

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ИНЖЕКЦИИ ПРОБЫ В УСТРОЙСТВАХ ЭЛЕКТРОФОРЕЗА НА МИКРОЧИПЕ

©1997 В.П. Андреев, Р.В. Кузнецов

Институт аналитического приборостроения РАН, Санкт-Петербург

Поступила в редакцию 30.01.07

Проведено математическое моделирование процессов инжекции пробы с помощью инжекционного креста. Уравнения конвективной диффузии в составляющих инжекционный крест микроканавках решались конечно-разностными методами. Рассмотрено 5 режимов инжекции, отличающихся значениями электрических потенциалов микрорезервуаров. Определены условия, обеспечивающие минимальную дисперсию инжектируемой пробы.

Список обозначений

t	— время,	j_i	— электрический потенциал на конце i -го капилляра,
x_i	— локальная координата для i -го капилляра,	j_0	— электрический потенциал в пересечении капилляров,
Pe_i	— число Пекле,	H	— высота эквивалентная теоретической тарелке,
c	— концентрация пробы,	s^2	— дисперсия пика пробы,
v_{pi}	— скорость частиц пробы в i -м капилляре,	s_x^2	— пространственная дисперсия пика пробы,
v_{ii}	— скорость течения жидкости в i -м капилляре,	s_t^2	— временная дисперсия пика пробы,
L_i	— длина i -го капилляра,	x_m	— координата «центра тяжести» пика пробы,
R_i	— электрическое сопротивление i -го капилляра,	E_x	— напряженность электрического поля в i -м капилляре,
ρ_i	— удельное линейное сопротивление i -го капилляра,	R_s	— разрешение,
I_i	— ток, проходящий через i -й капилляр,	z	— дзета-потенциал стенки капилляра,
C_0	— концентрация пробы в пересечении капилляров,	T	— температура буфера,
ε_0	— электрическая постоянная,	$C_{\text{буф}}$	— концентрация буфера,
ε	— диэлектрическая проницаемость буфера,	P_0	— избыточное давление в точке пересечения капилляров.
μ	— электрофоретическая подвижность ионов пробы,		
η	— динамическая вязкость буфера,		
D	— коэффициент диффузии,		

Введение

Перспективным направлением аналитического приборостроения является создание устройств для капиллярного зонного электрофореза на микрочипе средствами планарной технологии, хорошо отработанной в микроэлектронике (см. например [1-3]). Важнейший элемент таких устройств — инжекционный крест, позволяющий осуществить дозированное вбрасывание пробы в разделительный капилляр, при этом в отличие от обычных устройств капиллярного электрофореза в дозирующем устройстве отсутствуют подвижные механические части.

Насколько известно авторам, настоящая работа является первой статьёй, излагающей математическую модель инжекционного креста и описывающей средствами математического моделирования эволюцию концентрации пробы в инжекционном и разделительном капиллярах.

Рассматриваемая ниже модель строилась для описания работы устройства капиллярного зонного электрофореза на микрочипе, представляющего собой крестообразное прямоугольное пересечение капилляров с малым поперечным сечением и с длиной канала порядка 1 см. Механизмом, обеспечивающим течение проводящей жидкости

(буфера) в капиллярах, является электроосмотический поток. Концы капилляров соединены с резервуарами, содержащими буфер и пробу. К резервуарам прикладывают электрические потенциалы. Под действием приложенного электрического поля ионы пробы приходят в движение.

Изменяя эти потенциалы, потоком можно управлять. Также, подобрав определенные процедуры изменения потенциалов, можно организовать процессы разделения на составляющие многокомпонентной пробы, перемешивания пробы и реагента для эффективного протекания химических реакций.

Описание моделируемого устройства

Схема устройства изображена на рис.1. Это два пересекающихся капилляра. Характерная длина каждого из концов 1см. Поперечные сечения каналов — 20х30 мкм. Концы капилляров присоединены к резервуарам: 1-й капилляр к резервуару, содержащему пробу, 4-й капилляр к резервуару, содержащему, буферный раствор. 2-й и 3-й капилляры подсоединены к сточным резервуарам.

Капилляры 2-4 составляют разделительный, основной капилляр, а пара капилляров 1-3 служит для осуществления инъекции пробы в разделительный капилляр.

Концентрацию пробы в резервуаре можно считать постоянной, так как емкость капилляров по сравнению с емкостью резервуаров гораздо меньше (на несколько порядков).

Управление движением пробы осуществляется путем изменения электрических потенциалов на концах капилляров.

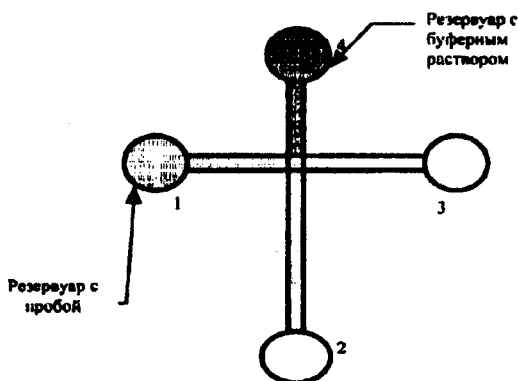


Рис. 1. Схема моделируемого устройства

2-4 Разделительный основной капилляр;
1-3 Капилляры для осуществления инъекции пробы в разделительный капилляр.

