

## К ВЫЧИСЛИТЕЛЬНОМУ МОДЕЛИРОВАНИЮ ХИМИЧЕСКИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В УСЛОВИЯХ ТЕМПЕРАТУРНОЙ МИКРОКОНВЕКЦИИ

© К. И. Михайленко<sup>1\*</sup>, Т. А. Васильев<sup>2</sup>, Л. У. Ахметзянова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Институт механики им. Р. Р. Мавлютова УФИЦ РАН  
Россия, Республика Башкортостан, 450054 г. Уфа, пр. Октября, 71.

<sup>2</sup>Уфимский университет науки и технологий  
Россия, Республика Башкортостан, 450076 г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32.

<sup>3</sup>Уфимский государственный нефтяной технический университет  
Россия, Республика Башкортостан, 450064 г. Уфа, ул. Космонавтов, 1.

\*Email: const@uimech.org

*Разработана математическая модель конвективного течения жидкости в микропробирке под действием температурного градиента в приближении Буссинеска. Модель дополнена произвольной последовательностью химических реакций, описываемых на основе кинетики Аррениуса. Показано, что изменение характера конвекции при изменении положения микропробирки существенным образом влияет на скорости протекающих реакций. Представленная модель демонстрирует один из возможных подходов к вычислительному моделированию конвективной полимеразной цепной реакции.*

**Ключевые слова:** термоконвекция, микрофлюидика, OpenFOAM, ПЦР, метод конечного объема.

### Введение

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – это метод молекулярной биологии, который позволяет многократно увеличить количество определенных фрагментов ДНК в биологическом материале. ПЦР широко используется в научных исследованиях, медицине и криминалистике для диагностики инфекционных заболеваний, определения генетических маркеров, идентификации личности и многого другого. Например, ПЦР в криминалистике используется для идентификации личности по биологическим следам, оставленным на месте преступления, таким как кровь, слюна или волосы. ПЦР помогает установить генетическую принадлежность биологических материалов, что может быть ключевым доказательством в судебных делах. В криминалистике ПЦР используется не только для расследования преступлений, но и для подтверждения идентичности жертв катастроф и террористических актов. Это делает ее незаменимым инструментом в работе правоохранительных органов и судебной медицины [1].

Принцип работы ПЦР основан на использовании термостабильной ДНК-полимеразы и синтетических олигонуклеотидных затравок (праймеров). Исходный образец ДНК нагревается до высокой температуры, в результате чего двойная спираль ДНК разделяется на две отдельные цепи. При охлаждении образца происходит присоединение праймеров к комплементарным участкам одноцепочечных молекул ДНК. На следующем этапе термостабильная ДНК-полимераза удлиняет праймеры, присоединяя к их концам нуклеотиды, комплементарные матричной ДНК, что приводит к синтезу новых цепей ДНК и многократному копированию специфического участка.

Полимеразная цепная реакция была впервые описана в 1983 г. американским биохимиком Кэри Муллисом [2]. Он предложил метод, который позволил многократно копировать (амплифицировать) определенные участки ДНК, что стало основой для развития методов молекулярной биологии и генетической диагностики.

Для ускорения и оптимизации диагностики ДНК необходимо сократить время проведения ПЦР. Есть несколько методов, позволяющих это сделать. Один из самых популярных – конвективная ПЦР. В этом методе температура реакционной смеси меняется за счет перемещения содержимого под действием тепловой конвекции. Движение жидкости происходит из-за разницы температур, которая возникает при нагревании или охлаждении определенных участков микропробирки, где проводится ПЦР [3].

Известно, что скорость конвекции зависит от множества факторов. Так, в работе [4] исследована зависимость скорости конвекции от угла наклона микропробирки.

В настоящей работе проводится серия численных экспериментов моделирования химических взаимодействий в условиях температурной микроконвекции с помощью программного пакета OpenFOAM. Для расчетов использована вычислительная сетка, построенная в работе [5]. Краткое описание сетки представлено в соответствующем разделе данной работы.

