

УДК 519.6

## МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ КРИСТАЛЛИЗАЦИИ РАСТВОРОВ ПОД УПРАВЛЯЮЩИМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ ТЕМПЕРАТУРНОГО ПОЛЯ НА ПРИМЕРЕ ВЫРАЩИВАНИЯ БИОКРИСТАЛЛОВ

В. П. Гинкин, С. М. Ганина, О. М. Гинкина  
(ГНЦ РФ-ФЭИ, г. Обнинск)

Построена математическая модель и выполнены численные исследования процесса кристаллизации белка (лизоцима) из водного раствора под воздействием пространственного распределения концентрации осадителя (NaCl) и управляющим точечным воздействием температуры. Математическая модель описывает образование зародышей кристаллов и их рост в зависимости от локального значения пересыщения, а также тепломассообмен во всей области раствора, включая кристаллы белка. Тепломассообмен описывается уравнениями Навье—Стокса в приближении Буссинеска с учетом термогравитационной и концентрационной конвекций.

*Ключевые слова:* кристаллизация белка, лизоцим, математическая модель кристаллизации, осадитель, равновесная растворимость, зависимость растворимости от температуры, пересыщение, конвекция, уравнения Навье—Стокса, алгоритм расчета, управление скоростью роста, точечное температурное воздействие.

### Обозначения

$C_1, C_2$  — концентрации лизоцима и осадителя (NaCl) соответственно;  
 $C_{1(0)}, C_{2(0)}$  — начальные концентрации лизоцима и осадителя;  
 $D_1, D_2$  — коэффициенты диффузии лизоцима и осадителя;  
 $\vec{V}$  — вектор скорости течения раствора;  
 $p$  — давление;  
 $h$  — удельная энтальпия;  
 $T, T_0$  — температура и ее начальное значение;  
 $\beta_T$  — коэффициент теплового расширения раствора;  
 $\beta_1, \beta_2$  — коэффициенты концентрационного расширения белка и осадителя соответственно;  
 $\vec{g}$  — вектор остаточной гравитации;  
 $\rho = \rho_{\text{H}_2\text{O}}(1 + \beta_1 C_1 + \beta_2 C_2)$  — плотность раствора;  
 $\rho_c$  — плотность кристалла;  
 $\nu$  — кинематическая вязкость;  
 $K_{p1}, K_{p2}$  — равновесные коэффициенты распределения белка и осадителя соответственно;  
 $V_L, V_S$  — объемы жидкой и твердой фаз в ячейке сетки;  
 $V_{\text{cell}} = V_L + V_S$  — объем ячейки сетки;  
 $\varepsilon_L = V_L/V_{\text{cell}}, \varepsilon_S = V_S/V_{\text{cell}}$  — доли жидкой и твердой фаз в ячейке сетки;  
 $S$  — растворимость лизоцима;  
 $\sigma = C_1/S$  — пересыщение;  
 $\eta$  — предельное пересыщение;  
 $c_p$  — теплоемкость;  
 $k$  — коэффициент теплопроводности.

## Введение

В работе [1] предложен метод контролируемого роста биокристаллов, основанный на точечном воздействии температуры на капилляр, заполненный раствором протеина. Схема эксперимента следующая.

Тонкостенный капилляр внутренним диаметром 1 мм с раствором лизоцима помещен в термостат с постоянной в течение всего времени эксперимента температурой  $T_0 = 32^\circ\text{C}$ . Начальная концентрация лизоцима в растворе  $C_{1(0)} = 50$  мг/мл. Начальная концентрация осадителя NaCl в растворе  $C_{2(0)} = 4\%$  массовых, т. е.  $C_{2(0)} = 0,04\rho$ , где  $\rho$  — плотность раствора. В начальный момент времени в центральной части капилляра на участке стенки длиной 0,05 см путем подвода к стенке капилляра тонкой иглы, охлажденной до температуры  $6^\circ\text{C}$ , создается область с пониженной температурой  $T_1 = 6^\circ\text{C}$ . В результате того, что растворимость лизоцима в области раствора вблизи контакта холодной иглы со стенкой капилляра понижается, в данной области возникает зародыш кристалла.

В этот момент для того, чтобы уменьшить скорость роста кристалла, температуру проводника тепла увеличивают до значения  $T_2 = 12^\circ\text{C}$  и далее не меняют в течение всего эксперимента (приблизительно 6 суток).

Для исследования процесса зарождения и роста кристаллов белка под управляющим воздействием температуры была разработана математическая модель [2] и написана программа расчета, реализующая данную модель в двумерном приближении в декартовых координатах. В этой модели емкость с раствором рассматривается как замкнутая прямоугольная область высотой 1 мм и шириной 6 мм.

## Математическая модель

В области *кристалл—раствор* решаются уравнения конвективного теплопереноса в приближении Буссинеска:

$$\frac{\partial \vec{V}}{\partial t} + (\vec{V} \nabla) \vec{V} = -\frac{1}{\rho} \nabla p + \nu \Delta \vec{V} - \beta_1 \vec{g} (C_1 - C_{1(0)}) - \beta_2 \vec{g} (C_2 - C_{2(0)}) - \beta_T \vec{g} (T - T_0); \quad (1)$$

$$\text{div} \vec{V} = 0; \quad (2)$$

$$\frac{\partial T}{\partial t} + \vec{V} \nabla T = \frac{1}{c_p \rho} \nabla \lambda \nabla T; \quad (3)$$

$$\frac{\partial C_1}{\partial t} + \vec{V} \nabla C_1 = \nabla D_1 \nabla C_1 + S_1; \quad (4)$$

$$\frac{\partial C_2}{\partial t} + \vec{V} \nabla C_2 = \nabla D_2 \nabla C_2 + S_2, \quad (5)$$

где  $S_1, S_2$  — стоки концентраций примесей в кристалл при его росте (либо источники концентраций примесей при его растворении):

$$S_1 = \frac{\partial \varepsilon_S}{\partial t} (1 - K_{p1}) C_1 + \varepsilon_S \frac{\partial C_1}{\partial t}; \quad (6)$$

$$S_2 = \frac{\partial \varepsilon_S}{\partial t} (1 - K_{p1}) C_2 + \varepsilon_S \frac{\partial C_2}{\partial t}. \quad (7)$$

Производная от доли твердой фазы по времени  $\frac{\partial \varepsilon_S}{\partial t}$  в выражениях (6), (7) означает скорость движения границы фазового перехода. Если она положительна, то кристалл растет, если отрицательна — кристалл растворяется.