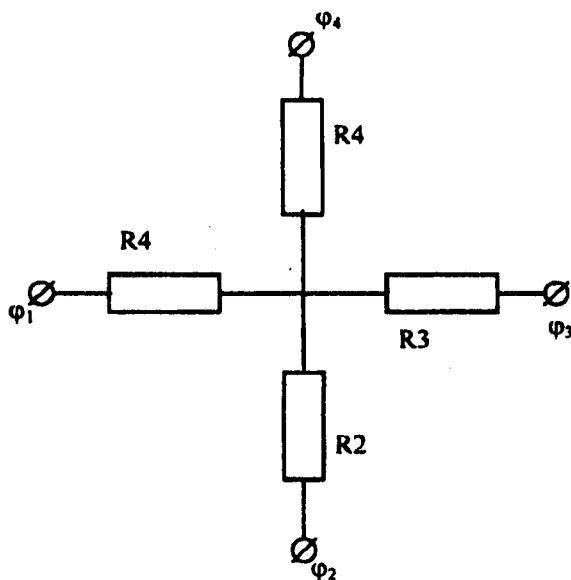


Рис. 2. Электрическая схема системы капилляров

На рис. 2 приведена электрическая схема системы капилляров.

Постановка задачи

Задача состоит в математическом моделировании течения в крестообразном пересечении капилляров и исследовании зависимости дисперсии пробы от способа инъектирования, который определяется процедурой изменения потенциалов на концах капилляров.

При этом основные предположения делались следующие:

$$\begin{aligned} \mu &= \text{const}, \quad \zeta = \text{const}, \quad L \gg a, \\ \eta &= \text{const}, \quad D = \text{const}, \quad T = \text{const}, \\ c &\ll C_{\text{буф}} \end{aligned}$$

где a — характерный линейный размер в поперечном сечении капилляра.

Важным следствием вышперечисленных допущений является возможность использовать одномерную модель для каждого из капилляров. Действительно, если дзета-потенциалы всех стенок равны и не зависят от координат, то профиль электрофоретического потока практически однороден; если отсутствуют градиенты температуры в канале, то не зависит от координат вязкость и электрофоретическая подвижность частиц пробы и, следовательно, (при условии относительной малости P_0) и скорости движения частиц пробы в капиллярах.

Для построения модели использовались уравнения конвективной диффузии (1):

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x_i} \left(-D \frac{\partial c}{\partial x_i} + v_{pi} c \right) = 0, \quad i = \overline{1,4}$$

где $v_{pi} = \frac{E_{x_i} \zeta \varepsilon_0 \varepsilon}{\eta} + \mu E_{x_i} + \beta_i P_0$ — скорость частиц пробы.

Граничными условиями для уравнений будут:

$$\begin{aligned} c|_{x_i=L_i} &= 0, \\ i &= \overline{2,4} \\ c|_{x_i=L_i} &= \Omega \end{aligned} \quad (2)$$

где Ω — концентрация пробы в резервуаре.

Начальные условия для системы такие:

$$\begin{aligned} c &= \Omega, x_1 = L_1 \\ c &= 0, x_1 \neq L_1 \\ c &= 0, \forall x_i, i = \overline{2,4} \end{aligned} \quad (3)$$

В силу несжимаемости жидкости в пересечении капилляров (т.е. в (·) $x_i=0$) будет выполняться равенство:

$$\sum_{i=1}^4 v_{ni} = 0, \quad (4)$$

где $v_{ni} = \frac{E_{x_i} \zeta \varepsilon_0 \varepsilon}{\eta} + \beta_i P_0$ — скорость движения

жидкости. Здесь β_i — гидравлическое сопротивление капилляров.

Ясно, что концентрация c_0 в точке $x_i=0$ будет меняться во времени. Для оценки изменения используется соотношение (5):

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \frac{\partial v_{pi} c}{\partial x} + \frac{\partial v_{pi} c}{\partial y} - D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} - D \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} = 0$$

Фактически уравнение (5) — двумерный аналог уравнений (1). Здесь x и y — оси, проходящие через пересечение капилляров, x — по линии x_1-x_2 , а y — по линии x_3-x_4 .

Для связи между уравнениями используется соотношение:

$$\sum_{i=1}^4 v_{ni} = 0 \quad (6)$$

откуда определяем P_0 при известных потенциалах φ_i . Зная P_0 , определяем v_{pi} , а тогда по формуле

$$(5) \text{ определяется: } \left. \frac{\partial c}{\partial t} \right|_{x_i=0} - \text{согласованное}$$

граничное условие для уравнений (1) в точке $x_i=0$.

Для вычисления полей E_{xi} использовалось правило Кирхгофа:

$$\begin{cases} I_i = \frac{\varphi_i - \varphi_0}{R_i} \\ \sum_{i=1}^4 I_i = 0 \end{cases} \quad (7)$$

Из (7) получаем выражения для потенциала в пересечении капилляров (8):

$$\varphi_0 = \frac{R_2 R_3 R_4 \varphi_1 + R_3 R_4 R_1 \varphi_2 + R_4 R_1 R_2 \varphi_3 + R_1 R_2 R_3 \varphi_4}{R_1 R_2 R_3 + R_1 R_2 R_4 + R_1 R_3 R_4 + R_2 R_3 R_4}$$

$$E_{xi} = \frac{\varphi_i - \varphi_0}{L_i}, i = \overline{1,4},$$

где $R_i = \rho_i L_i$ — сопротивление соответствующих капилляров.

Выбор метода решения

Для решения данной задачи можно использовать разные методы. В связи с тем, что в системе крайне велико число Пекле ($Pe \sim 10^5$) приходится выбирать между схемами, базирующимися на направленных разностях с мелкой сеткой, как в работе [4], схемами с центральными разностями, содержащими третью производную (схемы с искусственной дисперсией), позволяющими производить вычисления на более крупной сетке [5], и теми же схемами, но с подвижной сеткой. В последних область с повышенной плотностью узлов приходится на те участки, где достигаются максимальные абсолютные значения первой производной. Схемы с направленными разностями устойчивы, но обладают большой схемной диффузией, превышающей физическую. Поэтому, несмотря на то, что решение будет найдено и на крупных сетках, погрешность такого решения будет очень велика и будет расти с течением времени. В связи с этим приходится измельчать сетку и шаг по времени гораздо сильнее, чем это требуется для обеспечения устойчивости.

