^0 - J \sum_{i=1}^{k-1} h_i \Phi_k(\psi_i, a_i^0), \quad (33)$$

где

$$\Phi_k(\psi, a) = \phi'_k(\psi) / \phi_k(\psi) \sigma, \quad (34)$$

$$a_k^0 = M_k / h_k (\delta_k + 1), \quad M_k = m_k / 2k \pi r^2, \quad (35)$$

$$h_k = m_k l \cdot \left(\sum_{i=1}^N h_i \right)^{-1}. \quad (36)$$

Доказательство: Формула (12) показывает,

$$\text{что } a_k = \begin{cases} a_k^0, & x \in [x_{k-1}, x_k] \\ 0, & x \notin [x_{k-1}, x_k] \end{cases}.$$

С учетом нового переобозначения $\varepsilon / J = \varepsilon_0$ уравнение (12) приводится к форме

$\varepsilon_0 \frac{da_k}{dx} \frac{1}{a_k} = \Phi_k(\psi)$, где $\Phi_k(\psi)$ определяется формулой (34). Тогда уравнение (32) имеет решение в интегральной форме:

$$a_k(x) = a_k(0) \exp \left(\int_0^x (\Phi_k(\psi, a) / \varepsilon_0) dx \right). \quad (37)$$

Примем во внимание, что функция pH является возрастающей [1]. Это означает, что

$$\Phi_k(\psi_{k-1}, a) = sh(\psi_{k-1} - \psi_k) \frac{(\delta_k + ch(\psi_{k-1} - \psi_k))^{-1}}{\sigma} > 0.$$

Вычислим теперь значение интеграла, входящего в (5) в предположении, что $x \in [x_{k-1}, x_k]$:

$$\int_0^x (\Phi_k(\psi, a) / \varepsilon_0) dx = \sum_{i=1}^{k-1} (x_i - x_{i-1}) \Phi_k(\psi_i, a_i^0) / \varepsilon_0,$$

откуда следует равенство:

$$a_k(0) = a_k^0 \exp \left(- \sum_{i=1}^{k-1} h_i \Phi_k(\psi_i, a_i^0) / \varepsilon_0 \right), \quad (38)$$

$$h_i = x_i - x_{i-1}$$

С учетом равенства (25)

$$a_k(0) = b_k \exp(F_k(0) / \varepsilon). \quad (39)$$

Подставим (39) в (38) и после логарифмирования получим уравнение:

$$\ln a_k^0 - \sum_{i=1}^{k-1} h_i \Phi_k(\psi_i, a_i^0) / \varepsilon_0 = F_k(0) / \varepsilon,$$

из которого и получается формула (33). Незвестная величина a_k^0 определяется из условия (4). Незвестные константы h_k могут быть получены на основании очевидных предположений, что $\sum_{i=1}^N h_i = l$, $\xi_1 = \xi_2 = \dots = \xi_N = \text{const}$, а также условия (4).