Подставив (6), (7) в (4), (5) и сделав несложные преобразования, получим вместо (4), (5) следующие уравнения:

$$\varepsilon_L \frac{\partial C_1}{\partial t} + \vec{V} \nabla C_1 = \nabla D_1 \nabla C_1 + \frac{\partial \varepsilon_S}{\partial t} (1 - K_{p1}) C_1; \quad (8)$$

$$\varepsilon_L \frac{\partial C_2}{\partial t} + \vec{V} \nabla C_2 = \nabla D_2 \nabla C_2 + \frac{\partial \varepsilon_S}{\partial t} (1 - K_{p2}) C_2. \quad (9)$$

На фиксированной сетке значения  $C_1$  и  $C_2$  в ее узлах являются усредненными по объему ячейки сетки концентрациями лизоцима и осадителя соответственно. Коэффициент  $K_p$  равен отношению истинных концентраций примеси в твердой и жидкой фазах на границе фазового перехода. Для осадителя NaCl  $K_{p2} = 0,01$ . Для лизоцима  $K_{p1} = \rho_c \varepsilon_L / C_1$ . Подставив это выражение в уравнение (8) и произведя несложные преобразования, получим следующее уравнение:

$$\frac{\partial(\varepsilon_L C_1)}{\partial t} + \vec{V} \nabla C_1 = \nabla D_1 \nabla C_1 - \frac{\partial \varepsilon_S}{\partial t} \rho_c \varepsilon_L. \quad (10)$$

Полученное уравнение эквивалентно (8), но удобней для решения, так как не содержит неизвестного заранее значения  $K_{p1}$ .

Система пяти уравнений (1)–(3), (9), (10) содержит шесть неизвестных:  $\vec{V}$ ,  $p$ ,  $T$ ,  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $\varepsilon_L$ . Для замыкания уравнений (1)–(3), (9), (10) необходимо сформулировать условие для вычисления  $\varepsilon_L$ . Это условие получается из требования равенства концентрации лизоцима  $C_1$  растворимости  $S$  в ячейках с  $0 < \varepsilon_L < 1$  и имеет вид

$$\frac{C_1}{\varepsilon_L} = S. \quad (11)$$

Система уравнений (1)–(3), (9)–(11) дополняется граничными и начальными условиями и решается неявным методом. Отметим, что в ячейках сетки с  $0 < \varepsilon_L < 1$  все теплофизические данные, входящие в уравнения (1)–(3), (9)–(11), вычисляются с весами жидкой и твердой фаз.

Зарождение кристалла моделируется детерминистически, т. е. кристаллы зарождаются в тех ячейках, в которых пересыщение  $\sigma = C_1/S$  достигает заданного предела пересыщения  $\eta$ , и вырастают мгновенно до размеров, при которых выполняется вышеупомянутое замыкающее соотношение.

### Алгоритм расчета

Для того чтобы вызвать осаждение молекул лизоцима из раствора, необходимо создать концентрацию молекул лизоцима, существенно превышающую равновесную. Для раствора лизоцима это превышение составляет около 3 раз ( $\eta = 3$ ). Реально оно может быть и выше до тех пор, пока не появится центр кристаллизации, и тогда спонтанно с высокой скоростью вырастает сравнительно крупный зародыш кристалла. При этом раствор лизоцима вблизи зародыша обедняется, так как молекулы лизоцима из раствора переходят в кристалл. Этот процесс идет до тех пор, пока концентрация лизоцима в ячейке с зародышем кристалла не сравняется с равновесной растворимостью лизоцима, зависящей, в свою очередь, от концентрации молекул осадителя  $C_2$ . Далее процесс роста (или растворения) кристалла идет автоматически и определяется значением равновесной концентрации лизоцима на границе раздела фаз.

Таким образом, основной зависимостью, определяющей кинетику роста биокристаллов, является зависимость растворимости лизоцима  $S$  от концентрации осадителя  $C_2$ . Для лизоцима эта зависимость в изотермическом приближении при  $T = 18^\circ\text{C}$  имеет вид, представленный на рис. 1 [3].

В работе [4] приводятся зависимости растворимости  $S$  от температуры раствора для трех значений концентрации осадителя NaCl. Они имеют вид полиномов третьей степени от температуры  $T$  (рис. 2).

На рис. 3 приведено двумерное распределение растворимости лизоцима в зависимости от температуры и концентрации осадителя NaCl, полученное в работе [2].

Вводится дискретизация по временной координате с шагом  $\tau_i$ , где  $i$  — номер шага по времени. Уравнения (1)–(3), (9)–(11) переходят в следующие уравнения:

$$\frac{\vec{V}^i - \vec{V}^{i-1}}{\tau_i} + (\vec{V}^i \nabla) \vec{V}^i = -\frac{1}{\rho^i} \nabla p^i + \nu \Delta \vec{V}^i - \beta_1 \vec{g} (C_1^i - C_{1(0)}) - \beta_2 \vec{g} (C_2^i - C_{2(0)}) - \beta_T \vec{g} (T^i - T_0); \quad (12)$$

$$\text{div} \vec{V}^i = 0; \quad (13)$$

$$\frac{T^i - T^{i-1}}{\tau_i} + \vec{V}^i \nabla T^i = \frac{1}{c_p^i \rho^i} \nabla \lambda^i \nabla T^i; \quad (14)$$