Системы с центральными разностями плохо

устойчивы, они порождают осцилляции решения; чтобы эти осцилляции затухали со временем и не распространялись по расчетной области шаг сетки и шаг по времени необходимо либо выбирать в

соответствии с критериями: $\Delta x \leq \frac{1}{Pe}$, $\Delta t \leq \frac{1}{2Pe}$,

что накладывает еще более строгие условия на алгоритм численного решения, либо использовать в схеме дополнительные члены, вводящие искусственную дисперсию.

Вообще говоря, схемы с искусственной дисперсией действительно позволяют укрупнить сетку и увеличить шаг по времени, как это показано в работе [6]. Однако существенное подавление осцилляций наблюдается только при использовании пятиточечного шаблона, а коэффициенты становятся чрезвычайно громоздкими, поэтому выигрыш по времени вычислений для данной задачи оказывается несущественным по сравнению с использованием схемы с направленными разностями. Также эти схемы мало приспособлены для расчетов систем, в которых скорость течения зависит не только от концентраций, но и от некоторых внешних условий, которые могут произвольно меняться во времени. Приходится сильно мельчить шаг по времени для обеспечения устойчивости. В данном случае в роли таких параметров выступают значения электрических потенциалов на концах капилляров.

Использование адаптивных сеток имеет смысл для снижения объема вычислений, если не имеется достаточной вычислительной мощности, однако количество узлов для таких чисел Пекле все равно остается значительным, задача оптимизации сетки на каждом новом шаге по времени и интерполяции определяемых значений концентрации в новых узлах тоже отнимает вычислительные ресурсы. Параметры системы таковы, что использование персональных компьютеров серии x86 делают условия проведения вычислений чрезвычайно затрудненными, что особенно ярко проявляется при отладке кода. Однако применение более производительных платформ типа Pentium Pro или Digital Alpha, позволяет выйти из затруднительного положения, особых проблем не возникает и при использовании достаточно мелких сеток. В этом случае имеет смысл применять схему с направленными разностями, с сеткой, имеющей локальные сгущения, не зависящие от времени. Необходимость измельчать сетку вблизи пересечения капилляров обусловлена характером задачи — здесь невозможно избежать наличия узлов с центральными разностями.

Численный метод

Обезразмерим уравнения (1):

$$\frac{C}{T} \frac{\partial c}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x_i} \left(-D \frac{C}{X} \frac{\partial c}{\partial x_i} + CV v_{pi} c \right) = 0, \\ i = \overline{1,4}$$

где C , T , X , V — соответственно характерные значения концентрации, времени процесса, длины и скорости. Отсюда получаем безразмерные уравнения:

$$\frac{\partial c}{\partial t} - \frac{1}{Pe_i} \frac{\partial^2 c}{\partial x_i^2} + v_{pi} c = 0, \\ Pe_i = \frac{XV}{D}, i = \overline{1,4}$$

где Pe_i — число Пекле, полученное при обезразмеривании (1).

Во избежание громоздкости для безразмерных величин времени, длины, концентрации и скорости используются те же обозначения, что и для размерных. Следует иметь ввиду, что в описании алгоритма мы всюду используем безразмерные величины, а при рассмотрении результатов возвращаемся к размерным величинам.

Для уравнений (1) запишем конечно-разностную аппроксимацию:

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \Lambda c = 0, \quad (9)$$

где Λ — дифференциальный оператор. С погрешностью $o(\delta t^2)$ аппроксимируем (9) \rightarrow (10):

$$2 \frac{c^{n+1} - c^n}{\delta t} + (\Lambda c)^n + (\Lambda c)^{n+1} = 0.$$

Для определения c^{n+1} используется итерационная процедура:

пусть $(c^{n+1})^i$ — приближенное решение для c^{n+1} на i -й итерации,

а $\Delta c = (c^{n+1})^{i+1} - (c^{n+1})^i$ — приращение к нему. Опуская далее индекс $(n+1)$, введем обозначения:

$$L = \frac{\partial \Lambda}{\partial t}, \delta t' = \frac{\delta t}{2},$$

и тогда получаем (11):

$$\frac{c^s + \Delta c - c^n}{\delta t'} + (\Lambda c)^n + (\Lambda c)^s + L' \Delta c = 0$$

или (12):

$$(I + \alpha' L') \Delta c = F' = -\alpha' \left(\frac{c^s - c^n}{\alpha'} + (\Delta c)^n + (\Delta c)^s \right),$$

где I — единичный оператор. Процедуру повторяем до тех пор, пока невязка решения не станет достаточно малой.