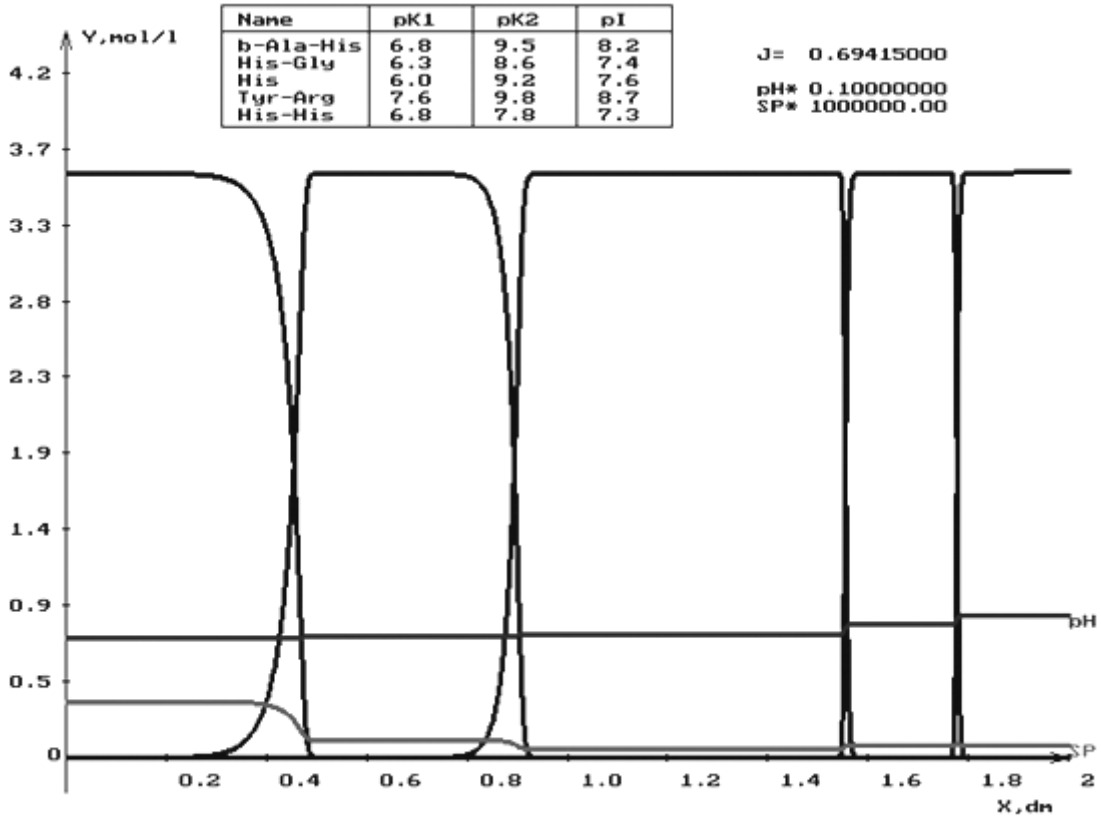


Рис. 2. Профили концентраций в «аномальных» режимах

5. ТЕСТИРОВАНИЕ РЕШЕНИЯ МЕТОДОМ КАСАТЕЛЬНЫХ

Для тестирования задачи использован также метод касательных, основанный на «растяжении» графика вдоль оси абсцисс путем замены переменной: $t = x / \varepsilon$ (ε — малая величина). Абсцисса, соответствующая точке пересечения профилей k -го и $k+1$ -о амфолитов

$$\xi_k(0) = \xi_{k+1}(0), \quad (40)$$

принимается за новое начало координат (Рис. 3). В новой системе координат используются следующие предположения для искомым функций концентрации:

$$\xi_k(-\infty) = S_k^0, \quad (41)$$

$$\xi_k(+\infty) = 0, \quad (42)$$

$$\xi_{k+1}(-\infty) = 0, \quad (43)$$

$$\xi_{k+1}(+\infty) = S_{k+1}^0, \quad (44)$$

где S_k^0, S_{k+1}^0 есть неизвестные константы, подлежащие определению. С учетом условий (41)—(44), а также с помощью простейших алгебраических и дифференциальных преобразований уравнений (5), (7), (8), (12), (13),

(22), автором сделан следующий

Следствие. Функции $\xi_k(t), \xi_{k+1}(t)$ в окрестности точки $t = 0$ определяются уравнениями $\xi_k(t) = 2k_w a_k(t) \phi_k(\psi), \xi_{k+1}(t) = 2k_w a_{k+1}(t) \phi_{k+1}(\psi)$, где функции $a_k(t), a_{k+1}(t)$ определяются из краевой задаче, состоящей из двух дифференциальных и двух алгебраических уравнений:

$$\frac{1}{a_i} \cdot \frac{da_i}{dt} = \frac{\phi'_i(\psi) J}{\phi_i(\psi) \sigma}, \quad i = k, k + 1; \quad (45)$$

$$\sigma = \sum_{i=k}^{k+1} \mu_i c_i \left(\phi'_i(\psi) - \frac{(\phi'_i(\psi))^2}{\phi_i(\psi)} \right) \mu_i c_i, \quad (46)$$

$$c_k \phi'_k(\psi) + c_{k+1} \phi'_{k+1}(\psi) + 2k_w sh\psi = 0, \quad (47)$$

с двумя начальными условиями

$$c_i(0) = 0.5 S_k^0 / \phi_i(\psi(0)), \quad i = k, k + 1. \quad (48)$$

При этом величина $\psi(0)$ в уравнении (48) определяется из уравнения:

$$\phi'_k(\psi(0)) \phi_{k+1}(\psi(0)) + \phi'_{k+1}(\psi(0)) \phi_k(\psi(0)) = 0. \quad (49)$$