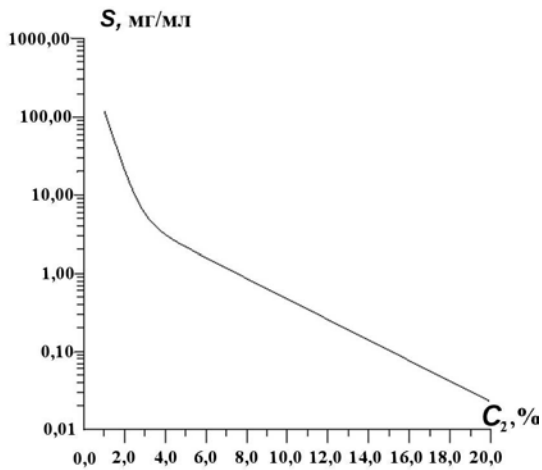


Рис. 1. Зависимость растворимости лизоцима от концентрации NaCl

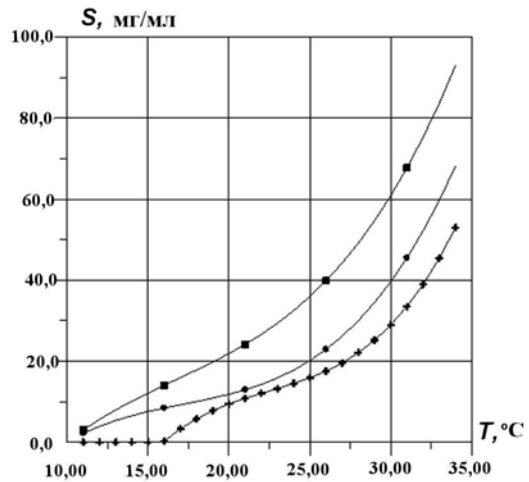


Рис. 2. Зависимость растворимости лизоцима от температуры: ■ —  $C_2 = 2,1\%$ ; ● —  $C_2 = 2,5\%$ ; + —  $C_2 = 3\%$

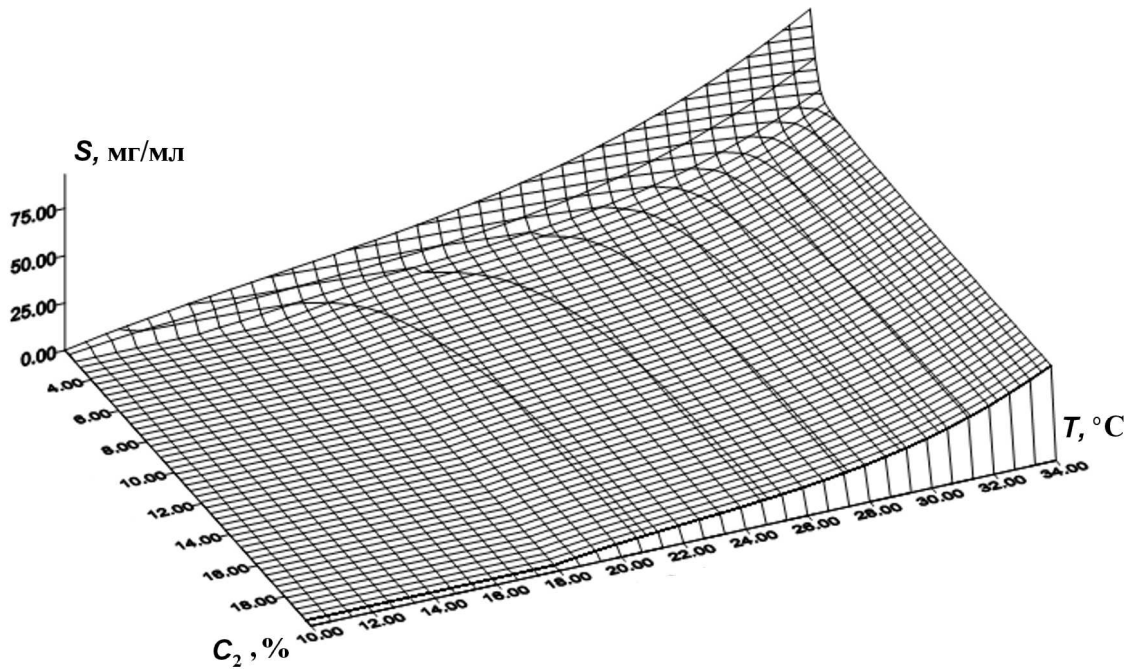


Рис. 3. Двумерное распределение растворимости лизоцима в зависимости от температуры и концентрации осадителя NaCl

$$\frac{\varepsilon_L^i C_1^i - \varepsilon_L^{i-1} C_1^{i-1}}{\tau_i} + \vec{V}^i \nabla C_1^i = \nabla D_1^i \nabla C_1^i - \frac{\partial \varepsilon_S^i}{\partial t} \rho_c \varepsilon_L^i; \quad (15)$$

$$\varepsilon_L^i \frac{\partial C_2^i}{\partial t} + \vec{V}^i \nabla C_2^i = \nabla D_2^i \nabla C_2^i + \frac{\partial \varepsilon_S^i}{\partial t} (1 - K_{p2}) C_2^i; \quad (16)$$

$$\frac{C_1^i}{\varepsilon_L^i} = S^i. \quad (17)$$

Для решения системы уравнений (12)—(17) используем метод, предложенный для решения уравнений гидродинамики в работе [5]. Систему уравнений (12), (14)—(16) можно представить в общем виде следующим образом:

$$\left( V_x \frac{\partial W^j}{\partial x} - \frac{\partial}{\partial x} \varepsilon_x^j x \frac{\partial W^j}{\partial x} \right) + \left( V_y \frac{\partial W^j}{\partial y} - \frac{\partial}{\partial y} \varepsilon_y^j y \frac{\partial W^j}{\partial y} \right) + \left( V_z \frac{\partial W^j}{\partial z} - \frac{\partial}{\partial z} \varepsilon_z^j z \frac{\partial W^j}{\partial z} \right) + \gamma^j W^j = F^j, \quad j = 1, \dots, 4, \quad (18)$$

где  $W^j$  — субстанциональная переменная, принимающая значения  $V_x, V_y, V_z, T, C_1, C_2$ , а  $\varepsilon_x^j, \varepsilon_y^j, \varepsilon_z^j, \gamma^j, F^j$  — соответствующие им параметры.

