

Научная статья

## Моделирование конвективной полимеразной цепной реакции на основе лагранжева метода транспорта частиц для многофазных сред

Р.Р. Сураев

Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Пермь, Российская Федерация

Обсуждаются вопросы моделирования конвективной полимеразной цепной реакции в предположении, что раствор молекул ДНК является дисперсной средой. Моделирование базируется на методе транспорта частиц многофазных потоков в представлении Лагранжа. В рамках этого подхода жидкая фаза рассматривается как непрерывная, для нее решаются уравнения Навье–Стокса, а движение дисперсной фазы частиц получается путем интегрирования уравнения движения отдельных частиц (молекул ДНК) вдоль их траекторий. Поскольку объемная доля молекул ДНК в ходе полимеразной реакции мала, считается, что межфазное взаимодействие носит односторонний характер: молекулярные фазы не влияют на движение и теплообмен растворителя. Как следствие, общая задача распадается на подзадачи тепловой конвекции растворителя и транспорта (реакции частиц). Математическая модель включает: уравнения Навье–Стокса, записанные в приближении Хеле–Шоу; уравнения движения частиц; условия, при которых происходят цепные реакции между молекулами. Для моделирования реакции между частицами используется оригинальная методика, в соответствии с которой критерий превращения частицы из одного вида в другой связан с историей ее движения в зоне реакции. Выполнено численное моделирование конвективной полимеразной цепной реакции в ячейке Хеле–Шоу. Получены поля распределения молекул ДНК и гидродинамические и тепловые поля. Выполнена визуализация зон с протекающими реакциями. Установлены зависимость числа молекул ДНК от времени реакции и время, в течение которого число молекул удваивается. Результаты согласуются с данными, определенными по другим моделям конвективной полимеразной цепной реакции. К положительным сторонам используемой модели отнесено то, что она предоставляет полную информацию об отдельных частицах: их координаты, скорости, время пребывания в зоне реакции, пройденное расстояние и другое. В модели, используемой автором, также возможна более тонкая настройка кинетики реакции. За счет этого могут быть расширены границы применимости модели и спектр решаемых задач.

*Ключевые слова:* конвективная полимеразная цепная реакция, математическое и численное моделирование, дисперсная среда

*Получение:* 10.09.2025 / *Публикация онлайн:* 10.12.2025

УДК 532.5

### 1. Введение

Как известно, полимеразная цепная реакция (ПЦР) — это высокоточный метод диагностики заболеваний. ПЦР представляет собой многократное избирательное копирование определенного участка ДНК при помощи ферментов в искусственных условиях. При этом дублируется только тот участок, который удовлетворяет заданным условиям. В отличие от репликации (создания и поддержания идентичных копий данных), в живых организмах с помощью ПЦР амплифицируются (монократно повторяются) относительно короткие участки ДНК (участки, содержащие не более 3000 пар оснований — фрагментов генетического материала).

Обычно ПЦР выполняется за 20–35 циклов, каждый из которых состоит из трех стадий. На первой стадии (стадия плавления или денатурации/denaturation) двухцепочечную ДНК-матрицу нагревают до 94–96 °С в течение 0.5–2 мин, чтобы цепи ДНК разошлись. На второй стадии (стадии отжига/annealing) температуру понижают до 50–60 °С, чтобы короткие фрагменты ДНК (праймеры) могли связаться с ее одноцепочечной матрицей. Рекомендуемая продолжительность отжига — 30 с. На третьей стадии (стадии элонгации/elongation) ДНК-полимераза реплицирует матричную цепь, используя праймеры в качестве затравки. Температура элонгации зависит от полимераза; часто используемые полимеразы наиболее активны при 72 °С. Время элонгации зависит как от типа ДНК-полимераза, так и от длины амплифицируемого фрагмента. Обычно время элонгации принимают равным 1 мин на каждую тысячу пар оснований.

Количество специфического продукта реакции (ограниченного праймерами) теоретически растет как  $2^n - 2n$ , где  $n$  — число выполненных циклов. На последних циклах ПЦР рост количества замедляется, это называют «эффектом плато».

С начала 2000-х разрабатывается и коммерциализируется технология ПЦР на основе естественной конвекции (Convective Polymerase Chain Reaction — CPCR) [1–7]. Выяснилось, что конвекция позволяет ускорить реакцию, уменьшить масштабы амплификаторов до размеров микрореакторов, то есть разрабатывать и создавать портативные установки для оперативного проведения ПЦР за пределами лабораторий. Важным моментом развития данной технологии является включение численного моделирования в процесс исследования. Математические модели для анализа конвективной ПЦР традиционно предполагают, что раствор ДНК является истинным раствором. Поэтому за основу берется гомогенная модель, в которой молекулы ДНК и растворитель ведут себя как одна фаза, и, соответственно, описываются одним уравнением Навье–Стокса, а также уравнениями конвекции-диффузии-реакции, изображающими математически концентрации полей молекул на трех стадиях ПЦР.

Такой подход, несмотря на определенные успехи, имеет и некоторые недостатки. Раствор молекул ДНК обычно проявляет свойства истинных растворов, но иногда может вести себя как дисперсная среда, то есть он обладает дуализмом свойств. Возможна ситуация, когда молекулы ДНК сепарируются от растворителя, например,

при вращении раствора с ускорением или нахождении его в электрическом поле. Традиционно гомогенная модель полимеразной цепной реакции в таких случаях либо не пригодна, либо требует значительного усложнения.

Целью настоящей работы является разработка и апробация математической и численной моделей конвективной ПЦР на основе многофазной модели жидкой среды. При этом можно использовать две модели многофазных потоков: эйлерову и лагранжеву. В рамках эйлерова подхода физические процессы рассматриваются не для каждой частицы в отдельности, а для объема пространства, обладающего свойствами сплошной среды. Поэтому при моделировании многофазного течения облако частиц и несущая сплошная фаза полагаются взаимопроницающими континуумами. Поведение каждой фазы описывается законами сохранения массы, импульса и энергии.

Лагранжево представление предполагает отслеживание движения условных (модельных, репрезентативных) частиц. В рамках этого подхода жидкая фаза считается непрерывной средой и для нее решаются уравнения Навье–Стокса, а движение дисперсной фазы (модельных частиц) получается путем интегрирования уравнения движения отдельной частицы вдоль ее траектории. Метод позволяет более точно отслеживать как перемещение, так и взаимодействие частиц между собой и окружающей средой. Несмотря на более высокую вычислительную сложность, лагранжев метод полезен в задачах, где требуется детальное описание поведения отдельных частиц, например, при моделировании разреженных дисперсных систем.

В настоящей работе конвективная ПЦР в растворе молекул ДНК исследуется как транспорт частиц в многофазной среде, имеющей лагранжево представление. Сформулирована математическая модель явления и разработан ее численный аналог. Моделирование выполнено с помощью пакета COMSOL Multiphysics. Численные результаты сравниваются с данными из [2, 3], полученными по гомогенной численной модели конвективной ПЦР (CPCR).