Проведем в точке $t = 0$ касательные к графикам (Рис. 3). Очевидно, что они задаются уравнениями:

$$\xi_i(t) = \xi_i(0) + \xi'_i(0) \cdot t, \quad i = k, k + 1. \quad (50)$$

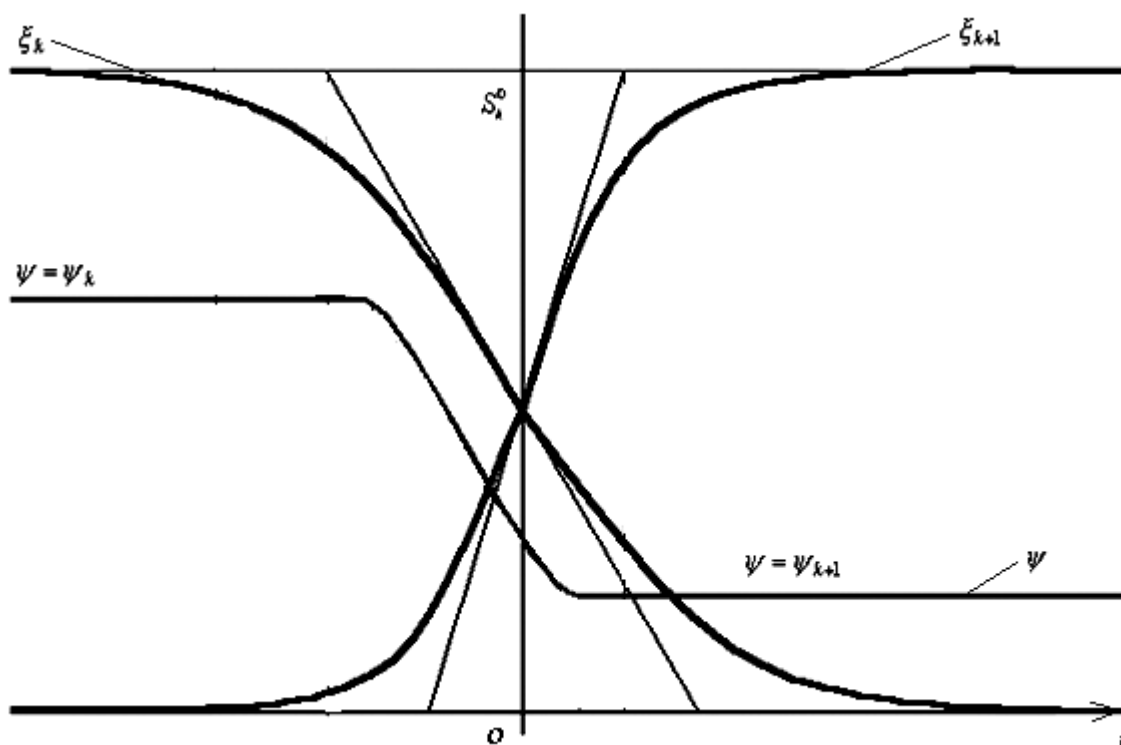


Рис. 3. Касательные к профилям двух соседних амфолитов в точке их пересечения

Кроме того, для дальнейшего изложения являются существенными следующие обозначения: пусть x_1 — точка пересечения профилей 1-го и 2-го амфолитов; x_2 — точка пересечения профилей 2-го и 3-го амфолитов; x_{N-1} — точка пересечения профилей $(N-1)$ -го и N -го амфолитов. Соответственно, формулы $\Delta x_k = \varepsilon \Delta t_k$ выражают возвращение к исходной переменной x . На основании уравнений (45) — (50) автором доказаны следующие утверждения [14], [15].