### Математическая модель

В качестве математической модели используется система уравнений Навье-Стокса. Эти уравнения дополняются уравнениями, описывающими химические реакции, теплопередачу, уравнениями сохранения массы, импульса, компонентов и энергии:

$$\frac{d\rho}{dt} + \nabla \cdot (\rho \mathbf{U}) = 0, \quad (1)$$

$$\frac{\partial(\rho \mathbf{U})}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \mathbf{U} \mathbf{U}) - \nabla \cdot \bar{\bar{\tau}} = -\nabla p, \quad (2)$$

$$\frac{\partial \rho Y_i}{\partial t} + \nabla \cdot (p Y_i \mathbf{U}) + \nabla \cdot (\rho Y_i \mathbf{U}) = J_i, \quad (3)$$

$$\frac{\partial(\rho h)}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \mathbf{U} h) = -\nabla \cdot \mathbf{q} + \frac{\partial p}{\partial t} + \mathbf{U} \cdot \nabla p + \bar{\bar{\tau}} : \nabla \mathbf{U}, \quad (4)$$

где  $\rho$  – плотность смеси компонентов;  $\mathbf{U}$  – вектор скорости смеси;  $p$  – давление;  $Y_i$  – массовая доля вещества  $i$  ( $i$ -го компонента смеси);  $J_i$  – кинетика реакции вещества  $i$  (массовый расход  $i$ -го компонента);  $h$  – удельная общая энтальпия смеси;  $\bar{\bar{\tau}}$  – тензор вязких напряжений:

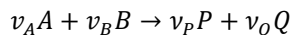
$$\bar{\bar{\tau}} = -\frac{2}{3}\mu(\nabla \cdot \mathbf{U})\bar{\bar{I}} + \mu[\nabla \mathbf{U} + (\nabla \mathbf{U})^T],$$

где  $\mu$  – динамическая вязкость;  $\bar{\bar{I}}$  – единичный тензор;  $\mathbf{q}$  – вектор теплового потока, определяемый как

$$\mathbf{q} = -\lambda \nabla T + \rho \sum_{i=1}^N h_i Y_i \mathbf{U},$$

где  $\lambda$  – теплопроводность смеси;  $T$  – температура;  $h_i$  – удельная общая энтальпия вещества  $i$  и  $N$  – количество веществ.

В OpenFOAM расчет химических реакций происходит следующим образом: для типичной элементарной реакции



ее скорость (кинетика) рассчитывается как

$$J = k[A]^{v_A}[B]^{v_B},$$

где  $[A]$ ,  $[B]$ ,  $[P]$ ,  $[Q]$  – молярные концентрации химических веществ;  $v_A$ ,  $v_B$ ,  $v_P$ ,  $v_Q$  – стехиометрические коэффициенты для веществ  $A$ ,  $B$ ,  $P$ ,  $Q$  соответственно,  $k$  – константа скорости реакции, равная

$$k = AT^b e^{-\frac{E_a}{RT}}, \quad (5)$$

где  $A$  – предэкспоненциальный множитель;  $b$  – показатель степени температуры (параметры кинетики Аррениуса);  $E_a$  – энергия активации, а  $R$  – универсальная газовая постоянная.

### Построение расчетной сетки

Неотъемлемой частью моделирования физических и химических процессов является построение области, в которой решается задача. В настоящей работе такой областью является микропробирка со следующими параметрами: диаметр пробирки – 4 мм, радиус закругления дна – 1 мм, высота без учета дна – 7 мм; общая высота – 8 мм [5]. Отметим, что в данной работе, помимо химических взаимодействий и течения жидкости, моделируется температурная микроконвекция, поэтому укажем на схеме точки (небольшие области) приложения нагрева и охлаждения. Схема расчетной области представлена на рис. 1.

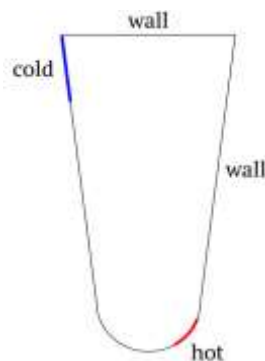


Рис. 1. Схема расчетной области в сечении  $Oxy$ .

Вычислительное моделирование задач динамики вязкой жидкости, включая задачи термоконвекции, наилучшим образом проводится при использовании метода конечных объемов [6–7].