Используя экспоненциальное преобразование, приводим уравнение (18) к виду

$$-\frac{1}{\lambda} \frac{\partial}{\partial x} \lambda \varepsilon_x \frac{\partial W}{\partial x} - \frac{1}{\omega} \frac{\partial}{\partial y} \omega \varepsilon_y \frac{\partial W}{\partial y} - \frac{1}{\eta} \frac{\partial}{\partial z} \eta \varepsilon_z \frac{\partial W}{\partial z} + \gamma W = F, \quad (19)$$

где  $\lambda = e^{-\int_{x_0}^x \frac{V_x}{\varepsilon_x} dx}$ ;  $\omega = e^{-\int_{y_0}^y \frac{V_y}{\varepsilon_y} dy}$ ;  $\eta = e^{-\int_{z_0}^z \frac{V_z}{\varepsilon_z} dz}$ .

Применив разнесенные сетки для компонент скоростей и интегральный метод аппроксимации, построим разностный аналог уравнения (19). Используя уравнение неразрывности (13) и применяя метод Патанкара—Сполдинга [6], строим конечно-разностное уравнение для давления  $p$ . Полученную нелинейную систему конечно-разностных уравнений для  $W$  и  $p$  линеаризуем и решаем, используя *неявный метод установления*. Отметим, что при таком подходе все получающиеся конечно-разностные системы линейных уравнений имеют монотонные матрицы коэффициентов.

Неявный метод установления заключается в следующем. На каждом временном шаге основной временной сетки вводится вспомогательная сетка по времени установления с шагом  $\tilde{\tau}$  и в каждое из уравнений добавляется член с производной по времени от соответствующей функции. При этом на вспомогательной сетке по времени используется неявная схема аппроксимации. Уравнение для давления получается из разностного уравнения неразрывности, а уравнение (17) заменяется следующим уравнением:

$$\varepsilon_L^i = \tilde{\varepsilon}_L^i - \frac{\tilde{\varepsilon}_L^i}{\tilde{\rho}_c^i} \left( \frac{\tilde{C}_1^i}{\tilde{\varepsilon}_L^i} - \tilde{S}^i \right).$$

Полученная система уравнений на каждом шаге по времени решается до установления по следующему алгоритму:

**Шаг 1.** По заданным распределениям  $\tilde{\varepsilon}_L, \tilde{V}_x, \tilde{V}_y, \tilde{V}_z, \tilde{p}$  на предыдущем шаге установления вычисляются  $\tilde{T}, \tilde{C}_1, \tilde{C}_2, \tilde{S}$  и распределение пересыщений  $\sigma$  по формуле

$$\sigma = \begin{cases} 0 & \text{при } \tilde{\varepsilon}_L = 0; \\ \frac{\tilde{C}_1}{\tilde{\varepsilon}_L \tilde{S}} & \text{при } 0 < \tilde{\varepsilon}_L < 1. \end{cases}$$

**Шаг 2.** Рассчитывается распределение  $\tilde{\varepsilon}_L$  по следующему алгоритму:

если  $\tilde{\varepsilon}_L = 1$  и  $\sigma < \eta$ , то  $\tilde{\varepsilon}_L = \tilde{\varepsilon}_L$ ;

если  $\tilde{\varepsilon}_L = 1$  и  $\sigma \geq \eta$  или  $0 < \tilde{\varepsilon}_L < 1$ , то  $\tilde{\varepsilon}_L = \tilde{\varepsilon}_L - \frac{\tilde{\varepsilon}_L}{\tilde{\rho}_c} \left( \frac{\tilde{C}_1}{\tilde{\varepsilon}_L} - \tilde{S} \right)$ .

**Шаг 3.** Рассчитывается распределение  $\varepsilon_L$  по следующему алгоритму.

Если в какой-нибудь ячейке получилось  $\tilde{\varepsilon}_L < 0$ , то это означает, что вся ячейка заполнилась кристаллом и еще осталась доля твердой фазы  $\delta = |\tilde{\varepsilon}_L|$ , которая должна перейти в одну из соседних ячеек. Положим, что эта избыточная доля твердой фазы переходит в ту ячейку, в которой доля жидкой фазы  $\tilde{\varepsilon}_L$  имеет наибольшее значение. Тогда в данной ячейке полагаем  $\varepsilon_L = 0$ , а в соседней ячейке с наибольшей долей жидкой фазы  $\tilde{\varepsilon}_L$  полагаем  $\varepsilon_L = \tilde{\varepsilon}_L - \delta$ .

Если же в какой-нибудь ячейке получилось  $\tilde{\varepsilon}_L > 1$ , то это означает, что весь кристалл в данной ячейке растворился и еще осталась доля жидкой фазы  $\delta = \tilde{\varepsilon}_L - 1$ , которая должна перейти в одну из соседних ячеек. Положим, что эта избыточная доля жидкой фазы переходит в ту ячейку, в которой доля жидкой фазы  $\tilde{\varepsilon}_L$  имеет наименьшее значение. Тогда в данной ячейке полагаем  $\varepsilon_L = 1$ , а в соседней ячейке с наименьшей долей жидкой фазы  $\tilde{\varepsilon}_L$  полагаем  $\varepsilon_L = \tilde{\varepsilon}_L + \delta$ .

В остальных ячейках полагаем  $\varepsilon_L = \tilde{\varepsilon}_L$ .

**Шаг 4.** Сравниваются  $\varepsilon_L$  и  $\tilde{\varepsilon}_L$ . Если нужная точность по  $\varepsilon_L$  не достигнута, то полагаем  $\tilde{\varepsilon}_L = \varepsilon_L$ , пересчитываем  $\tilde{T}$ ,  $\tilde{C}_1$ ,  $\tilde{C}_2$ ,  $\tilde{S}$ ,  $\sigma$  и возвращаемся на шаг 2. Итерации ведутся до сходимости.

Затем рассчитываем новые распределения давлений  $p$ , скоростей  $V_x$ ,  $V_y$ ,  $V_z$  и вычисляем  $|\operatorname{div}\vec{V}|$ . Если нужная точность по  $|\operatorname{div}\vec{V}|$  не достигнута, то полагаем  $\check{p} = p$ ,  $\check{V}_x = V_x$ ,  $\check{V}_y = V_y$ ,  $\check{V}_z = V_z$ ,  $\check{\varepsilon}_L = \varepsilon_L$  и возвращаемся на шаг 1.