Дифференциальные операторы выглядят следующим образом (13):

$$\Delta c = \frac{\partial}{\partial x} (v_p c) - \frac{1}{Pe_i} \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial c}{\partial x} \right),$$

$$L' \Delta c = \frac{\partial}{\partial x} (v_p \Delta c) - \frac{1}{Pe_i} \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial \Delta c}{\partial x} \right).$$

Для аппроксимации Δc и $L' \Delta c$ лучше всего использовать противопоточные разности, что позволит уменьшить немонотонность схемы. Следовательно (14):

$$\Delta c = -\frac{1}{Pe_i} \frac{c_{k+1} - 2c_k + c_{k-1}}{\Delta x^2}, v_p = 0$$

$$\Delta c = \frac{v_p (c_k - c_{k-1})}{\Delta x} - \frac{1}{Pe_i} \frac{c_{k+1} - 2c_k + c_{k-1}}{\Delta x^2}, v_p < 0$$

$$\Delta c = \frac{v_p (c_{k+1} - c_k)}{\Delta x} - \frac{1}{Pe_i} \frac{c_{k+1} - 2c_k + c_{k-1}}{\Delta x^2}, v_p > 0.$$

Вид $L' \Delta c$ аналогичен приведенному выше, вместо c стоит Δc (15):

$$L' \Delta c = -\frac{1}{Pe_i} \frac{\Delta c_{k+1} - 2\Delta c_k + \Delta c_{k-1}}{\Delta x^2}, v_p = 0$$

$$L' \Delta c = \frac{v_p (\Delta c_k - \Delta c_{k-1})}{\Delta x} - \frac{1}{Pe_i} \frac{\Delta c_{k+1} - 2\Delta c_k + \Delta c_{k-1}}{\Delta x^2}, v_p < 0$$

$$L' \Delta c = \frac{v_p (\Delta c_{k+1} - \Delta c_k)}{\Delta x} - \frac{1}{Pe_i} \frac{\Delta c_{k+1} - 2\Delta c_k + \Delta c_{k-1}}{\Delta x^2}, v_p > 0.$$

Для определения значения c^{s+1} в точке $x_i=0$ использовался конечно-разностный аналог (5) в форме аналогичной (11). Из (5) следует, что:

$$2 \frac{c_0^s + \Delta c_0 - c_0^n}{\delta t'} + \left(\frac{\partial v c}{\partial x} + \frac{\partial v \Delta c}{\partial y} \right)^n + \left(\frac{\partial v \Delta c}{\partial x} + \frac{\partial v c}{\partial y} \right)^s + \left(\frac{\partial v \Delta c}{\partial x} + \frac{\partial v \Delta c}{\partial y} \right)^s -$$

$$- \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{1}{Pe_i} \frac{\partial c}{\partial x} \right)^n - \frac{\partial}{\partial y} \left(\frac{1}{Pe_i} \frac{\partial c}{\partial y} \right)^n -$$

$$- \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{1}{Pe_i} \frac{\partial c}{\partial x} \right)^s - \frac{\partial}{\partial y} \left(\frac{1}{Pe_i} \frac{\partial c}{\partial y} \right)^s -$$

$$- \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{1}{Pe_i} \frac{\partial \Delta c}{\partial x} \right)^s - \frac{\partial}{\partial y} \left(\frac{1}{Pe_i} \frac{\partial \Delta c}{\partial y} \right)^s = 0$$

Здесь x и y — равнозначны.

Отсюда получаем (16):

$$2 \frac{c_0^s + \Delta c_0 - c_0^n}{\delta t'} + \left(\frac{v_1^n c_1^n + v_3^n c_3^n}{\Delta x_1 + \Delta x_3} + \frac{v_2^n c_2^n + v_4^n c_4^n}{\Delta x_2 + \Delta x_4} \right) + \left(\frac{v_1^s c_1^s + v_3^s c_3^s}{\Delta x_1 + \Delta x_3} + \frac{v_2^s c_2^s + v_4^s c_4^s}{\Delta x_2 + \Delta x_4} \right) - \left(\frac{v_1^s \Delta c_1 + v_3^s \Delta c_3}{\Delta x_1 + \Delta x_3} + \frac{v_2^s \Delta c_2 + v_4^s \Delta c_4}{\Delta x_2 + \Delta x_4} \right) - \frac{1}{Pe_i} \left(\frac{c_3 - c_0}{\Delta x_3} - \frac{c_0 - c_1}{\Delta x_1} \right)^n \frac{1}{\Delta x_1 + \Delta x_3} - \frac{1}{Pe_i} \left(\frac{c_4 - c_0}{\Delta x_4} - \frac{c_0 - c_2}{\Delta x_2} \right)^n \frac{1}{\Delta x_2 + \Delta x_4} - \frac{1}{Pe_i} \left(\frac{c_3 - c_0}{\Delta x_3} - \frac{c_0 - c_1}{\Delta x_1} \right)^s \frac{1}{\Delta x_1 + \Delta x_3} - \frac{1}{Pe_i} \left(\frac{c_4 - c_0}{\Delta x_4} - \frac{c_0 - c_2}{\Delta x_2} \right)^s \frac{1}{\Delta x_2 + \Delta x_4} - \frac{1}{Pe_i} \left(\frac{\Delta c_3 - \Delta c_0}{\Delta x_3} - \frac{\Delta c_0 - \Delta c_1}{\Delta x_1} \right) \frac{1}{\Delta x_1 + \Delta x_3} - \frac{1}{Pe_i} \left(\frac{\Delta c_4 - \Delta c_0}{\Delta x_4} - \frac{\Delta c_0 - \Delta c_2}{\Delta x_2} \right) \frac{1}{\Delta x_2 + \Delta x_4} = 0.$$

Данное выражение аппроксимирует уравнение (5) для концентрации пробы в пересечении капилляров на пятиточечном шаблоне (см. рис.3).

Для вычисления c_i в предыдущем выражении используются прогоночные соотношения для Δc через Δc_0 :

$$\Delta c = A_{i, M-1} \Delta c_0 + B_{i, M-1} \quad (17)$$

$$i = \overline{1, 4}$$

Здесь A и B — прогоночные коэффициенты схемы с трехточечным шаблоном, получаемые после первого ход прогонки (от концов капилляров к их пересечению), а Δc_i — приращение концентраций в близлежащих к пересечению узлах в соответствующих капиллярах.