Для компьютерного моделирования поставленной задачи использован пакет OpenFOAM, позволяющий использовать метод конечных объемов для моделируемых областей произвольной геометрии [7]. Также следует отметить, что пакет OpenFOAM предоставляет ряд готовых решателей для моделирования химических взаимодействий с учетом конвективных потоков. Для описываемой задачи достаточным является решатель (солвер) rhoReactingBuoyantFoam. Данный решатель позволяет описывать термоконвекцию жидкости на основе модели Буссинеска.

В основе работы большинства решателей OpenFOAM лежит алгоритм PISO [8], для уменьшения погрешности которого следует использовать ортогонализированную сетку (то есть скалярные произведения векторов нормалей граней конечных объемов должны стремиться к 0). Принципы создания сетки, использованные авторами работы [5], подробно изложены в [9].

OpenFOAM имеет множество утилит создания сетки из описания геометрии задачи, одной из которых является blockMesh, принцип которой заключается в разделении области на набор из трехмерных гексаэдрических блоков. Использование гексаэдров обусловлено тем, что они позволяют точнее представить геометрию и потоки. Это в свою очередь позволяет улучшить точность работы алгоритмов.

В рассматриваемой задаче дно пробирки имеет сферическую форму, что затрудняет построение качественной расчетной сетки. Для решения данной проблемы авторами работы [5] был избран подход Quad sphere, преимущества которого заключаются в более равномерном распределении полигонов за счет использования квадратных участков, относительно других подходов (например, UV sphere, Icosphere, Goldberg polyhedra). Полученная вычислительная сетка представлена на *рис. 2*.

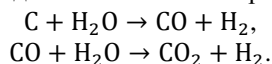


Рис. 2. Вычислительная сетка микропробирки.

### Результаты и обсуждение

Для проведения тестовых расчетов выбраны следующие параметры. По всему периметру области предполагается твердая стенка. Соответственно, на ней реализуется условие прилипания. На стенке выделены две области в верхней и нижней частях, в которых температура задается как величина с постоянным значением: зона нагрева при  $T_{hot} = 360$  К и зона охлаждения  $T_{cold} = 280$  К. По всей области начальное значение температуры смеси 300 К. На остальных границах для температуры задано условие протекания.

В представленной области протекает модельная химическая реакция вида



Параметры кинетики Аррениуса для первой реакции  $A = 5.2 \cdot 10^{16} \text{ м}^3/(\text{моль} \cdot \text{с})$ ,  $b = 0$ ,  $E_a = 14.906 \text{ кДж/моль}$ , а для второй –  $A = 3.2 \cdot 10^{16} \text{ м}^3/(\text{моль} \cdot \text{с})$ ,  $b = 0$ ,  $E_a = 19.06 \text{ кДж/моль}$ .

Ниже показаны результаты двух вычислительных экспериментов. В первом микропробирка располагалась вертикально, тогда как во втором была наклонена на  $15^\circ$  по часовой стрелке относительно схемы, показанной на *рис. 1*.

На *рис. 3* приведены распределения линий тока для обоих рассмотренных случаев в момент времени 1 с. На данном рисунке можно видеть, что при одинаковых граничных условиях, направление силы тяжести вместе с изменением состава веществ в ходе химических реакций существенно влияет на характер течения жидкости в рассматриваемой области. Изменения в потоках среды внутри микропробирки совместно с протекающими реакциями приводят к изменениям температуры и давления. На *рис. 4* показаны зависимости от времени осредненных полей температуры и давления внутри микропробирки. На этом и следующих графиках сплошной линией показаны распределения соответствующих физических величин или концентрации химического вещества при моделировании вертикально расположенной микропробирки, а пунктиром – для случая наклона микропробирки на угол  $15^\circ$ .

*Рис. 4(а)* показывает, что возникающие потоки приводят к разной скорости прогрева содержимого микропробирки, а зависящие от этого реакции – к тому, что если в вертикально ориентированной микропробирке давление в процессе протекания реакций слегка возрастает (*рис. 4(б)*), то для наклонной за период симуляции оно существенно снижается.