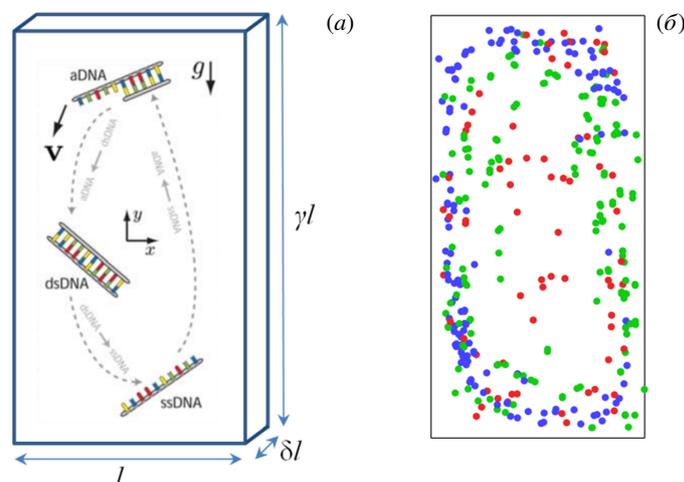
## 2. Формулировка моделей

### 2.1. Математическая модель

Рассматривается конвективная ячейка в форме параллелепипеда, в которой происходит полимеразная цепная реакция (Рис. 1). Ячейка имеет ширину  $l = 2$  мм, отношение высоты к ширине  $\gamma > 1$  и отношение толщины к ширине  $\delta \ll 1$ . Нижняя грань поддерживается при температуре  $T_H = 95^\circ\text{C}$ , верхняя грань более холодная, ее температура соответствует  $T_C = 55^\circ\text{C}$ . Боковые стенки ячейки теплоизолированы. При таких условиях в полости ячейки возникает конвективное течение, для математического описания которого используется приближение Хеле–Шоу. Физические свойства жидкости в системе (плотность  $\rho$ , коэффициент теплопроводности  $\kappa$ , динамическая вязкость  $\mu$ ) полагаются такими же, как у чистой воды. При моделировании из библиотеки Comsol Multiphysics берется материал water (liquid), свойства которого зависят от температуры следующим образом:

$$\begin{aligned} \rho &= 0.0000631T^3 - 0.060T^2 + 18.9T - 950.7, \\ \mu &= 1.38 - 0.0212T + 1.36 \cdot 10^{-4}T^2 - 4.65 \cdot 10^{-7}T^3 + 8.90 \cdot 10^{-10}T^4 - 9.08 \cdot 10^{-13}T^5 + 3.85 \cdot 10^{-16}T^6, \\ \kappa &= -0.869 + 0.00895T - 1.58 \cdot 10^{-5}T^2 + 7.98 \cdot 10^{-9}T^3. \end{aligned} \quad (1)$$

При исследовании пространственно-временных изменений концентраций одноцепочечных (ssDNA), двухцепочечных (dsDNA) и ограниченных праймерами (aDNA) компонентов ДНК, согласно лагранжевому представлению транспорта частиц в многофазных средах, считается, что среда состоит из четырех фаз: жидкого растворителя и трех перечисленных типов молекул (см. Рис. 1). Объемная доля молекул ДНК в ходе ПЦР мала даже на ее последнем этапе, поэтому межфазное взаимодействие носит односторонний характер: молекулярные



**Рис. 1.** Схема ПЦР в конвективной ячейке (а); результат моделирования – постпроцессорное изображение трех видов частиц кружками нормализованного размера (б)

фазы не влияют на движение и теплообмен растворителя, и общая задача распадается на две подзадачи — гидродинамическую и транспорта-реакции частиц, решаемые последовательно (если течение стационарное) или параллельно (в нестационарном случае).

Рассматривается ламинарная тепловая конвекция раствора, которая описывается уравнением Навье–Стокса в приближении Хеле–Шоу, уравнением неразрывности и уравнением переноса тепла:

$$\begin{aligned} \rho \left( \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \frac{6}{5} (\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} \right) &= -\nabla p + \mu \nabla^2 \mathbf{u} - \frac{12\mu}{(\delta l)^2} \mathbf{u} + \rho \mathbf{g}, \\ \operatorname{div} \mathbf{u} &= 0, \\ \rho C_p \left( \frac{\partial T}{\partial t} + (\mathbf{u} \cdot \nabla) T \right) &= \kappa \nabla^2 T. \end{aligned} \quad (2)$$

В уравнениях (2) приняты обозначения:  $t$  — время,  $\mathbf{u}$  — скорость раствора,  $p$  — давление в растворе,  $\mathbf{g}$  — вектор ускорения свободного падения,  $C_p$  — удельная теплоемкость растворителя (воды) при постоянном давлении.

В лагранжевой формулировке объектом изучения являются репрезентативные частицы. Одна такая частица может описывать движение сразу нескольких реальных молекул ДНК. В CFD-пакетах (ANSYS Fluent, ANSYS CFX, COMSOL Multiphysics и других) репрезентативным частицам предписано быть сферической формы или, в крайнем случае, эллипсоидальной. Молекулы же ДНК выглядят по-другому. Это могут быть длинные извивающиеся нити, способные сворачиваться в клубки, двойные спирали, напоминающие закрученную лестницу. Для моделирования они заменяются сферическими частицами гидродинамического радиуса  $R_H$ . Гидродинамический радиус частиц связан с их коэффициентом диффузии  $D(M)$  уравнением Эйнштейна–Стокса [8]:

$$D(M) = \frac{k_B T}{6\pi\mu R_H(M)},$$

где  $M$  — число оснований в одноцепочечной молекуле или пар оснований в двухцепочечной молекуле,  $k_B$  — постоянная Больцмана.

Вопросу определения коэффициента диффузии молекул ДНК посвящен ряд экспериментальных и теоретических работ [9–12]. В соответствии с теорией, коэффициент диффузии по-разному зависит от числа оснований  $M$  в молекуле, состоящей из коротких и длинных цепей. Для оценки длины молекулы важную роль играет понятие ее персистентной длины  $l_p$ . В теоретических моделях макромолекула представляется как цепь из  $N$  последовательно и шарнирно соединенных жестких сегментов [13]. Персистентная длина будет рассматриваться как максимальный участок цепи, остающийся прямым. Для двухцепочечных молекул ДНК персистентная длина оценивается как  $l_p = 50$  нм или  $M = 150$ , а для одноцепочечных молекул ДНК как  $l_p = 50$  нм или  $M = 150$  [14]. Молекулы, у которых контурная длина (длина молекулы ДНК, если ее полностью вытянуть в линию) значительно превышает персистентную длину, можно считать длинными, в противном случае молекулы короткие. В рамках модели Рауза [6] коэффициент диффузии случайного клубка короткой полимерной цепи масштабируется как  $D(M) \sim M^{-1}$ . Эмпирическая формула для расчета коэффициента диффузии коротких молекул предложена в [11], она хорошо подтверждается экспериментальными измерениями [9]. В длинных гибких полимерных молекулах сказывается гидродинамическое взаимодействие между участками полимерной цепи, и это, в соответствии с моделями Зимма [8] и Кратки–Порода [12], приводит к изменению асимптоты:  $D(M) \sim M^{-3/5}$ . Экспериментальные работы [9–11] подтверждают эти закономерности. В [10, 11] коэффициенты диффузии молекул dsDNA и ssDNA для определены косвенными приближенными методами. В [9] применен достаточно точный прямой метод электрофореза в свободном потоке. Из этого источника следует, что у молекул dsDNA, имеющих 900 пар оснований, коэффициент диффузии равен  $D = 5.6 \cdot 10^{-12}$  м<sup>2</sup>/с, при этом гидродинамический радиус оценивается как  $R_H = 0.044$  мкм. У молекул ssDNA также с 900 основаниями  $D = 7.5 \cdot 10^{-12}$  м<sup>2</sup>/с,  $R_H = 0.033$  мкм. Эти величины используются автором далее, поскольку для фрагментов ДНК такой длины имеются экспериментальные значения коэффициентов диффузии как двухцепочечных, так и одноцепочечных молекул. Другим параметром частиц является плотность, которая для молекул ДНК близка к 1.7 г/см<sup>3</sup> [15].