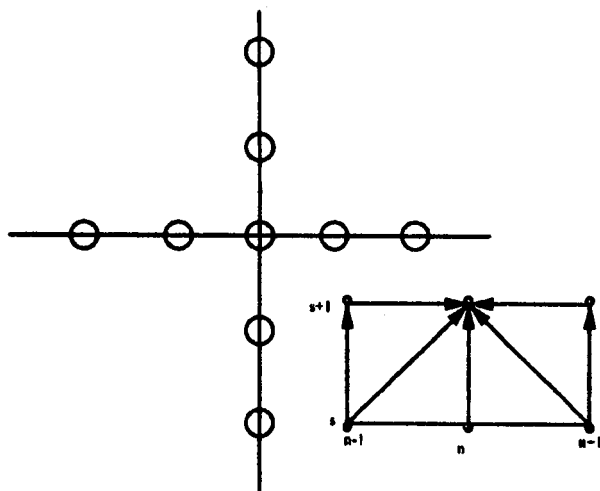


Рис. 3. Сетка численного метода

Таким образом (16) и (17) образуют систему 5-и уравнений относительно Δc_1 , и Δc_0 .

Численный эксперимент

В расчетах принимались условия:

длина каждого капилляра	$L = 0.01$ м
сопротивление	$R = 2.381 \cdot 10^9$ Ом
концентрация пробы в резервуаре	$\Omega = 1.0$ моль/м ³
потенциал стенки капилляра	$z = 1.0 \cdot 10^{-1}$ В
концентрация буфера в резервуаре	$\Omega_{\text{буф}} = 100.0$ моль/м ³
диэлектрическая проницаемость буфера	$\epsilon = 40.0$
электрическая постоянная	$\epsilon_0 = 8.854 \cdot 10^{-12}$ Ф/м
вязкость	$h = 0.89 \cdot 10^{-3}$ Па·с
подвижность пробы	$m = 5.00 \cdot 10^{-9}$ м ² /(В·с)
диффузия	$D = 5.00 \cdot 10^{-11}$ м ² /с
количество итераций на шаге	1-2
относительная точность	$\delta = 0.0001$
начальный шаг по времени	$dt = 0.0001$ с
гидравлическое сопротивление капилляров	$\beta_1 = 0.001$ м/(Па·с)
число Пекле	$Pe = 1.0 \cdot 10^5$

Вывод осуществлялся через 20 шагов по времени, выводилось в файл по 150 точек, запоминались интегральные характеристики каждого шага по времени.

Были проведены численные эксперименты при режимах изменения потенциалов прикладываемых к концам капилляров, описанных в таблице 1.

Таблица 1

Вариант 1	φ_1 (В)	φ_2 (В)	φ_3 (В)	φ_4 (В)
t(сек)				
0.00	-500.00	0.00	500.00	0.00
5.00	-500.00	250.00	-500.00	0.00
5.25	0.00	500.00	0.00	-600.00
Вариант 2	φ_1 (В)	φ_2 (В)	φ_3 (В)	φ_4 (В)
t(сек)				
0.00	-500.00	0.00	500.00	0.00
5.00	-250.00	500.00	-250.00	0.00
5.25	0.00	500.00	0.00	-600.00
Вариант 3	φ_1 (В)	φ_2 (В)	φ_3 (В)	φ_4 (В)
t(сек)				
0.00	-500.00	0.00	500.00	0.00
5.00	-250.00	250.00	-250.00	0.00
5.25	0.00	500.00	0.00	-600.00
Вариант 4	φ_1 (В)	φ_2 (В)	φ_3 (В)	φ_4 (В)
t(сек)				
0.00	-500.00	0.00	500.00	0.00
5.00	-250.00	250.00	-250.00	0.00
5.25	-100.00	500.00	-100.00	-600.00
Вариант 5	φ_1 (В)	φ_2 (В)	φ_3 (В)	φ_4 (В)
t(сек)				
0.00	-500.00	0.00	500.00	0.00
5.00	-250.00	250.00	-250.00	0.00
5.25	-50.00	500.00	-50.00	-600.00

Результаты и обсуждение

Как следует из таблицы 1, для всех пяти вариантов реализуется следующая схема введения пробы в разделительный капилляр:

Сначала вся проба находится в резервуаре, открытом в 1-й капилляр, и все капилляры заполнены буферным раствором;

С момента времени $t=0$ начинает реализовываться первая стадия — подготовка к загрузке пробы; потенциалы прилагаются таким образом, чтобы проба поступала из 1-го капилляра в 3-й, при этом количество пробы в 1-м капилляре пополняется из резервуара, емкость которого считается бесконечной. Это продолжается до тех пор, пока в 3-м капилляре не накопится достаточное для формирования пика количество пробы.

Вторая стадия — потенциалы переключаются таким образом, чтобы проба начала поступать из 1-го и 3-го капилляров во 2-й, разделительный капилляр. В это время, собственно, и происходит инъецирование пробы.

Третья стадия — потенциалы переключаются в режим разделения, проба перестает поступать в разделительный капилляр, формируется задний фронт пика пробы.

Для оценки характеристик пика пробы рассматривались следующие величины:

$$x_m = \frac{\int_{-\infty}^{+\infty} x c dx}{\int_{-\infty}^{+\infty} c dx}$$

$$\sigma_x^2 = \frac{\int_{-\infty}^{+\infty} (x - x_m)^2 c dx}{\int_{-\infty}^{+\infty} c dx}$$

$$H = \frac{\sigma_x^2}{x_m}$$

Дополнительно к пространственной дисперсии желательно рассмотреть и временную дисперсию пика пробы. Во-первых, это позволит оценить изменение скорости; во-вторых, именно этот фактор является определяющим при детектировании пика пробы в реальном устройстве.