Утверждение 3. В уравнениях (50) коэффициенты $\xi_i(0)$ определяются посредством формул:

$$\xi_k(0) = \xi_{k+1}(0) = 0.5S_k^0, \quad (51)$$

а неизвестные константы S_k^0 , $k=0,1,2,\dots,N$, а также X_1, X_2, \dots, X_{N-1} определяются из системы $N+1$ линейных алгебраических уравнений:

$$\begin{cases} m_1 = \Delta x_1 \cdot S_1 + 0.5(S_0 + S_1)(x_1 - \Delta x_1) \\ m_k = \Delta x_{k-1} \cdot S_{k-1} + \Delta x_k \cdot S_k + \\ + 0.5(S_{k-1} + S_k)(x_k - x_{k-1} - \Delta x_{k-1} - \Delta x_k), \\ m_N = \Delta x_{N-1} \cdot S_{N-1} + \\ + 0.5(S_{N-1} + S_N)(L - x_{N-1} - \Delta x_{N-1}), \\ k = 2, \dots, N-1 \end{cases}, \quad (52)$$

и $N-1$ простейших интегральных уравнений:

$$S_k = S_0 - 2k_w \int_0^{x_k} sh(\psi) (J / \varepsilon \sigma + \psi') dx, \quad k=1, \dots, N-1. \quad (53)$$

Утверждение 4. Угловые коэффициенты касательных в уравнениях (50) определяются формулами:

$$\xi'_k(0) = S_k^0 / \Delta t_k, \quad (54)$$

$$\xi'_{k+1}(0) = -S_k^0 / \Delta t_k, \quad (55)$$

где

$$\Delta t_k = 2\sigma / J (\phi_k(\psi(0)) / \phi'_k(\psi(0)) - \Phi_{k,k+1}(\psi(0))), \quad (56)$$

$$\begin{aligned} \Phi_{k,k+1}(\psi(0)) = \\ = \left(\frac{\phi'_{k+1}}{\phi_{k+1}} - \frac{\phi'_k}{\phi_k} \right) \left(\frac{1 + \delta_k \phi_k''}{\phi_k^2} + \frac{1 + \delta_{k+1} \phi_{k+1}''}{\phi_{k+1}^2} \right)^{-1} \Bigg|_{\psi=0}, \quad (57) \end{aligned}$$

Формулы (52)–(57) полностью определяют графическую аппроксимацию профилей концентраций методом касательных.

6. РЕЗУЛЬТАТЫ ЧИСЛЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ МОДЕЛИ

На основе построенной модели проведены расчеты для системы из пяти стандартных амфолитов с $pH > 7$: $His - His$, $His - Gly$, His , $\beta - Ala - His$, $Tyr - Arg$. Расчеты проводились в предположениях: длина ЭК, $l = 2$ (дм); ра-

диус ЭК, $r = 0,2$ (дм); $T = 298$ (К). Плотность тока измерялась в А/дм.кв. Значения констант диссоциаций $K_1^{(k)}$, $K_2^{(k)}$ и коэффициенты миграции μ_k взяты из [1]. Исходные количества амфолитов одинаковы, $M_k = 0,1$ (моль).

Расчет на основании формул (5)—(13) с использованием алгоритмов п. 3 показал, что: 1) при средних плотностях тока профили имеют вид, сходный со стандартным гауссовского распределения; 2) при дальнейшем увеличении плотности тока на отдельных профилях появляются плато (Рис. 4, (а)), то есть наблюдается выход системы в «аномальный» режим; 3) при «сверхвысоких» плотностях тока профили приобретают «прямоугольный» вид (Рис. 4, (в)), в то время как график pH имеет «ступенчатую» форму. Полученные результаты имеют качественное соответствие результатам, полученным другими авторами при численном моделировании «аномальных» режимов.

Результаты численного тестирования решения методом касательных, выполненного на основании (51) — (57), представлены на Рис. 4 (б,г). Как следует из сравнения с расчетными графиками Рис. 4 (а, б), имеет место высокая точность графических приближений, что является подтверждением адекватности постро-

енной асимптотики. Моделирование показало, что при «сверхвысоких» плотностях тока имеет место практически полное совпадение асимптотики с профилями концентраций.

Для данной системы проводилось также асимптотическое тестирование по формулам (33) — (36). Результаты тестирования представлены в Таблице 1.

В таблице дано сравнение расчетных значений $F_k(x)$, $k = 1, 2, \dots, N$ (то есть полученных в результате работы основной программы) и асимптотических, рассчитанных в предположении, что имеет место «аномальный» режим. Таблица показывает, что для $J = 1.307$ расчетные и асимптотические значения имеют расхождение в пятом знаке после запятой. Этот факт указывает на высокую точность вычислений в «негауссовских» режимах. Поскольку вычисление расчетных величин $F_k(0)$ не зависит от вычисления асимптотических величин $F_k(0)$, то асимптотическое тестирование позволяет сделать

Вывод. Феномен «аномальных» режимов является свойством математической (и соответствующей физической) задачи, а не результатом накопления вычислительной погрешности.