Движение частиц следует второму закону Ньютона. Для определения скоростей и координат частиц решаются обыкновенные дифференциальные уравнения:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} (m_p \mathbf{v}) &= \mathbf{F}_D + \mathbf{F}_g + \mathbf{F}_{ext}, \\ \mathbf{v} &= \frac{d\mathbf{r}}{dt}, \end{aligned}$$

где  $m_p$ ,  $\mathbf{v}$ ,  $\mathbf{r}$  — масса, вектор скорости и радиус-вектор частицы,  $\mathbf{F}_D$ ,  $\mathbf{F}_g$ ,  $\mathbf{F}_{ext}$  — силы сопротивления жидкости, плавучести и иные силы. Выражения для силы сопротивления Стокса и силы плавучести имеют вид:

$$\mathbf{F}_D = 6\pi\mu r_p (\mathbf{u} - \mathbf{v}), \quad \mathbf{F}_g = m_p \mathbf{g} \frac{\rho_p - \rho}{\rho_p}.$$

Здесь  $r_p$ ,  $\rho_p$  — радиус и плотность частицы.

В зависимости от задачи к иным силам могут относиться: сила добавленной массы (virtual mass force), подъемная сила (lift force), броуновская сила, электрическая и магнитная силы, диэлектрофоретическая и магнитофоретическая силы и другие. В настоящем исследовании учитываются броуновская сила, а также действующая на частицы в неизотермическом потоке термофоретическая сила. Авторы работ [16, 17] пришли к выводу, что броуновская диффузия и термофорез существенно влияют на теплообмен в наножидкостях и могут привести к появлению относительной скорости между дисперсными частицами и базовой жидкостью. Обе силы вызваны столкновениями молекул среды на поверхности репрезентативной частицы, но причиной появления термофоретической силы является то, что столкновения чаще происходят на более горячей стороне частицы, где средняя скорость молекул среды выше, и результирующая сила направлена в сторону более холодных областей. Термофорез связан с родственным явлением — термодиффузией, которая проявляет себя при относительно больших концентрациях дисперсной фазы и может существенно влиять на конвекцию коллоидных растворов с несколькими видами дисперсных частиц [18–20].

В рассматриваемой в данной работе модели для Броуновской и термофоретической сил принимаются следующие выражения:

$$\mathbf{F}_b = \zeta \sqrt{\frac{12\pi k_B T \mu r_p}{\Delta t}}, \quad F_{tp} = -\frac{12\pi r_p \mu^2 C_s \Lambda \nabla T}{\rho(2\Lambda+1)T}, \quad \Lambda = \frac{\kappa}{\kappa_p}, \quad (3)$$

где  $\kappa_p$  — коэффициент теплопроводности материала частиц,  $\Delta t$  — временной интервал наблюдений за стохастическим поведением частицы (в численных моделях — шаг по времени),  $k_B$  — постоянная Больцмана,  $\zeta$  — вектор с компонентами, представляющими безразмерные нормально распределенные случайные числа со средним значением, равным нулю, и стандартным отклонением, равным единице. Для каждой частицы на каждом интервале наблюдений создается свой вектор  $\zeta$ . Броуновская сила приводит к распространению частиц из областей с высокой плотностью в области с низкой плотностью, то есть к диффузии частиц. Конкретная форма броуновской силы (3) согласуется только с законом сопротивления Стокса.

Необходимо задать, как математическая модель будет описывать реакции между частицами. В ПЦР участвуют три типа молекул ДНК, соответственно в математической модели присутствуют три типа частиц: dsDNA, ssDNA и aDNA (Рис. 1). Реакции, в которых участвуют частицы, имеют первый порядок и происходят в узком интервале температуры, при которой частицы одного типа превращаются в частицы другого типа: dsDNA  $\rightarrow$  2ssDNA, ssDNA  $\rightarrow$  aDNA, aDNA  $\rightarrow$  dsDNA. Согласно результатам из [2–4], скорость ПЦР зависит от температуры по нормальному закону. Тогда на ее стадиях плавления, отжига и элонгации скорости реакций следующие:

$$f_d = k_d \exp\left(-\frac{(T-T_d)^2}{2\sigma_d^2}\right), \quad f_a = k_a \exp\left(-\frac{(T-T_a)^2}{2\sigma_a^2}\right), \quad f_e = k_e \exp\left(-\frac{(T-T_e)^2}{2\sigma_e^2}\right). \quad (4)$$

В (4) коэффициенты реакций  $k_i$  ( $i = a, d, e$ ) имеют размерность, обратную времени, и могут трактоваться как обратные характерные времена превращения молекул одного типа в молекулы другого типа;  $\sigma_i$  — дисперсии температуры на стадиях ПЦР. В дальнейшем полагается, что  $T_d = 95^\circ\text{C}$ ,  $T_a = 55^\circ\text{C}$ ,  $T_e = 72^\circ\text{C}$ ,  $\sigma_d = 5\text{ K}$ ,  $\sigma_a = 5\text{ K}$ ,  $\sigma_e = 2.5\text{ K}$  [3, 4].

Процесс превращения одних частиц в другие можно рассматривать как детерминированный, так и стохастический. В детерминированном процессе молекулы одного типа превращаются в молекулы другого типа при одинаковых условиях строго за одно время. В стохастическом процессе времена превращений могут отличаться вследствие воздействия случайных факторов. Например, при реакции элонгации важно, чтобы к строящейся двухцепочечной молекуле dsDNA строительный материал, содержащийся в растворе, поступал вовремя. Однако это условие может по-разному выполняться для двух близко расположенных молекул вследствие таких факторов как броуновское движение, неоднородность смеси и других. Чтобы определить момент  $t_0$ , когда молекула изменит тип, для каждой частицы вычисляется интеграл:

$$w_i = \int_{t_0}^t \xi f_i dt, \quad i = a, d, e, \quad (5)$$

где  $\xi = 1$  в детерминированном процессе, а в стохастическом процессе — это нормально распределенное случайное число со средним значением, равным единице, и среднеквадратическим значением  $\sigma_f$ , являющимся параметром задачи. Реакция происходит при  $w_i = 1$ . Таким образом, для каждой частицы  $w_i$  — функция времени, которая определяет, на какой стадии находится превращение молекулы одного типа в молекулу другого типа. При образовании частицы  $w_i$  принимает значение 0 и затем меняется от 0 до 1. Большая часть расчетов выполнена в предположении детерминированного процесса; если же результаты приводятся для стохастического процесса, то это оговаривается в тексте.

Полимеразная цепная реакция в конвективной ячейке (Рис. 1) моделируется на основе лагранжева метода транспорта частиц для многофазных сред при следующих граничных и начальных условиях: на всех стенках ячейки скорость раствора считается нулевой, отсутствует поток тепла  $\mathbf{q}$  через боковые стенки. В начальный момент времени

жидкость покоится, в ячейке присутствует только  $N_0$  частиц dsDNA, равномерно распределенных по объему:

$$\begin{aligned} y=0: \quad \mathbf{u}=0, \quad T=T_H; \quad y=\gamma l: \quad \mathbf{u}=0, \quad T=T_C; \\ x=0: \quad \mathbf{u}=0, \quad -\mathbf{n} \cdot \mathbf{q}=0; \quad x=h: \quad \mathbf{u}=0, \quad -\mathbf{n} \cdot \mathbf{q}=0; \\ t=0: \quad \mathbf{u}=0, \quad T=T_H+(T_C-T_H)y/\gamma h, \quad N_{dsDNA}=N_0, \quad N_{ssDNA}=0, \quad N_{aDNA}=0. \end{aligned} \quad (6)$$

Задача (1)–(6) содержит следующие параметры:  $\gamma, \delta$  — аспектные соотношения, определяющие размеры ячейки,  $k_d, k_a, k_e$  — константы скоростей реакций,  $N_0$  — начальное количество частиц.