Временная дисперсия описывается формулой:

$$\sigma_t^2 = \frac{\sigma_x^2}{v_p^2}$$

Поскольку для устройств капиллярного зонного электрофореза на микрочипе в принципе возможно перемещение детектора вдоль канавки, то имеет смысл рассматривать не только временную дисперсию на конце капилляра, как это делается, например, в хроматографии, а временную эволюцию $\sigma_t^2(t)$, т.е. временную дисперсию пробы в зависимости от времени анализа.

При рассмотрении полученных результатов, оказалось, что вклад слагаемого определяемого избыточным давлением в величину скорости жидкости в капилляре составляет менее 0.5% относительно результата и проявляется только при переключении потенциалов.

На рис.4 приведены графики полей концентрации в 1-м капилляре, характеризующие первую стадию. Первый график соответствует $t=0.5$ сек. Графики даны с шагом в 0.5 сек. Ясно, что для всех пяти вариантов этот рисунок будет

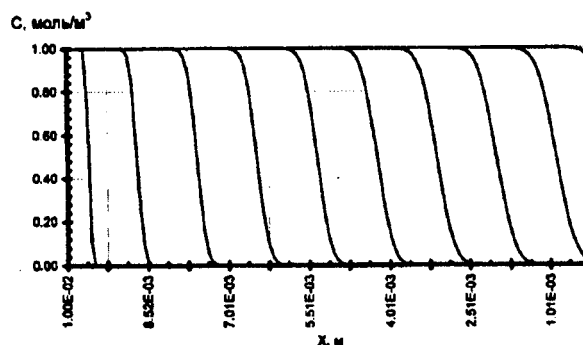


Рис. 4. Поля концентрации в 1-м капилляре

одинаков, так как параметры на первой стадии не различаются по вариантам.

Рис.5 и 6 представляют больший интерес. На рис.5 изображены поля концентраций в 3-м

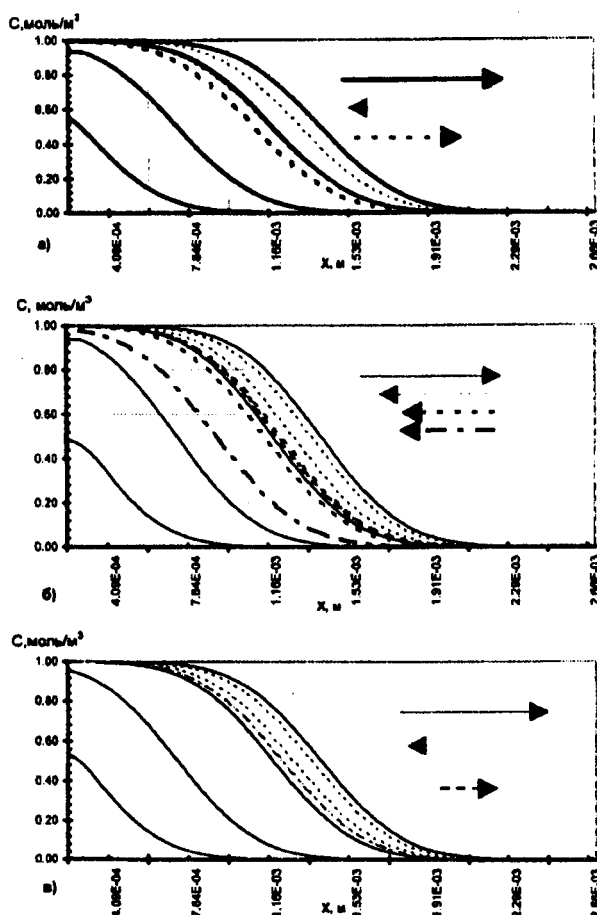


Рис. 5. Поля концентрации в 3-м капилляре для разных вариантов:

- а) 1-й вариант
- б) 4-й вариант
- в) 5-й вариант

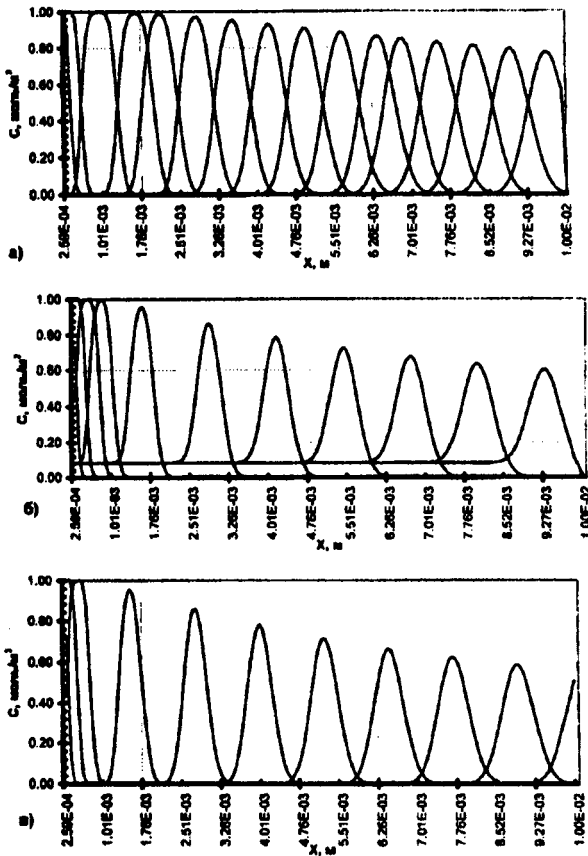


Рис. 6. Поля концентрации в 2-м капилляре для разных вариантов:

- а) 1-й вариант
- б) 4-й вариант
- в) 5-й вариант

капилляре для разных вариантов. Первые графики соответствуют $t=4.7$ сек. На первой стадии проба движется от пересечения капилляров к сточному резервуару. В момент времени $t=t_{пер1}$ происходит переключение потенциалов и проба начинает двигаться в 3-м капилляре обратно, к пересечению. После $t=t_{пер2}$ потенциалы переключаются второй раз и начинается стадия разделения. Заметно, что в варианте 4 после второго переключения не происходит прекращения движения пробы к пересечению капилляров, в то время как для вариантов 1 и 5 хорошо видно, что проба возобновляет движение от пересечения капилляров.