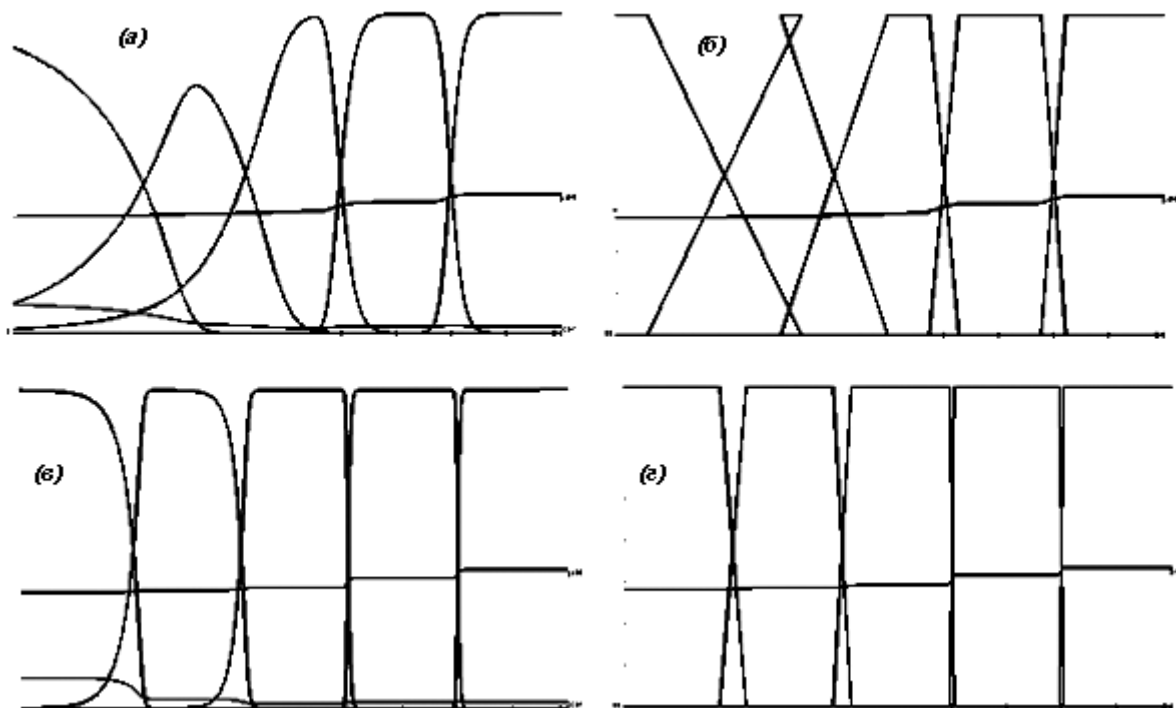


Рис.4. Расчетные и асимптотические профили концентраций амфолитов для системы *His-His*, *His-Gly*, *His*, β -*Ala-His*, *Tyr-Arg*

Расчетные и асимптотические значения $F_k(x)$

Величины	$F_1(0)$	$F_2(0)$	$F_3(0)$	$F_4(0)$	$F_5(0)$
$J = 0.075$					
Расчетные	-0.0066864	-0.0091958	-0.2125067	-2.9209963	-10.3920329
Асимптот.	-0.0072057	-0.1321356	-0.2679040	-3.3555129	-11.864537
$J = 0.155$					
Расчетные	-0.0066864	-0.1517139	-0.3756512	-5.9876417	-21.439913
Асимптот.	-0.0067098	-0.1801870	-0.3976890	-5.7964954	-20.657711
$J = 0.347$					
Расчетные	-0.0066864	-0.2951293	-0.7671985	-13.3475905	-47.9548238
Асимптот.	-0.0067035	-0.3243769	-0.7910892	-13.187091	-47.272132
$J = 0.795$					
Расчетные	-0.0066864	-0.6297652	-1.6808087	-30.5208044	-109.8229501
Асимптот.	-0.0067321	-0.6606810	-1.7089382	-30.423348	-109.316012
$J = 1.307$					
Расчетные	-0.0067712	-1.0472041	-2.7635703	-50.2134548	-180.505632
Асимптот.	-0.0067679	-1.0471994	-2.7635745	-50.213453	-180.505631