После достижения требуемой точности вычисления  $|\operatorname{div}\vec{V}|$  на вспомогательной временной сетке переходим к следующему временному шагу основной временной сетки.

Расчеты показали [2], что предложенная модель вполне адекватна моделируемому явлению и может быть использована для параметрических исследований и прогнозных расчетов процесса кристаллизации белков при переменных полях температур.

### Результаты расчетов

Расчеты проводились в двумерной  $XU$ -геометрии. Область расчета представляет собой прямоугольник со сторонами 1,0 см по оси  $X$  и 0,1 см по оси  $U$ . Левая граница области при  $x = 0$  является осью симметрии. На ней задано условие  $\frac{\partial T}{\partial x} = 0$ . На остальных границах температура задавалась следующим образом:

$$T = \begin{cases} T_2 = 12^\circ \text{C} & \text{при } 0 < x < a; y = 0; \\ T_0 & \text{при } a < x < 1,0; y = 0; \\ T_0 & \text{при } 0 < x < 1,0; y = 0,1; \\ T_0 & \text{при } x = 1,0; 0 < y < 0,1, \end{cases}$$

где  $a = 0,025$  см.

Для концентраций  $C_1$  и  $C_2$  на всех границах жидкой и твердой фаз и на оси симметрии задавалось условие  $\frac{\partial C_i}{\partial n} = 0$  ( $i = 1, 2$ ), где  $n$  — нормаль к границе. На правой границе области также задавалось условие  $\frac{\partial C_i}{\partial x} = 0$ .

Сетка задавалась равномерной. По оси  $X$  число узлов было равно 500, по оси  $U$  — 50. Скорость конвекции полагалась равной нулю, что соответствует нулевой силе тяжести. Теплофизические данные для расчета приведены в таблице.

Расчеты показали, что распределение концентрации осадителя  $C_2$  быстро становится константой, равной  $C_{2(0)}$  во всей области раствора. Это происходит потому, что коэффициент диффузии осадителя на порядок больше коэффициента диффузии лизоцима. Вытесненный на первой стадии роста из области выросшего кристалла осадитель  $\text{NaCl}$  быстро диффундирует в раствор и равномерно распределяется в нем. Поэтому уравнение (16) можно не решать уже после первых 100 с кристаллизации, полагая  $C_2 = C_{2(0)}$  в области раствора.

Температурное поле устанавливается очень быстро, за время менее 100 с. На рис. 4 приведено установившееся распределение температур, соответствующее данным граничным условиям, на момент времени 100 с и распределение растворимости, соответствующее этому температурному полю и концентрации осадителя  $C_{2(0)}$ .

На рис. 5 приведены распределения пересыщений и концентраций лизоцима в момент времени  $t = 1000$  с. Видно, что в ячейках, содержащих зародыши кристаллов, пересыщение стало равным единице.

### Теплофизические данные

Величина	Значение	Величина	Значение
$D_1$	$1,0 \cdot 10^{-6} \text{ см}^2/\text{с}$	$k$	$0,677 \cdot 10^5 \text{ Вт}/(\text{см} \cdot \text{К})$
$D_2$	$1,0 \cdot 10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}$	$c_p$	$4218 \cdot 10^4 \text{ Дж}/(\text{г} \cdot \text{К})$
$\nu$	$8,63 \cdot 10^{-3} \text{ см}^2/\text{с}$	$\beta_T$	$1,2 \cdot 10^{-4} \text{ К}^{-1}$
$\rho_c$	$1,2 \text{ г}/\text{см}^3$	$\beta_1$	$0,3 (\text{г}/\text{см}^3)^{-1}$
$\rho_{\text{NaCl}}$	$2,165 \text{ г}/\text{см}^3$	$\beta_2$	$0,6 (\text{г}/\text{см}^3)^{-1}$
$\rho_{\text{H}_2\text{O}}$	$1,0 \text{ г}/\text{см}^3$		