## 2.2. Численная модель

Для решения задачи используется пакет Comsol Multiphysics. Предварительные расчеты показали, что при толщине ячейки, задаваемой аспектным отношением  $\delta$  и удовлетворяющей приближению Хеле–Шоу, конвекция имеет стационарный характер. С целью исключить влияние периода установления стационарной конвекции на результаты, связанные с ПЦР, вычисления проводятся в два этапа. На первом этапе решается стационарная задача, вычисляются тепловые и гидродинамические поля, но не рассматривается движение частиц и их реакции. На втором этапе определяется динамика и реакции с участием частиц при неизменных тепловых и гидродинамических полях. Такой подход ранее применялся в [4].

В Comsol Multiphysics при решении задач производится автоматическая дискретизация уравнений в частных производных, описывающих исходную математическую задачу. Для дискретизации и последующего численного решения используются различные методы (решатели), зависящие от типа задачи (стационарная или эволюционная), применяемых моделей, потребности в распараллеливании и кластеризации запросов пользователя.

Так, для стационарных (линеаризованных) задач используются прямой и итерационный решатели. Стандартом, по умолчанию, являются прямые решатели MUMPS, PARDISO и SPOOLES, позволяющие быстро, хотя и с большим расходом памяти, получить искомые данные. В хорошо обусловленных задачах, в которых дискретные аналоги строятся на основе конечных элементов, все решатели приводят к одному и тому же ответу. Выбор решателя определяют такие факторы, как скорость вычислений и расходуемая память. Например, известно, что MUMPS поддерживает кластерные вычисления, вследствие этого предоставляется больше памяти, чем доступно обычно.

Для решения эволюционных задач в частных производных в пакете Comsol Multiphysics предусмотрены два решателя: Backward Differentiation Formula (BDF) и Generalized Alpha (GA) [21, 22]. BDF — это неявный решатель, в котором совершается обратное дифференцирование от однократного (называемого также обратным методом Эйлера) до пятикратного. Методы, включенные в BDF, известны своей стабильностью. Тем не менее, они могут иметь серьезные демпфирующие эффекты, особенно методы низкого порядка точности. В результате обратного дифференцирования существенно гасятся любые высокие частоты. Даже если ожидается решение с резкими градиентами, можно получить очень гладкое во времени решение благодаря демпфированию в обратном методе Эйлера. В пакете COMSOL реализация решения задачи с помощью BDF имеет переменный порядок: то есть, когда это возможно, будет использоваться высокий порядок, а при необходимости, для получения стабильности, порядок дифференцирования автоматически будет более низким.

Решатель GA обладает свойствами, аналогичными BDF второго порядка, но положенная в его основу технология отличается. Он содержит параметр для управления степенью затухания высоких частот (называемый в литературе alpha). По сравнению с BDF (дающим максимальный второй порядок точности), решатель GA привносит гораздо меньшее демпфирование и поэтому более точен, но, по этой же причине, и менее стабилен.

При рассматриваемой модели конвективной ПЦР для решения эволюционной задачи взят решатель Generalized Alpha (GA). Вычисления показали большое влияние на устойчивость решения дискретизации по времени (time stepping). Comsol Multiphysics предлагает варианты шага по времени: адаптивный (Free), задаваемый вручную (Manual), промежуточный. Выяснилось, что наиболее сложным, в плане устойчивости, этапом вычислений являются начальные шаги по времени. Поэтому в модели выбран адаптивный шаг с установлением малого начального значения: ( $10^{-9} - 10^{-8}$  с).

Расчетная область представляет собой сетку со сгущением вблизи границ, которая строится с помощью алгоритма Physics Controlled Mesh. Сетку образуют элементы двух типов: треугольные (Triangles), формирующие основную часть сетки внутри расчетной области, и прямоугольные (Quads), которые обеспечивают сгущение сетки вблизи границ ячейки. Предварительно выполнено исследование связи решения с последовательностью уточнения разрешающей способности сетки. Контролировались усредненные по объему модуль скорости раствора  $\langle u \rangle$  и температура  $\langle T \rangle$ , а также число молекул ДНК после 150 с осуществления ПЦР при следующих параметрах задачи:  $\delta = 0.2, \gamma = 5, N_0 = 50, k_d = k_a = 2k_e = 5\text{с}^{-1}$ . В таблице приведены значения контрольных величин для четырех наборов параметров (пресетов) алгоритма построения сетки разного качества: Coarser — самой грубой, Coarse — грубой, Normal — стандартной, Fine — мелкой. Результаты показывают, что контролируемые интегральные величины асимптотически сходятся с увеличением числа ячеек. Основная часть результатов настоящей работы получена вычислениями на сетке Normal, которая обеспечивает компромисс между точностью и временем расчета.

Структура программы решения стационарной задачи в пакете Comsol Multiphysics содержит два узла (два описания физических процессов): Laminar Flow — для расчета ламинарного течения жидкости в ячейке и Heat Transfer in Fluids — для расчета переноса тепла.

Таблица. К верификации численной модели ПЦР

Сетка по мере увеличения точности	Вид конечного элемента		Контрольные параметры		
	треугольный	квадратный	$\langle T \rangle$ , К	$\langle u \rangle$ , мм/с	$N$
Coarser	1654	360	348.29	0.68238	5000
Coarse	3380	536	348.31	0.68451	5010
Normal	5356	688	348.32	0.68528	5015
Fine	10194	860	348.32	0.68569	5017

Программа расчета ПЦР состоит из одного узла Particle Tracing for Fluid Flow. Здесь задаются: свойства частиц, участвующих в реакции; их начальное количество и распределение по ячейке; действующие силы (сопротивления жидкости, броуновская и термофоретическая). Важным для модели ПЦР компонентом при лагранжевом транспорте частиц является сочетание процедур Velocity Reinitialization и Secondary Emission, которые позволяют описать акт превращения частиц одного типа в другой, например,  $aDNA \rightarrow dsDNA$ . Моменты превращения одной молекулы в другую определяются выражением (5), для их вычисления используется процедура Auxiliary Dependent Variable.

### 2.3. Валидация модели (бенчмарк)

Для проверки предлагаемой в работе модели ПЦР на основе лагранжева подхода для многофазных сред проведено сравнение с данными, рассчитанными по гомогенной модели СРСР, которая подробно описана, например, в [2–4] и широко используется при моделировании. В гомогенных растворах нет четких границ между фазами, компоненты перемешаны на молекулярном уровне и их нельзя разделить. Математически движение раствора описывается одним уравнением Навье–Стокса. Содержание молекул в этом случае характеризуют их молярные концентрации.