Рис.6 показывает динамику перемещения и деформации пика пробы в разделительном капилляре для разных вариантов. Начальный график для каждого варианта соответствует $t=t_{пер1}$ соответствующего варианта. Для 1-го варианта графики даны с шагом 0.3 сек., для 4-го. и 5-го. вариантов графики даны с шагом 1.0 сек., а в

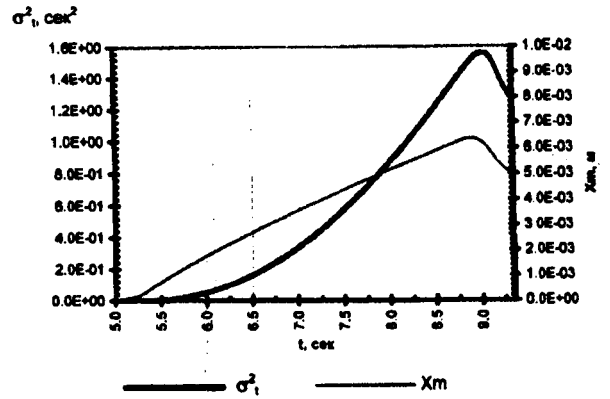


Рис. 7. Измерение во времени координаты центра тяжести и временной дисперсии для 4-го варианта.

момент инъекции — через 0.1 сек. Можно заметить, что для варианта 5 размывание пика пробы с передвижением по капилляру будет наименьшим, а в 4-м варианте за пиком пробы идет шлейф. Происходит просачивание пробы после второго переключения потенциалов и задняя граница пика пробы формируется не полностью. Также видно, что уменьшение амплитуды пика пробы со временем наименьшее для первого варианта. На рис. 7 и 8 изображены зависимости σ_t^2 и X_m для вариантов 4 и 5 соответственно. Прежде всего очевидно, что временная дисперсия пика пробы в четвертом варианте на 2 порядка превосходит дисперсию в пятом варианте, что является следствием постоянного просачивания пробы из инъекционного капилляра в четвертом варианте. Всплеск σ_t^2 для 5-го варианта на рис. 8 объясняется резким изменением скорости течения при инъектировании пробы. В отличие от

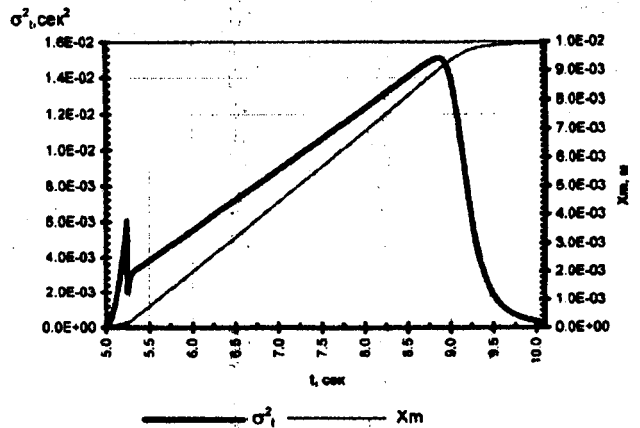


Рис. 8. Измерение во времени координаты центра тяжести и временной дисперсии для 5-го варианта.

пространственной дисперсии временная дисперсия может убывать со временем. Действительно, интервал времени, за который зона пробы заданной длины проходит точку расположения детектора, уменьшится при увеличении скорости движения зоны пробы. Заметно, что σ_t^2 для 4-го варианта нелинейно растет с течением времени. Это связано с тем, что заполнение разделительного капилляра пробой не прекращается и область пробы размывается по капилляру. Также зависимость x_m для 4-го варианта отклоняется от прямой, так как ширина участка капилляра, занимаемого пробой, постоянно растет, поэтому x_m отстает от точки, соответствующей максимальной концентрации. Для остальных вариантов из рис.9 видно, что наилучшая характеристика σ_t^2 принадлежит 5-му варианту. Для понимания причины превосходства варианта 5 над остальными в смысле малости дисперсии рассмотрим значения электрического потенциала φ_0 в точке пересечения капилляров для всех исследованных вариантов. В соответствии с (8)

при равных сопротивлениях всех 4-х капилляров:

$$\varphi_0 = \sum_{i=1}^4 \varphi_i / 4.$$

Будем интересоваться значением на

третьей (разделительной) стадии процесса. Для вариантов с первого по пятый будем иметь соответственно:

$$\begin{aligned} \varphi_0^I &= -25B, & \varphi_0^{II} &= -25B, & \varphi_0^{III} &= -25B, & \varphi_0^{IV} &= -75B, \\ \varphi_0^V &= -50B. \end{aligned}$$