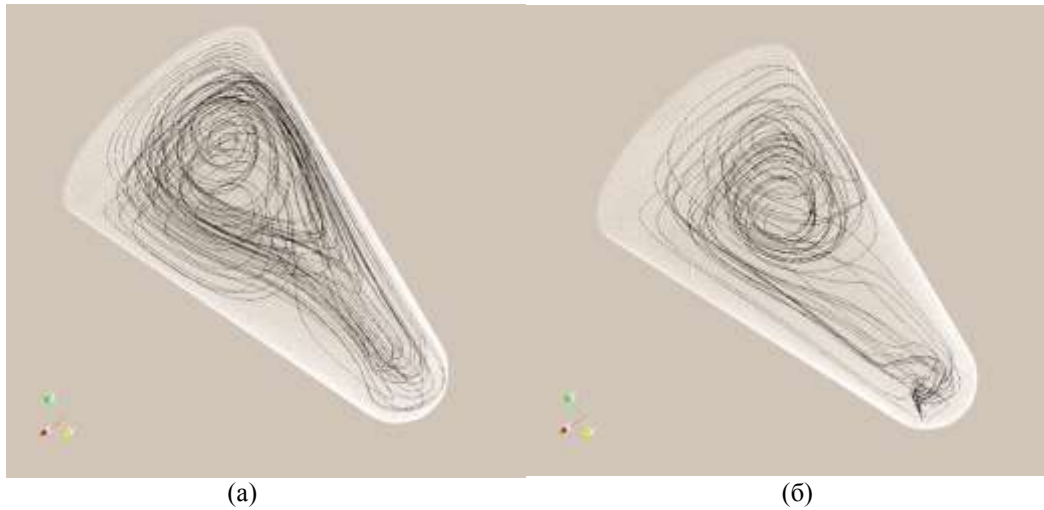


Рис. 3. Линии тока в микропробирке без наклона (а) и при наклоне на 15° (б).

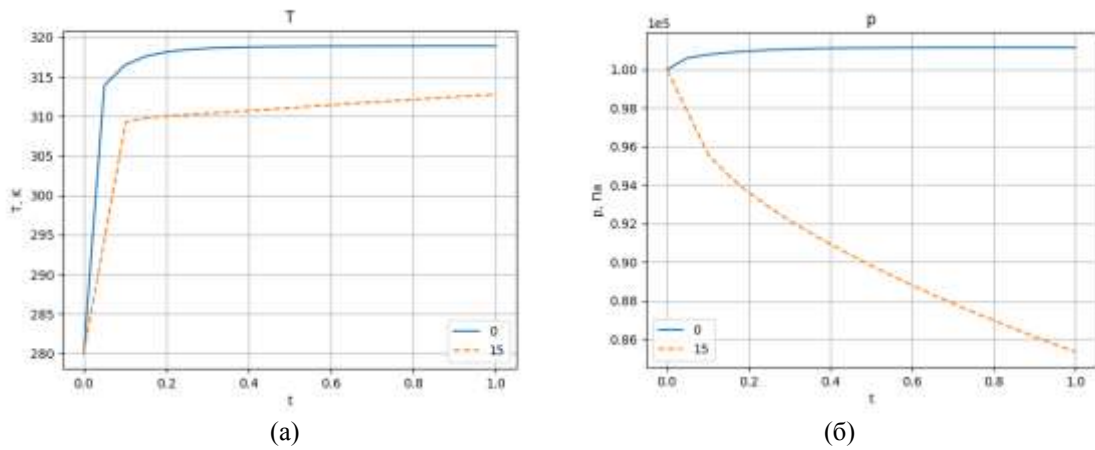
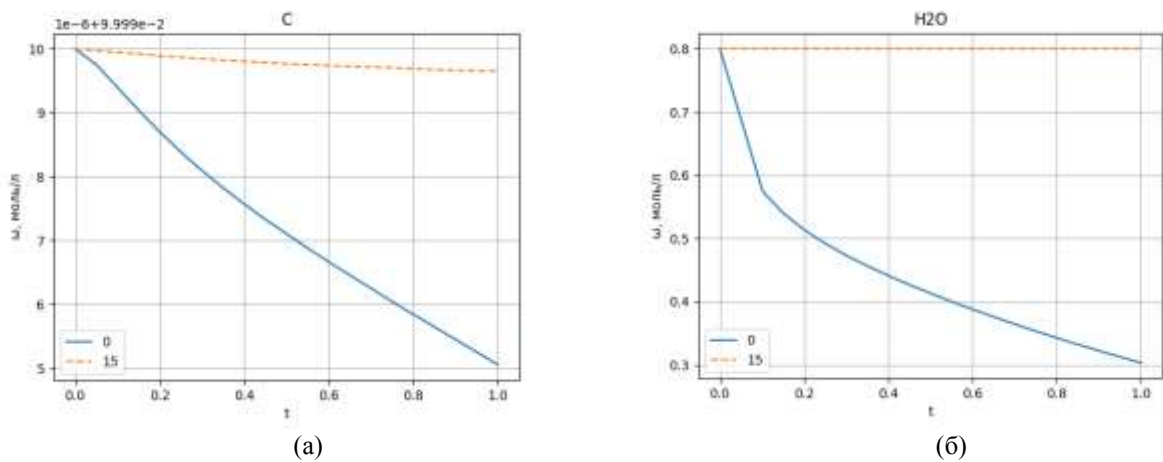