Уравнения конвекции-реакции-диффузии для гомогенной смеси имеют вид:

$$\begin{aligned} \rho \left( \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \frac{6}{5} (\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} \right) &= -\nabla p + \mu \nabla^2 \mathbf{u} - \frac{12\mu}{(\delta l)^2} \mathbf{u} + \rho \mathbf{g}, \quad \text{div } \mathbf{u} = 0, \\ \rho C_p \left( \frac{\partial T}{\partial t} + (\mathbf{u} \cdot \nabla) T \right) &= \kappa \nabla^2 T, \\ \frac{\partial c_i}{\partial t} + (\mathbf{u} \cdot \nabla) c_i &= D \nabla^2 c_i + r_j, \end{aligned} \quad (7)$$

где  $c_i$  — молярные концентрации компонентов ( $i = dsDNA, ssDNA, aDNA$ ),  $D$  — коэффициент диффузии, который, согласно [2–4], принят равными  $10^{-7}$  см<sup>2</sup>/с. Скорости реакции  $r_j$  ( $j = d, a, e$ ) определяются как

$$\begin{aligned} r_d &= k_e \varphi_e c_{aDNA} - k_d \varphi_d c_{dsDNA}, \quad r_a = 2k_d \varphi_d c_{dsDNA} - k_a \varphi_a c_{ssDNA}, \quad r_e = k_a \varphi_a c_{ssDNA} - k_e \varphi_e c_{aDNA}, \\ \varphi_j &= \exp \left( -\frac{(T - T_j)^2}{2\sigma_j^2} \right). \end{aligned} \quad (8)$$

Константы скорости реакции  $k_j$  ( $j = d, a, e$ ) и дисперсии  $\sigma_j$  имеют такой же смысл, что в выражениях (4).

Уравнения (7), (8) следует дополнить граничными и начальными условиями, аналогичными (6) и добавить условие для потоков компонентов раствора  $\mathbf{J}_i$  ( $i = dsDNA, ssDNA, aDNA$ ):

$$\begin{aligned} y=0: \quad \mathbf{u} &= 0, \quad T = T_H, \quad -\mathbf{n} \cdot \mathbf{J}_i = 0; \quad y=\gamma l: \quad \mathbf{u} = 0, \quad T = T_C, \quad -\mathbf{n} \cdot \mathbf{J}_i = 0; \\ x=0: \quad \mathbf{u} &= 0, \quad -\mathbf{n} \cdot \mathbf{q} = 0, \quad -\mathbf{n} \cdot \mathbf{J}_i = 0; \quad x=h: \quad \mathbf{u} = 0, \quad -\mathbf{n} \cdot \mathbf{q} = 0, \quad -\mathbf{n} \cdot \mathbf{J}_i = 0; \\ t=0: \quad \mathbf{u} &= 0, \quad T = T_H + (T_C - T_H)y/\gamma h, \quad c_{dsDNA} = c_0, \quad c_{ssDNA} = 0, \quad c_{aDNA} = 0. \end{aligned} \quad (9)$$

Получившуюся в итоге краевую задачу (7)–(9) можно использовать как бенчмарк для проверки адекватности предлагаемой в работе модели. Кроме этого, появляется возможность определить границы применимости различных методов, их особенности, положительные и отрицательные стороны. В дальнейшем модель ПЦР на основе лагранжева метода для многофазных сред для краткости будем называть лагранжевой, а гомогенную модель (7)–(9) — бенчмарком.

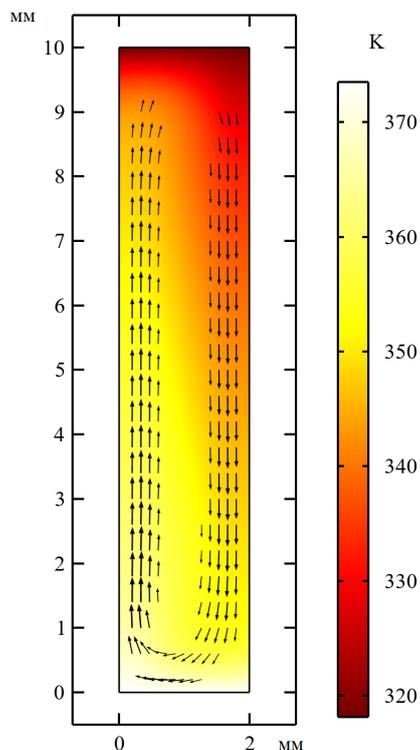
### 3. Результаты

В первую очередь следует отметить, что наиболее важным результатом в задачах с ПЦР является время удвоения, то есть время, за которое молекул одного типа (обычно dsDNA) становится вдвое больше. Кроме того, для сравнения моделей подходят поля скорости и температуры раствора, скоростей реакций, распределения молекул. На время

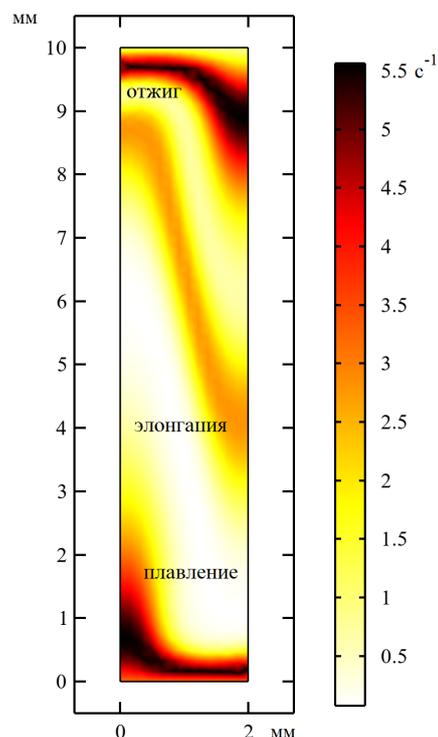
удвоения (и даже на возможность проведения ПЦР) существенное влияние оказывает форма конвективной ячейки, например аспектное отношение размеров пробирки (см.[5]). В настоящей работе за это отвечает толщина ячейки, задаваемая аспектным отношением  $\delta$ . Для более точной реализации транспорта частиц в приближении Хеле–Шоу требуются значения  $\delta \ll 1$ . Однако при малых толщинах ячейки скорость течения значительно снижается и для удвоения требуется большее время. С одной стороны, это стабилизирует течение раствора, а для полимеразной реакции регулярность является положительным фактором. В то же время, в связи с общим трендом ускорения, для проведения ПЦР оптимальным будет выбор  $\delta$  на верхней границе применимости приближения Хеле–Шоу:  $\delta = 1/5$ .

Уравнения, описывающие тепловую конвекцию, в лагранжевой модели и в бенчмарке совпадают, а распределение молекул в растворе вследствие их низкого содержания не влияет на движение растворителя, поэтому в ячейке структуры конвективного течения раствора и распределения температуры одинаковы. На рисунке 2 показаны установившиеся поля скорости и температуры для аспектного отношения  $\gamma = 5$  и значений коэффициентов скоростей реакций  $k_d = k_a = 2k_e = 5 \text{ с}^{-1}$ . В установившемся течении при максимальной по ячейке скорости 1.3 мм/с растворитель вместе с частицами совершает полный оборот вокруг центра ячейки примерно за 20 с. Наиболее быстрое движение наблюдается на расстоянии 0.2–0.3 мм от стенок. Вблизи стенок частицы перемещаются гораздо медленнее, некоторые останавливаются, то есть на стенках имеет место адсорбция частиц, хотя специальный механизм адсорбции в модели не предусмотрен.

Раствор под воздействием конвекции проходит через зоны с разной температурой, в том числе и через те, в которых происходят реакции плавления, отжига и элонгации. На рисунке 3 представлено пространственное распределение скоростей реакций частиц  $f_d, f_a, f_e$ . Более темные области соответствуют зонам конвективной ячейки, в которых молекулы претерпевают превращения. Кинематические скорости реакций являются функциями только температуры, поэтому их распределение устанавливается вместе с полем температуры и в случае стационарной конвекции не изменяется.