ЛИТЕРАТУРА

1. *Righetti P.G.* Isoelectric focusing: Theory, Methodology and Application. Elsevier Biomedical Press, New York-Oxford: Elsevier, 1983. 386 p.
2. *Rilbe H.* Isoelectric focusing — development from motion to particular working tool // *Sci. Tool.* 1976. Vol. 23, №1. P.18-21.
3. *Бабский В.Г., Жуков М.Ю., Юдович В.И.* Математическая теория электрофореза: Применение к методам фракционирования биополимеров. Киев: Наукова думка, 1983. 202 с.
4. *Жуков М.Ю., Юдович В.И.* Многокомпонентные смеси в локальном химическом равновесии // Молекуляр. биология Вып. 28. Киев: Наукова думка, 1981. С. 54-57.
5. *Жуков М.Ю.* Массоперенос электрическим полем. Ростов н/Д: Изд-во Рост. ун-та, 2005. 216 с.
6. *Mosher R.A., Bier M., Righetti P.G.* Computer simulation of immobilized pH gradients at acid and alkaline extremes: A quest for extended pH intervals // *Electrophoresis.* 1985, № 7. P. 59—66.
7. *Mosher R.A., Salive D.A., Thorman W.* The Dynamics of Electrophoresis. VCH Publishers, New York, 1992. 236 p.
8. *Mosher R.A., Thorman W., Graham A., Bier M.* The formation of stable pH gradients with weak monovalent buffers for isoelectric focusing in free solution // *Electrophoresis.* 1985, № 6. P. 545—551.
9. *Zilberstein G.V., Baskin E.M., Bukshpan Sh.* Parallel processing in the isoelectric focusing chip // *Electrophoresis.* 2003, № 24. P. 3735—3744.
10. *Viovy J.-L.* Electrophoresis of DNA and other polyelectrolytes: Physical mechanisms // *Rev. Modern Phys.* 2000. V. 72. № 3. P. 813—872.
11. *Thormann W., Huang T., Pawliszyn J., Mosher R. A.* High-resolution computer simulation of the dynamics of isoelectric focusing of proteins // *Electrophoresis.* 2004, № 25. P. 324—337.
12. *Thormann W., Mosher R. A.* High-resolution computer simulation of the dynamics of isoelectric focusing using carrier ampholytes: Focusing with concurrent electrophoretic mobilization is an isotachophoretic process. Research Article // *Electrophoresis.* 2006, № 27. P. 968—983.
13. *Sakharova L.V., Vladimirov V.A., Zhukov M Yu.* Anomalous pH-gradient in Ampholyte Solution. — arXiv: 0902.3758v1 [physics.chem-ph] 21 Feb 2009.
14. *Сахарова Л.В.* Асимптотическое тестирование задачи математического моделирования ИЭФ в «аномальных» режимах // Экологический вестник научных центров ЧЭС. 2011. №3, с. 73-82.
15. *Сахарова Л.В.* Асимптотическое решение задачи изоэлектрического фокусирования методом касательных. Труды XIV международной конференции «Математика. Экономика. Образование», 28 мая — 3 июня 2006 г., База отдыха «Моряк» Новороссийского морского пароходства. Ростов-на-Дону, 2006. С. 151—158.
16. *Бахвалов Н.С.* Численные методы. Т. I. М.: Наука, 1975.
17. *Калиткин Н.Н.* Численные методы. М.: Наука, 1978.

Сахарова Л. В., кандидат технических наук, доцент Филиала ФГОУ ВПО «Морская Государственная Академия имени адмирала Ф.Ф.Ушакова» в г. Ростове-на-Дону

E-mail: L_Sakharova@mail.ru

Тел. 8-918-513-50-42.

Sakharova L. V., Candidate of Science in Engineering, Associate Professor of the Branch of Admiral Ushakov Maritime State Academy in Rostov-on-Don.

E-mail: L_Sakharova@mail.ru

Tel: 8-918-513-50-42.