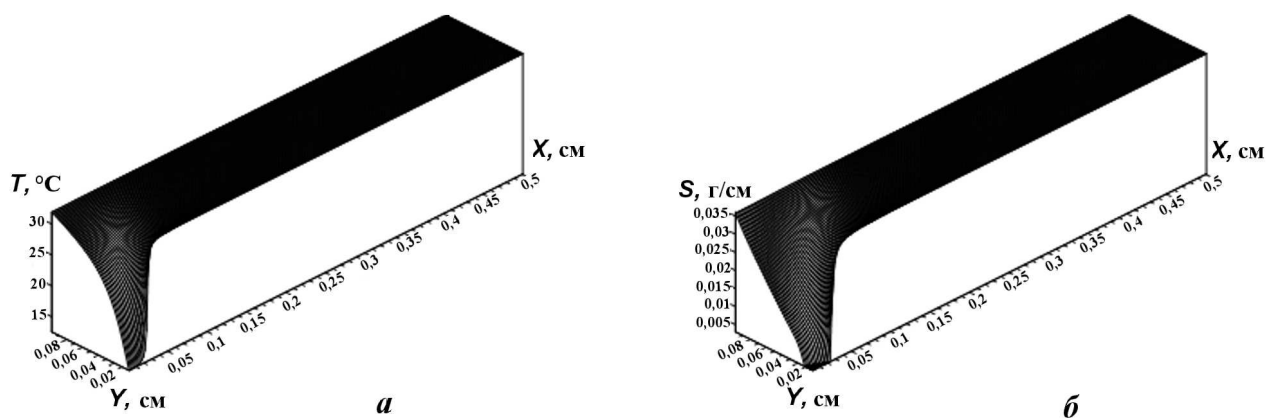


Рис. 4. Температурное поле (а) и растворимость (б) при  $t = 100$  с

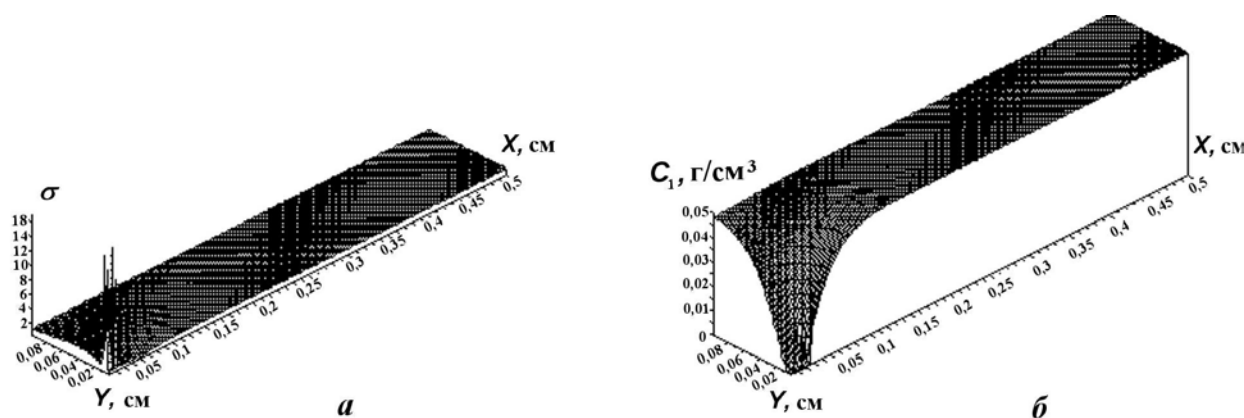


Рис. 5. Распределения пересыщений (а) и концентраций лизоцима (б) при  $t = 1000$  с

Из рис. 4, 5 видно, что в начальный момент времени пересыщение было больше единицы во всей области расчета. В небольшой области, вблизи точки  $x = 0, y = 0$ , растворимость сильно уменьшается и, следовательно, пересыщение  $\sigma$  становится значительно больше  $\eta$ . В этой области согласно принятому условию ( $\eta = 3$ ) возможны зарождение и рост нескольких кристаллов, что было подтверждено экспериментом [1]. В настоящей работе эти сценарии не рассматриваются

На рис. 6 приведены распределения пересыщений и концентраций лизоцима в момент времени  $t = 900\,000$  с. Видно, что они существенно отличаются от аналогичных распределений в момент времени  $t = 1\,000$  с, приведенных на рис. 5. Пересыщение во всей области раствора, кроме области вблизи выросшего кристалла, равно единице. Вблизи кристалла пересыщение больше единицы, что означает возможность роста кристалла. Однако градиент концентрации лизоцима везде практически равен нулю, что делает невозможным перенос "строительного материала" к поверхности выросшего кристалла, на которой концентрация растворенного лизоцима равна равновесной растворимости  $S$ .

На рис. 7 представлена динамика роста кристалла в разные моменты времени. Из приведенных на рисунке данных следует, что к моменту времени  $t = 600\,000$  с рост кристалла практически прекратился. Сравнение с экспериментом показало, что в целом процесс зарождения и роста кристаллов по данной модели воспроизводится верно.

На рис. 8 представлены зависимости массы растущего кристалла от времени при разных значениях температуры  $T_c$  охлаждающей иглы. Видно, что при температуре иглы  $T_c = 12^\circ\text{C}$  кристалл растет значительно быстрее и вырастает до большего размера, чем при температуре  $T_c = 20^\circ\text{C}$ . Это свидетельствует о возможности управления скоростью роста кристалла путем изменения температуры охлаждающей иглы во время эксперимента.

На рис. 9 показано, как изменяется скорость роста кристалла при двух вариантах изменения температуры охлаждающей иглы:

- 1) в начальный отрезок времени  $0 < t < 100\,000$  с температура иглы равна  $T_c = 20^\circ\text{C}$ , а затем скачком падает до  $T_c = 12^\circ\text{C}$ ;
- 2) в начальный отрезок времени  $0 < t < 700\,000$  с температура иглы равна  $T_c = 20^\circ\text{C}$ , а затем скачком падает до  $T_c = 12^\circ\text{C}$ .

В настоящей работе с помощью предложенной модели численно исследованы два способа увеличения скорости роста и массы кристалла:

- 1) с торца капилляра происходит постоянная подпитка концентрации лизоцима, так что его концентрация на торце равна константе в течение всего эксперимента;
- 2) одновременно с подпиткой лизоцима по первому способу происходит расширение зоны локального охлаждения по направлению к торцам капилляра с постоянной скоростью  $V_{ex}$ .

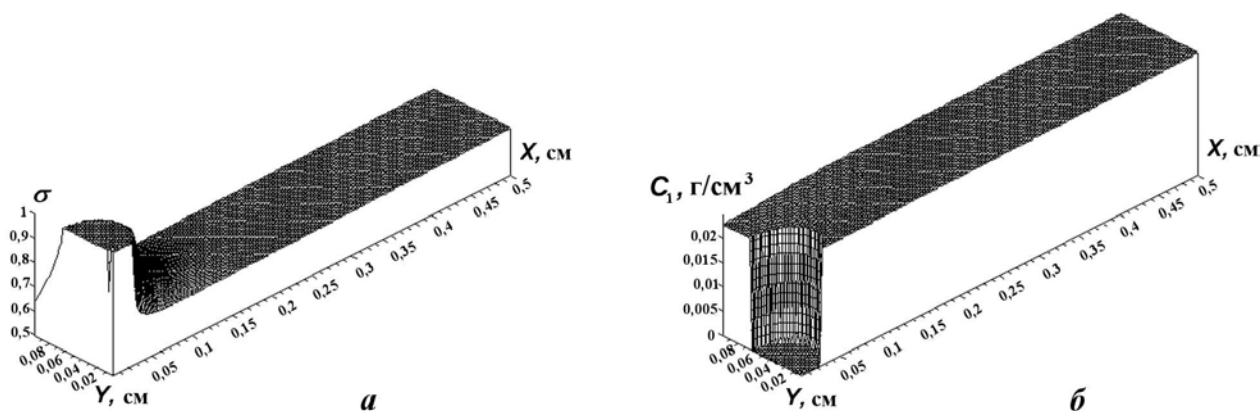


Рис. 6. Распределения пересыщений (а) и концентраций (б) лизоцима при  $t = 900\,000$  с



На рис. 10 представлены зависимости массы кристалла от времени для этих двух способов. Видно, что при втором способе скорость роста значительно выше, чем при первом.