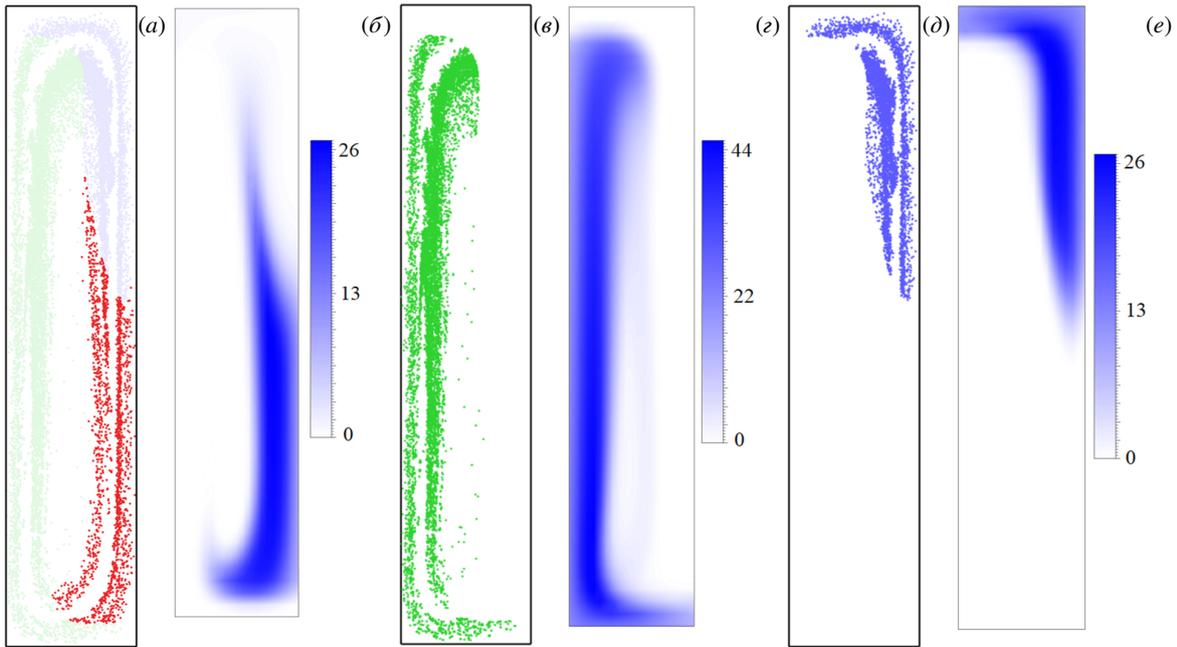
**Рис. 2.** Установившиеся поля скорости и температуры при  $\gamma = 5, k_d = k_a = 2k_e = 5 \text{ с}^{-1}$



**Рис. 3.** Распределение скоростей реакций в ячейке при  $\gamma = 5, k_d = k_a = 2k_e = 5 \text{ с}^{-1}$

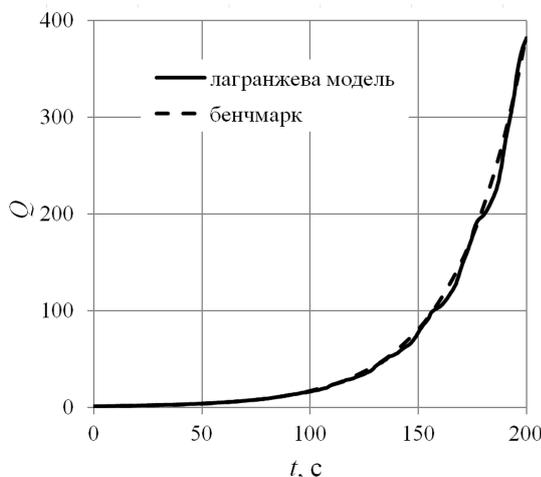
В отличие от гидродинамических и тепловых полей поведение молекул в лагранжевой и гомогенной (бенчмарке) моделях рассчитывается совершенно по-разному. На рисунке 4 показаны поля скоростей молекул в момент времени 200 с при  $\gamma = 5, k_d = k_a = 2k_e = 5 \text{ с}^{-1}, N_0 = 50$  для двухцепочечных — dsDNA (Рис. 4а, б) для одноцепочечных молекул — ssDNA (Рис. 4 в, г) и для ограниченных праймерами — aDNA (Рис. 4д, е). Наблюдается очень хорошее согласование результатов.

Как отмечено выше, в задачах с ПЦР важно знать, как быстро нарастает число молекул одного типа или их общее количество. На рисунке 5 приводится изменение во времени общего числа молекул всех типов (dsDNA, ssDNA, aDNA) за первые 200 с реакции. В лагранжевой и гомогенной моделях мера числа молекул различна, поэтому для сравнения используется количество молекул по отношению к таковому в начальный момент времени —  $Q(t)$ . Бенчмарк показывает результаты, наиболее близкие к экспоненте. По лагранжевой модели зависимость получается неровной и даже ступенчатой при небольших значениях  $N_0$ , но на большом интервале времени график ведет себя как экспонента.

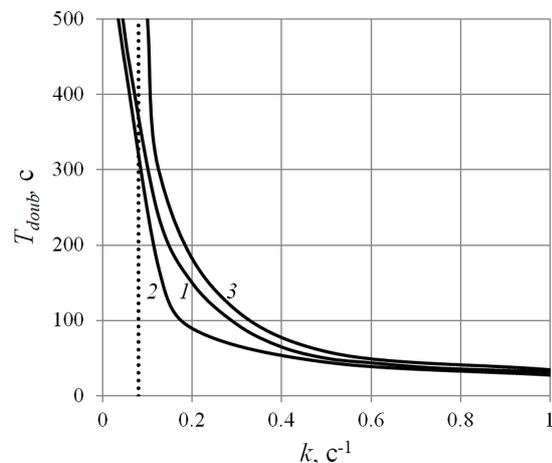


**Рис. 4.** Поля скоростей молекул dsDNA (*a, б, в*), ssDNA (*в, з*) и aDNA (*д, е*), рассчитанные по лагранжевой модели (*a, в, д*, частицы изображены кружками нормализованного размера) и для бенчмарка (*б, з, е*, объемная доля дисперсной фазы измеряется относительно начальной концентрации молекул dsDNA) при  $t = 200$  с,  $\gamma = 5$ ,  $k_d = k_a = 2k_e = 5 \text{ с}^{-1}$ ,  $N_0 = 50$

Время удвоения числа молекул — одна из немногих величин, которую можно сравнить с результатами экспериментальных работ. Время удвоения зависит от многих параметров, в частности, от геометрии ячейки и от констант скоростей реакций. На рисунке 6 при  $\gamma = 5$ ,  $N_0 = 50$  и коэффициентах  $k_d = k_a = 2k_e = k$  показана зависимость времени удвоения  $T_{doub}$  от константы скорости реакции  $k$ . Величина  $\tau = 1/k$  представляет собой характерную продолжительность превращения молекулы одного типа в молекулу другого типа (например, aDNA  $\rightarrow$  dsDNA) в зоне с благоприятной температурой. Чем больше  $\tau$ , тем больше время удвоения  $T_{doub}$ . Интересно, что для гомогенной модели при  $k \rightarrow 0.08 \text{ с}^{-1}$  время удвоения стремится к бесконечности, то есть реакция останавливается. В то же время в лагранжевой модели нет предельного значения  $k$ , при котором реакция прекращается полностью. Наблюдения за конкретными частицами в ходе численного эксперимента объясняет это обстоятельство. Дело в том, что при  $k > 0.6 \text{ с}^{-1}$  частица испытывает превращения dsDNA  $\rightarrow$  2ssDNA, ssDNA  $\rightarrow$  aDNA, aDNA  $\rightarrow$  dsDNA на каждом обороте раствора в конвективной ячейке. Всякий раз, когда частица попадает в зону с оптимальной для реакции температурой, и происходит реакция. При  $k < 0.6 \text{ с}^{-1}$  некоторые частицы не успевают полностью изменить тип, пока двигаются через зону с оптимальной температурой. Однако