Рис. 4. Зависимость от времени осредненных по объему температуры (а) и давления (б).

Таким образом, по итогу рассмотрения результатов, представленных на *рис. 3* и *4*, можно утверждать, что изменение направления вектора ускорения свободного падения вызывает нелинейное взаимодействие между эффектами гидродинамическими и химическими.

На следующих графиках на *рис. 5* приведены изменения концентраций исходных химических реагентов и продуктов реакции для рассматриваемых случаев вертикальной и наклонной микропробирки. Здесь можно видеть, что расходование реагентов (*рис. 5* (а, б)) и, соответственно, образование продуктов реакции (*рис. 5* (в, г)) для рассмотренной модельной реакции напрямую определяются уровнем конвекции и связанной со скоростью конвекции температурой среды.



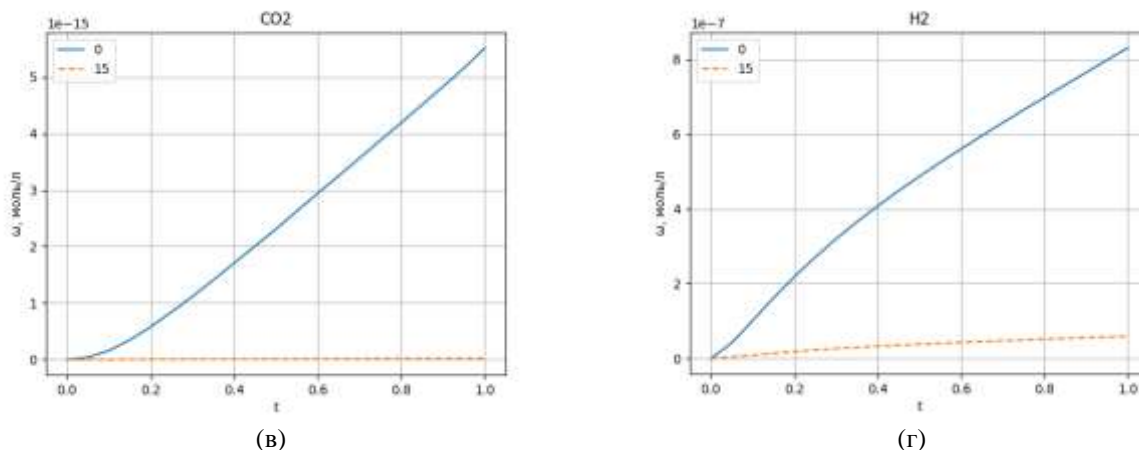


Рис. 5. Графики изменения объемной концентрации химических реагентов с течением времени: расходование углерода С (а); расходование воды  $\text{H}_2\text{O}$  (б); образование углекислого газа  $\text{CO}_2$  (в) и водорода  $\text{H}_2$  (г).

Из рассмотренных результатов можно заключить, что представленная математическая модель и выбранный численный алгоритм позволят моделировать процессы протекания химико-физических реакций при наличии конвекции в условиях, существенно неоднородных по температуре и давлению, а также с учетом геометрических особенностей области реакции. Таким образом использованный подход может быть в дальнейшем использован при вычислительном моделировании ПЦР в микропробирке в условиях термоконвективного течения.