Очевидно, что только для пятого варианта потенциал точки пересечения капилляров равняется потенциалам первого и третьего резервуаров, так что на разделительной стадии отсутствует какое-либо движение буфера или пробы в капилляре 1-3. Таким образом, вариант 5 характеризуется не только отсутствием просачивания пробы из инъекционного капилляра, но и отсутствием дополнительного поступления буфера из этого же капилляра, вследствие чего не происходит дополнительное размывание пика пробы. Отсутствие разности потенциалов по всему инъекционному капилляру на разделительной стадии, таким образом, может быть использовано в качестве критерия для выбора оптимального режима переключения потенциалов. Оценивалась величина R_s — разрешение для всех вариантов, кроме 4-го. Разрешение определялось по формуле:

$$R_s = \frac{\Delta x}{2(\sigma_{x_1} + \sigma_{x_2})},$$

где Δx — разность координат центров тяжести пиков пробы, а σ_{x_1} и σ_{x_2} — дисперсии (пространственные) этих пиков. Распределения концентраций веществ рассчитывались при следующих параметрах подвижности:

$$\mu_1 = 5 \cdot 10^{-9} \frac{M^2}{B \cdot c} \quad \text{и} \quad \mu_2 = 1 \cdot 10^{-8} \frac{M^2}{B \cdot c};$$

начальные концентрации и коэффициенты диффузии были одинаковые для обоих веществ:

$$D = 5 \cdot 10^{-11} \frac{M^2}{c}.$$

Все остальные параметры в расчетах брались такие же как и раньше. На рис.9 приведены графики R_s для вариантов 1, 2, 3 и 5. При 5-м варианте максимальное разрешение достигается быстрее всего, что вновь свидетельствует о превосходстве 5-го варианта. Падение R_s при $t > 9$ сек., объясняется началом выхода пиков пробы за

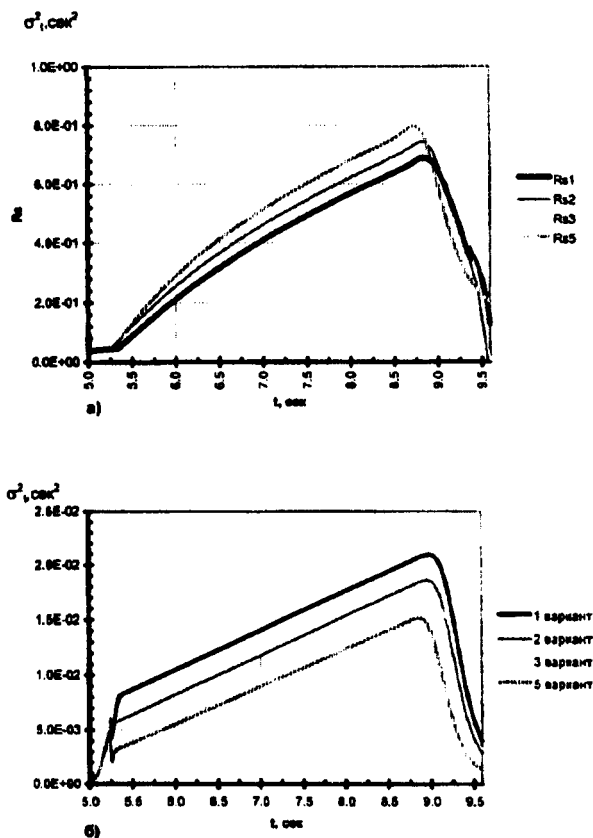


Рис. 9. Разрешение и измерение временной дисперсии при разных вариантах
 а) Разрешение при разных вариантах инъекции
 б) Измерение во времени временной дисперсии пика пробы для разных вариантов

пределы капилляра и не несет значимой информации о физическом процессе.

Заключение

Математическая модель, описанная в данной статье может быть использована для исследования свойств реальных устройств и для оптимизации параметров, при которых проводится физический эксперимент. В дальнейшем модель можно развить, предусмотрев зависимость скорости от концентрации, нелинейные зависимости, наличие химических реакций. Важным достижением модели является определение критерия для выбора значений потенциалов на разделительной стадии. Очевидно, что данная математическая не является идеальной. Некоторые способы инжектирования основаны на использовании гидродинамических эффектов и зависят от распределения пробы в области пересечения капилляров. Такие случаи вообще нельзя рассматривать с точки зрения одномерной модели.

Литература

1. *Jacobson S.C., Moore A.W., Ramsey J.M.* // *Anal. Chem.* 1995, Vol.67, p. 2059-2063.
2. *Manz A., Verpoorte E., Burggof N., Raymond D.E., Harrison D.J., Widmer H.M.* // *High Resolution Chromatography* 1993, Vol. 16, p 433-436
3. *Harrison D.J., Flury K., Seiler K., Effenhauser C.S., Manz A., Fan Z.* // *Science*, 1993, Vol. 261, p.895-897
4. *Головачев Ю.П., Колешко С.Б.* // "Численные методы решения уравнений динамики жидкости и газа", Гидрогазодинамика, Сборник научных трудов ЛГТУ, 1990, стр. 48-57
5. *Ермаков С.В., Мажорова О.С., Попов Ю.П.* // "Построение разностных схем для параболических уравнений с малым параметром при старшей производной", препринт Института прикладной математики им. М.В. Келдыша, №89, 1990 г.
6. *Ermakov S.V., Bello M.S., Rigetti P.G.* // *J.Chromatography*, 1994, Vol. 661, p.265-278

MATHEMATICAL MODELING OF SAMPLE INJECTION IN MICROCHIP CZE DEVICES

V.P.Andreev, R.V.Kouznetsov.

Institute for Analytical Instrumentation, St.Petersburg.

The mathematical model of sample injection by the injection cross is modeled. Diffusion-convection equations for the evolution of sample concentration in the microgroves forming the injection cross are solved by the finite difference techniques. Five variants of injection with different values of electrical potentials of microreservoirs are studied. The conditions minimizing sample peak broadening are determined.