**Рис. 5.** Изменение во времени количества молекул в ячейке при  $\gamma = 5$ ,  $k_d = k_a = 2k_e = 5 \text{ с}^{-1}$ ,  $N_0 = 50$



**Рис. 6.** Зависимость времени удвоения числа молекул в ячейке от константы скорости реакции при  $\gamma = 5$ ,  $k_d = k_a = 2k_e = k$ ,  $N_0 = 50$ , полученная по лагранжевой модели в детерминированном 1 и стохастическом 2 процессе ( $\sigma_f = 0.5$ ) и по бенчмарку 3

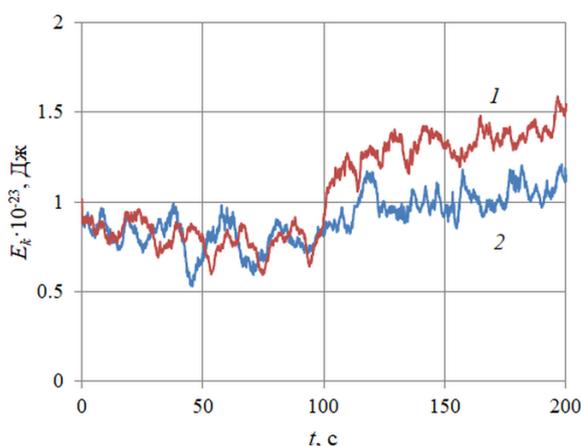
рассматриваемая реализация лагранжевой модели устроена таким образом, что у частиц сохраняется «память» о процессе, и реакция может возобновиться при повторном попадании в зону с оптимальной температурой. При  $k < 0.1 \text{ с}^{-1}$  реакция у большинства частиц совершается уже за два оборота раствора в ячейке. При дальнейшем уменьшении  $k$  реакция, по-видимому, может выполняться за три оборота и так далее.

В случае, когда имеются дополнительные данные о кинетике реакций, их можно учесть, внося изменения в выражения (4) и (5). Например, если известно, что «недостроенные» при элонгации молекулы dsDNA при попадании в зону денатурации разрушаются на ssDNA, то вместо (5) следует написать:

$$w_d = \int_{t_0}^t f_d dt, \quad w_a = \int_{t_0}^t f_a dt, \quad w_e = \int_{t_0}^t (f_e - f_d) dt. \quad (10)$$

Подобное поведение гидродинамических систем, при котором их развитие зависит от истории, вызывает заметный интерес у исследователей [23]. Однако, если в лагранжевой модели учет «памяти» системы осуществляется достаточно просто (через выражения (5), (10)), то в случае полевого подхода требуются сложные алгоритмы с сохранением значений полевых переменных за время эволюции системы.

В рамках лагранжевой модели оценивается влияние термофореза на ПЦР. В установившемся конвективном течении вследствие малых размеров ячейки и большой разницы температуры в зонах с разными стадиями реакции возникают значительные температурные градиенты. Под действием термофореза молекулы ДНК дрейфуют из горячих областей в более холодные. Результаты расчетов показывают, что вблизи холодных стенок некоторые частицы попадают в тонкий ( $\sim 0.1$  мм) пограничный слой, где их движение сильно замедляется. Оказавшиеся в «ловушке» частицы временно выключаются из конвективной циркуляции. При моделировании же ПЦР без учета термофореза захват частиц пограничным слоем носит менее массовый характер; у стенок задерживаются единичные частицы.



**Рис. 7.** Эволюция суммарной кинетической энергии частиц без учета (график 1) и с учетом (2) термофореза при  $\gamma = 5$ ,  $k_d = k_a = 2k_e = 0.25 \text{ с}^{-1}$ ,  $N_0 = 50$

он повлиял на гидродинамику дисперсной фазы или всего раствора, а это возможно только при относительно высокой объемной доле дисперсной фазы.

В рассматриваемой в данной работе модели одна частица представляет собой одну молекулу ДНК. Максимальное количество частиц, участвующих в ПЦР, определяется производительностью вычислительной системы и для выполненной реализации не превышает  $10^5$  частиц. Это означает, что при выбранном эффективном радиусе частиц  $R_H = 0.044$  мкм, максимальная объемная доля дисперсной фазы в ходе реакции достигает  $10^{-10}$ . В исследованиях [16, 17, 20] наблюдалось существенное влияние термофореза на гидродинамику коллоидного раствора или наножидкости при объемной плотности дисперсной фазы, превышающей  $10^{-5}$ . Представляется вполне вероятным, что если увеличить количество частиц в используемой модели до  $10^9$  или доработать модель так, чтобы размер и масса репрезентативных частиц стали способными описать не одну, а большее число реальных молекул, то эффекты, связанные с термофорезом, потенциально могут быть более существенными.

#### 4. Выводы

Разработана модель ПЦР, в которой молекулы ДНК рассматриваются как частицы субмикронного размера и к ним применяется лагранжев подход к представлению транспорта частиц в многофазных средах. Сравнение с результатами, полученными с использованием других численных методов, показало, что даваемые моделью характеристики реакции вполне достоверны. Вычислительные эксперименты продемонстрировали положительные стороны модели ПЦР. Она предоставляет полную информацию о поведении отдельных частиц: их координатах, скорости, времени пребывания в реакции, пройденном расстоянии, а также в ней возможна более тонкая настройка

На рисунке 7 представлены суммарные кинетические энергии частиц, вычисленные по лагранжевой модели с учетом и без учета термофореза. Как видно, в целом в условиях термофореза частицы движутся медленнее, поскольку часть из них задерживается вблизи холодных стенок. Но, несмотря на отличия в движении частиц, моделирование выявило незначительное влияние термофореза на ход ПЦР: при учете этого явления время удвоения числа молекул в ячейке изменяется приблизительно на 5%, что близко к пределу точности вычислений. Однако говорить о незначительном воздействии термофореза на ход конвективной ПЦР преждевременно. Дело в том, что интенсивность адвекции, вызванной термофорезом, зависит от ряда факторов: градиентов температуры, объемной доли дисперсной фазы и свойств раствора. Для того чтобы термофорез изменил ход ПЦР, необходимо, чтобы

кинетики и за счет этого могут быть расширены границы применимости модели и спектр решаемых задач. В частности, модель может использоваться для анализа реакции при значительных временах превращения молекул, что является затруднительным для гомогенной модели.

Уникальной особенностью лагранжевой модели ПЦР является то, что частицы «запоминают» свою историю, и эта история может использоваться для управления их поведением. Выражение (5), входящее в модель, служит примером такого аккумулятора с эффектом «памяти». Однако возможны и другие реализации «памяти» частиц, они специально предусмотрены в CFD-пакетах. Все это позволяет более тонко, чем в альтернативных моделях, настраивать кинетику реакций.

К преимуществам обсуждаемого метода можно отнести возможность учета влияния на движение частиц самых разных сил: добавленной массы, подъемной, Броуновской, электрической и магнитной, диэлектрофоретической и магнитофоретической, и других. Некоторые из этих сил могут учитываться и в гомогенной модели. Но есть такие, которые можно принять во внимание только при лагранжевом описании. Например, подъемная сила возникает, если частица находится в жидкости со значительным вихрем скорости, и скорость частицы отличается от скорости жидкости. Движение молекул ДНК относительно растворителя может создаваться силами электрического происхождения, поскольку ДНК обладают отрицательным зарядом.