На рис. 11 представлены для сравнения формы кристаллов, полученных по способам 1 и 2, на момент времени  $t = 700\,000$  с.

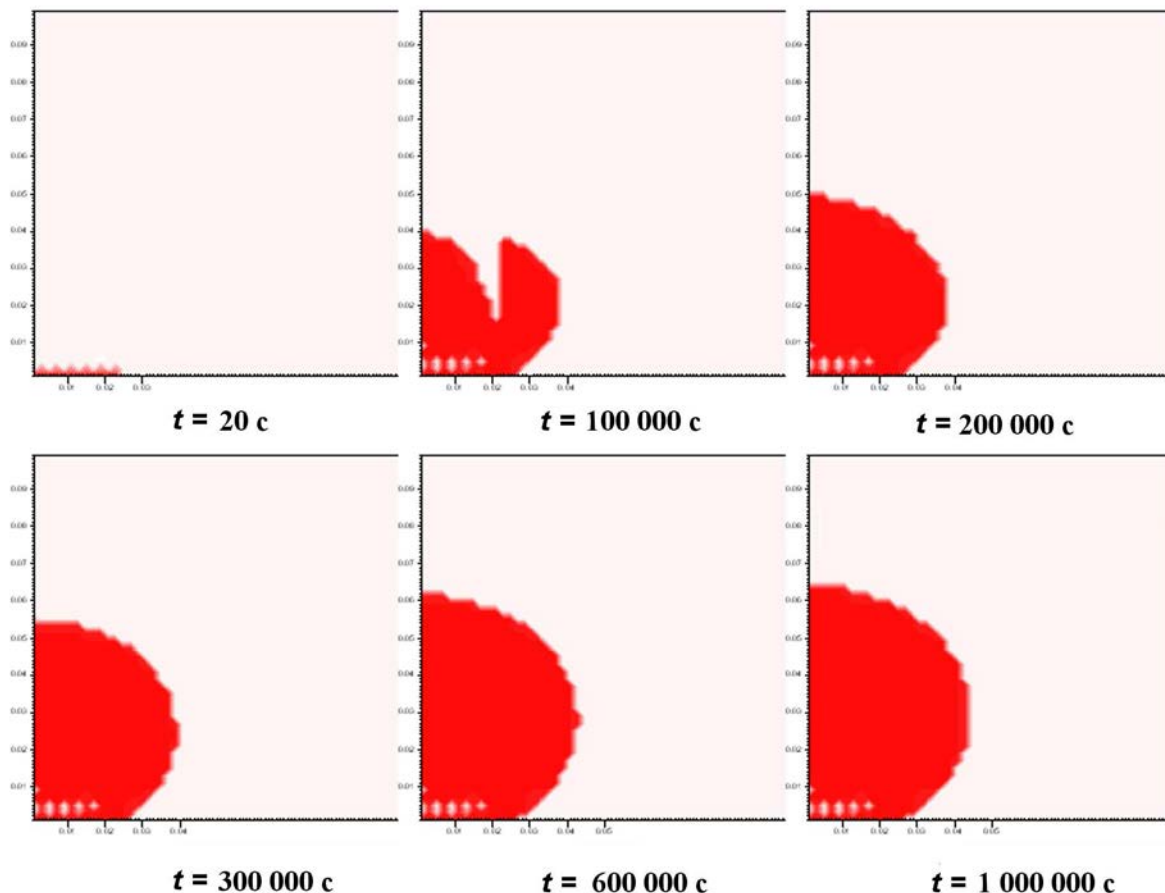


Рис. 7. Динамика роста кристалла в разные моменты времени

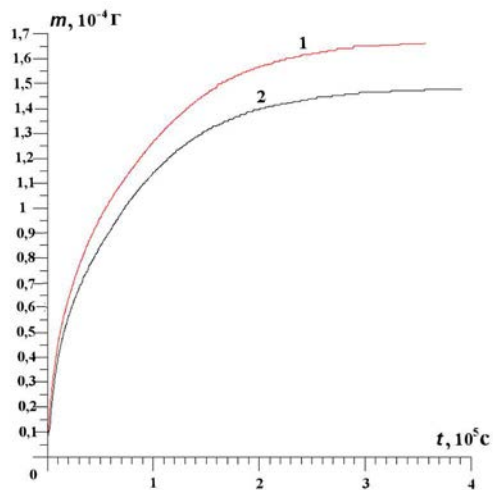


Рис. 8. Зависимости массы кристалла от времени при двух значениях температуры охлаждающей иглы: 1 —  $T_c = 12\text{ °C}$ ; 2 —  $T_c = 20\text{ °C}$

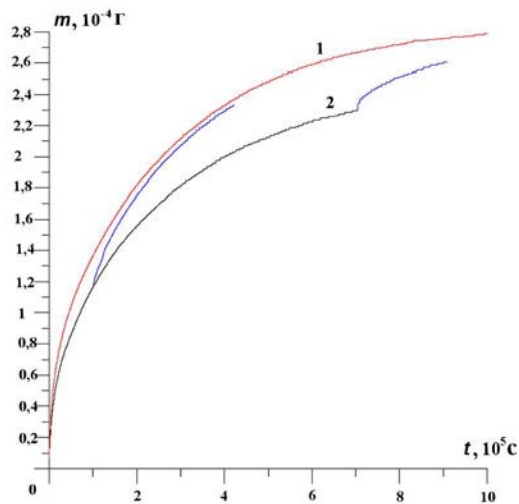


Рис. 9. Зависимости массы кристалла от времени при двух вариантах изменения температуры иглы в течение эксперимента: 1 — вариант 1; 2 — вариант 2

Из этих данных следует, что вариацией двух параметров — подпиткой концентрации лизоцима с торцов капилляра и изменением скорости расширения зоны локального охлаждения  $V_{ex}$ , можно получить кристаллы любого размера и формы.