#### Заключение

В представленной работе была продемонстрирована возможность использования пакета OpenFOAM для решения задач, связанных с моделированием химических взаимодействий в условиях наличия конвекции.

Показано, что одновременное наличие химических реакций и температурной конвекции приводит к их сложному нелинейному взаимодействию, отражающемуся на скоростях реакций.

Полученные результаты являются исключительно модельными, однако использованные подходы будут применяться при расчетах, связанных с моделированием конвективной ПЦР в микропробирках.

*Работа выполнена при поддержке средствами бюджета по госзаданию 124030400064-2 (FMRS-2024-0001).*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Чемерис А. В., Аминев Ф. Г., Гарафутдинов Р. Р. и др. ДНК-криминалистика. М.: Наука, 2022. 466 с.
2. Mullis K. B. The unusual origin of the polymerase chain reaction // Scientific American. 1990. Vol. 262. No. 4. P. 56–65. DOI: 10.1038/scientificamerican0490-56.
3. Garafutdinov R. R., Chemeris D. A., Sakhabutdinova A. R. et al. Convective polymerase chain reaction in standard microtubes // Analytical Biochemistry. 2022. Vol. 641. 114565. DOI: 10.1016/j.ab.2022.114565.
4. Исламов А. И., Набиуллина К. Р. Моделирование температурной конвекции в микропробирках при точечном нагреве: зависимость скорости конвекции от угла наклона // Многофазные системы. 2024. Т. 19. №3. С. 94–102. DOI: 10.21662/mfs2024.3.014.
5. Исламов А. И., Набиуллина К. Р. Моделирование термоконвекции в микропробирке при точечном нагреве: подготовка вычислительной сетки и выбор методов // Многофазные системы. 2024. Т. 19. №2. С. 64–72. DOI: 10.21662/mfs2024.2.010.
6. Нарыгин Э. И., Зубков П. Т. Модель естественной конвекции в кольцевом канале с подвижной внутренней границей // Вестник Башкирского университета. 2023. Т. 28. №2. С. 131–136. DOI 10.33184/bulletin-bsu-2023.2.1.
7. Баширова К. И., Михайленко К. И. Трехмерное моделирование ударной трубы в пакете OpenFOAM // Вестник Башкирского университета. 2018. Т. 23. №3. С. 621–626.
8. Issa R. Solution of the implicitly discretised fluid flow equations by operator-splitting // Journal of Computational Physics. 1986. Vol. 62. No.1. P. 40–65.
9. Mikhaylenko C. I. Building a finite-difference mesh and selecting a turbulence model for numerical simulations of a vortex tube in OpenFOAM software // Journal of Physics: Conference Series. 2020. Vol. 1677. 012021. DOI: 10.1088/1742-6596/1677/1/012021.

*Поступила в редакцию 15.11.2024 г.*

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2024.4.9

**TO NUMERICAL SIMULATION OF CHEMICAL INTERACTIONS  
DURING TEMPERATURE MICROCONVECTION**© C. I. Mikhaylenko<sup>1\*</sup>, T. A. Vasilev<sup>2</sup>, L. U. Ahmetzianova<sup>1</sup>*Institute of Mechanics n. a. R. R. Mavlyutov, Ufa Federal Research center of RAS  
71 Oktyabrya ave., 450054 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*<sup>2</sup>*Ufa University of Science and Technology,  
32 Zaki Validi st., 450076 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*<sup>3</sup>*Ufa State Petroleum Technological University  
1 Kosmonavtov st., 450064 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.**\*Email: const@uimech.org*

The article deals with the model equations for describing of convection fluid dynamics in microtubes. The convection is initiated with temperature gradient and described by the Boussinesq buoyancy approximation. The model is supplemented with arbitrary series of chemical reactions described on the basis of Arrhenius chemical kinetics. It is shown that the change of convection flows makes strong impact on the reaction rates. The model demonstrates a possible approach to a numerical simulation of polymerase chain reaction.

**Keywords:** thermoconvection, microfluidics, OpenFOAM, PCR, finite volume method.

*Received 15.11.2024.*