

μPAD核酸扩增反应多场耦合仿真与优化分析

熊凌鹤¹, 余勇健¹, 胡波¹, 孙浩¹, 郑建萍²
 1.机械工程及自动化学院, 福州大学, 福州, 福建
 2.内科, 福建省立医院, 福州, 福建

简介: 基于纸基微流控芯片(μPAD)的核酸提取和扩增反应需快速响应的热源, 均匀稳定的温度场。半导体制冷器(TEC)可为纸基芯片提供便携式、低功耗温控平台。因为芯片内部温度和溶液浓度对反应结果影响很大, 数值仿真模拟是芯片性能分析和优化设计的重要途径。本文应用模拟仿真探究温控系统和芯片的基体材料和最适工作条件, 实现芯片布局优化设计与性能评价。

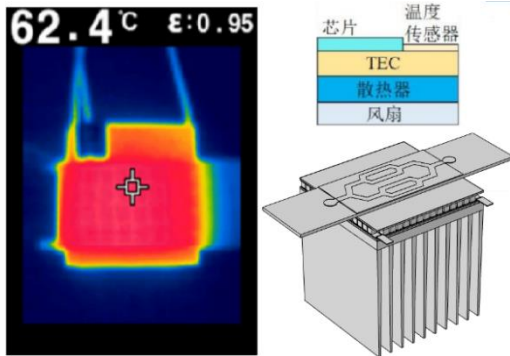


图 1. μPAD分析平台模型

计算方法: 温控系统涉及到热电效应耦合和非等温流动耦合计算, 采用的计算模块包括AC/DC、CFD和传热模块, 纸基芯片模型借助多孔介质稀物质传递模块。多物理场的控制方程如下:

$$\begin{aligned} p &= ST \\ q &= pJ \\ J_e &= -\sigma \nabla T \end{aligned}$$

$$Q_{vd} = \tau \cdot \nabla u$$

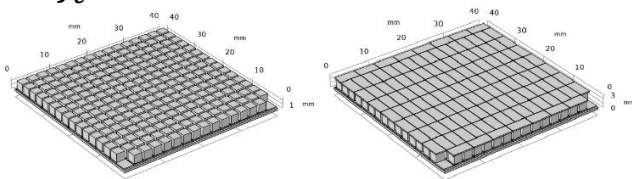


图 2. TEC内部结构模型

TEC上部是热电效应耦合给芯片提供热源, 下部是非等温流动耦合给系统散热, 均需在Heat Transfer in Solids and Fluids中对其求解。

$$\begin{aligned} \rho C_p \mathbf{u} \cdot \nabla T + \nabla \cdot \mathbf{q} &= Q \\ \mathbf{q} &= -\kappa \nabla T \end{aligned}$$

溶质在纸基多孔介质内部扩散包括饱和和不饱和空隙的流体中主要移动, 借助Transport of Diluted Species in Porous Media完成建模与求解。

$$\begin{aligned} \frac{\partial(\epsilon_p c_i)}{\partial t} + \frac{\partial(\rho c_{p,i})}{\partial t} + \nabla \cdot \mathbf{J}_i + \mathbf{u} \cdot \nabla c_i &= R_i + S_i \\ \mathbf{J}_i &= -(D_{D,i} + D_{e,i}) \nabla c_i \\ \theta &= \epsilon_p \end{aligned}$$

结果: 温控系统部分仿真结果表明: 反应区域整体可处于60-65°C的最适区间。图3和图4分别反映了8.75V电压下芯片内部不同位置的中截面温度分布和通道不同位置中央温度垂直方向的变化。表1结果表明达到最适温度所需的电压在8.7-8.8V之间。

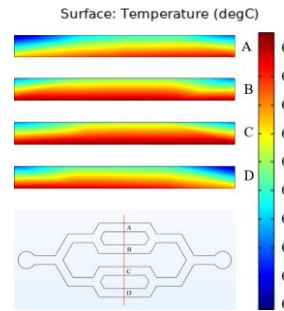


图 3. 芯片中截面温度分布

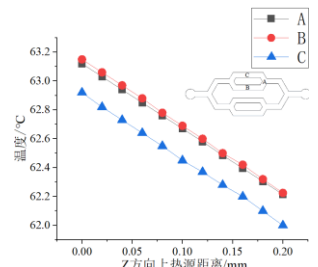


图 4. 不同位置温度沿Z方向分布

输入电压/V	最大工作电流/A	最高温度/°C	最低温度/°C
6	5.25	49.79	48.98
7	6.12	54.87	53.95
8	6.96	60.06	58.96
9	7.26	65.26	64.01
10	8.70	70.50	69.10

表 1. 不同输入电压下芯片内部温度极值
 纸基芯片仿真结果表明孔径对溶液扩散影响显著。图5表明不同型号滤纸中溶液扩散至整个反应区域所需时间, 孔径最小的5号滤纸扩散最慢; 图6选取反应区终点在不同通道宽度下的浓度变化, 最终趋于稳定表明可以通过尺寸控制浓度和扩散时间。

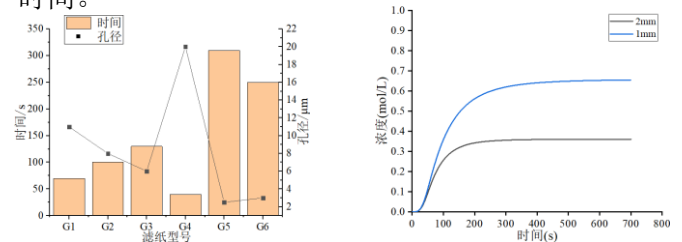


图 5. 不同型号滤纸溶液扩散时间

图 6. 两种通道宽度下浓度变化

结论: 由此可知, TEC在满足扩增反应所需最适电压约为8.75V, 此时反应区域都处于正常工作温度范围; 对通道设计和滤纸型号进行控制变量仿真, 发现同样溶液通量孔径越小、通道越窄的基体材料和布局方案更能提升反应时间控制能力和浓度。

参考文献:

- COMSOL Reference. Heat Transfer Module Users Guide, 255
- Irin Hongwaritorn, Nuntaree Chaichanawongsoroj, Wanida Laiwattanapaisal. Semi-quantitative visual detection of loop mediated isothermal amplification (LAMP)-generated DNA by distance-based measurement on a paper device. Talanta 175 (2017) 135-142.
- Dharitri Rath, N. Sathishkumar, and Bhushan J. Toley. Experimental Measurement of Parameters Governing Flow Rates and Partial Saturation in Paper-Based Microfluidic Devices. Langmuir 2018, 34, 8758-8766.