Преыдущие результаты были получены при отсутствии конвекции, т. е. при нулевой силе тяжести. На рис. 12 представлены кривые роста массы кристалла с учетом и без учета конвекции в начальной фазе эксперимента (в течение первых 360 с), когда все упомянутые выше способы выращивания дают примерно одинаковые результаты. Из этого рисунка видно, что конвекция приводит к заметному увеличению скорости роста (в 2—4 раза на начальной стадии) и ее необходимо учитывать при проведении модельных расчетов.

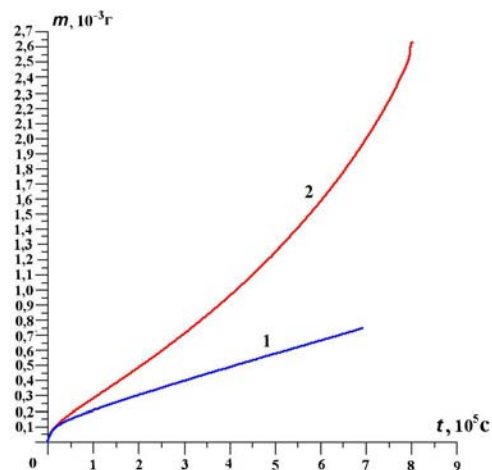


Рис. 10. Зависимости массы кристалла от времени для двух способов выращивания: 1 — способ 1 ( $V_{ex} = 0$ ); 2 — способ 2 ( $V_{ex} = 4,7 \cdot 10^{-7} \text{ см/с}$ )

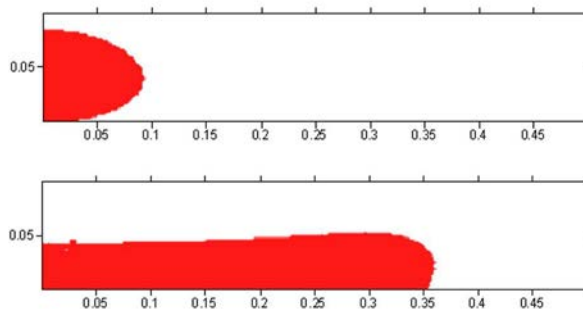


Рис. 11. Формы кристаллов, полученных по способам 1 ( $V_{ex} = 0$ , сверху) и 2 ( $V_{ex} = 4,7 \cdot 10^{-7} \text{ см/с}$ , внизу),  $t = 700\,000 \text{ с}$

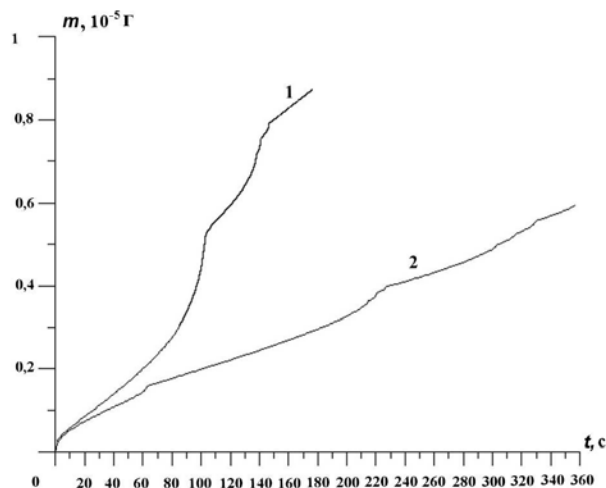


Рис. 12. Зависимости массы кристалла от времени: 1 — с учетом конвекции; 2 — без учета конвекции

### Выводы

Показана возможность получения контролируемого роста биокристаллов под управляющим воздействием температурного поля. Предложена математическая модель, описывающая процесс за-

рождения и роста кристаллов белка из раствора под указанным воздействием. Просчитан эксперимент по выращиванию кристалла лизоцима из водного раствора при точечном воздействии температуры на процесс роста. Получено качественное согласие результатов расчета и эксперимента.

Рассмотрены два способа выращивания кристаллов большого размера с контролируемой скоростью роста: 1) с подпиткой концентрации лизоцима с торцов капилляра; 2) с изменением скорости расширения зоны локального охлаждения.

Показано, что учет конвекции приводит к значительному увеличению скорости роста кристалла. Следовательно, ее необходимо учитывать при моделировании роста кристалла.

Работа поддержана грантом РФФИ № 09-02-97519.

### Список литературы

1. *Безбах И. Ж., Захаров Б. Г., Стрелов В. И., Артемьев В. К., Гинкин В. П., Фоломеев В. И., Косушкин В. Г.* // Моделирование процесса управления ростом кристаллов белков в земных и космических условиях. Тр. 6-й Межд. конф. "Рост монокристаллов и тепломассоперенос" Обнинск, 2005. Т. 3. С. 545–551.
2. *Гинкин В. П., Ганина С. М., Стрелов В. И., Безбах И. Ж., Захаров Б. Г.* Математическая модель роста биокристаллов под воздействием управляющего теплового поля // Поверхность. Рентгеновские, синхротронные и нейтронные исследования. 2009. № 2. С. 17–24.
3. *Otalora F., Garcia-Ruiz J. M.* Crystal growth studies in microgravity with the APCF. I. Computer simulation of transport dynamics // J. Crystal Growth. 1997. Vol. 182. P. 141–154.
4. *Rosenberger F., Howard S. B., Sowers J. W., Nye T. A.* Temperature dependence of protein solubility — determination and application to crystallization in X-ray capillaries // Ibid. 1993. Vol. 129. P. 1–12.
5. *Ginkin V.* Methods of solution of convective heat mass transfer at single crystal growth problem // Proc. 2-nd Int. Symposium on Advances in Computational Heat Transfer. Palm Cove, Queensland, Australia. 2001. Vol. 2. P. 1161–1168.
6. *Patankar S. V., Spalding D. B.* A calculation procedure for heat, mass and momentum transfer in three-dimensional parabolic flows // J. Heat Mass Transfer. 1972. Vol. 15. P. 1787–1806.

Статья поступила в редакцию 19.10.09.

---