К трудностям метода следует отнести вычислительную сложность. Персональные компьютеры без специальных мер оптимизации вычислений в состоянии производить расчет ПЦР с несколькими десятками или сотнями тысяч частиц. Одним из способов увеличения быстродействия является распараллеливание вычислений. Многие CFD-пакеты (ANSYS Fluent, ANSYS CFX, Comsol Multiphysics, OpenFoam) поддерживают возможность параллельных вычислений, однако масштабируемость последних на многоядерных процессорах персональных компьютеров оставляет желать лучшего. Для работы с миллионами и более частиц с помощью программных пакетов с автоматическим распараллеливанием больше подходят производительные рабочие станции и вычислительные кластеры. Альтернативой является составление программ на языках параллельного программирования с «ручной» оптимизацией вычислений на уровне задач, данных и программного кода. Такой подход является более трудоемким, но позволяет решать сложные в вычислительном плане задачи на персональных компьютерах с многоядерными процессорами и ускорителями вычислений.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 25-11-00338).

## Литература

1. *Krishnan M., Ugaz V.M., Burns M.A.* PCR in a Rayleigh-Bénard Convection Cell // *Science*. 2002. Vol. 298, no. 5594. P. 793–793. DOI: 10.1126/science.298.5594.793
2. *Yariv E., Ben-Dov G., Dorfman K.D.* Polymerase chain reaction in natural convection systems: A convection-diffusion-reaction model // *Europhysics Letters (EPL)*. 2005. Vol. 71, no. 6. P. 1008–1014. DOI: 10.1209/ep1/i2005-10171-6
3. *Allen J.W., Kenward M., Dorfman K.D.* Coupled flow and reaction during natural convection PCR // *Microfluidics and Nanofluidics*. 2009. Vol. 6. P. 121–130. DOI: 10.1007/s10404-008-0312-6
4. *Shu J.I., Baysal O., Qian S., Qiu X., Wang F.* Performance of convective polymerase chain reaction by doubling time // *International Journal of Heat and Mass Transfer*. 2019. Vol. 133. P. 1230–1239. DOI: 10.1016/j.ijheatmasstransfer.2018.12.179
5. *Чемерис Д.А., Гарафутдинов Р.Р., Сахабутдинова А.Р., Малеев Г.В., Чемерис А.В.* Конвекционная ПЦР в конвективных ячейках разных типов // *Биомика*. 2018. Т. 10, № 4. С. 410–443. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2018-52
6. *Li C., Xie Y., Yong H., Zhao X., Ke X., Wu Z.* A Reverse Design Method for Convective PCR Chips Featuring Precise Control of Steady-State Flow Fields // *Chemosensors*. 2025. Vol. 13, no. 1. 6. DOI: 10.3390/chemosensors13010006
7. *Xu D., Jiang X., Zou T., Miao G., Fu Q., Xiang F., Feng L., Ye X., Zhang L., Qiu X.* A microfluidic system for rapid nucleic acid analysis based on real-time convective PCR at point-of-care testing // *Microfluidics and Nanofluidics*. 2022. Vol. 26. 69. DOI: 10.1007/s10404-022-02577-5
8. *Doi M., Edwards S.F.* The Theory of Polymer Dynamics. Oxford, Clarendon Press, 1986. 391 p.
9. *Nkodo A.E., Garnier J.M., Tinland B., Ren H., Desruisseaux C., McCormick L.C., Drouin G., Slater G.W.* Diffusion coefficient of DNA molecules during free solution electrophoresis // *Electrophoresis*. 2001. Vol. 22. P. 2424–2432. DOI: 10.1002/1522-2683(200107)22:12<2424::AID-ELPS2424>3.0.CO;2-1
10. *Stellwagen N.C., Magnusdottir S., Gelfi C., Righetti P.G.* Measuring the translational diffusion coefficients of small DNA molecules by capillary electrophoresis // *Biopolymers*. 2001. Vol. 58. P. 390–397. DOI: 10.1002/1097-0282(20010405)58:4<390::AID-BIP1015>3.0.CO;2-K
11. *Sorlie S.S., Pecora R.* A dynamic light scattering study of four DNA restriction fragments // *Macromolecules*. 1990. Vol. 23. P. 487–497. DOI: 10.1021/ma00204a022
12. *Kratky O., Porod G.* Röntgenuntersuchung gelöster Fadenmoleküle // *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*. 1949. Vol. 68. P. 1106–1122. DOI: 10.1002/recl.19490681203
13. *Гроссберг А.Ю., Хохлов А.Р.* Статистическая физика макромолекул. М.: Наука, 1989. 341 с.
14. *Hagerman P.J.* Investigation of the flexibility of DNA using transient electric birefringence // *Biopolymers*. 1981. Vol. 20. P. 1503–1535. DOI: 10.1002/bip.1981.360200710

15. Arrighi F.E., Mandel M., Bergendahl J., Hsu T.C. Buoyant densities of DNA of mammals // *Biochemical Genetics*. 1970. Vol. 4, no. 3. P. 367–376. DOI: 10.1007/BF00485753
16. Buongiorno J. Convective Transport in Nanofluids // *Journal of Heat Transfer*. 2006. Vol. 128. P. 240–250. DOI: 10.1115/1.2150834
17. Kamenik B., Vovk N., Elcioglu E.B., Sezgin F., Ozyurt E., Karadeniz Z.H., Turgut A., Ravnik J. Euler–Euler Numerical Model for Transport Phenomena Modeling in a Natural Circulation Loop Operated by Nanofluids // *International Journal of Thermophysics*. 2025. Vol. 46. 40. DOI: 10.1007/s10765-024-03497-y
18. Смородин Б.Л., Черепанов И.Н. Стационарная и колебательная конвекция бидисперсной коллоидной суспензии // *Вычислительная механика сплошных сред*. 2023. Т. 16, № 2. С. 186–193. DOI: 10.7242/1999-6691/2023.16.2.16
19. Любимова Т.П., Зубова Н.А. Возникновение и нелинейные режимы конвекции трехкомпонентной смеси в прямоугольной области пористой среды с учетом эффекта Соре // *Вычислительная механика сплошных сред*. 2019. Т. 12, № 3. С. 249–262. DOI: 10.7242/1999-6691/2019.12.3.21
20. Глухов А.Ф., Демин В.А., Попов Е.А. Тепловая конвекция магнитной наносуспензии в узких каналах // *Известия РАН. Механика жидкости и газа*. 2013. № 1. С. 41–51.
21. Chung J., Hulbert G.M. A Time Integration Algorithm for Structural Dynamics With Improved Numerical Dissipation: The Generalized- $\alpha$  Method // *Journal of Applied Mechanics*. 1993. Vol. 60. P. 371–375. DOI: 10.1115/1.2900803
22. Jansen K.E., Whiting C.H., Hulbert G.M. A generalized- $\alpha$  method for integrating the filtered Navier–Stokes equations with a stabilized finite element method // *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*. 2000. Vol. 190. P. 305–319. DOI: 10.1016/S0045-7825(00)00203-6
23. Захаров А.П., Брацун Д.А. Адаптивный алгоритм хранения полей при расчете динамики сплошной среды с наследственной или запаздывающей обратной связью // *Вычислительная механика сплошных сред*. 2013. Т. 6, № 2. С. 198–206. DOI: 10.7242/1999-6691/2013.6.2.23

### Сведения об авторах:

Сираев Рамиль Рифгатович (корр.), кфмн, снс, Пермский национальный исследовательский политехнический университет (ПНИПУ), 614068, г. Пермь, ул. Профессора Поздеева, д. 11; e-mail: [rrsiraev@pstu.ru](mailto:rrsiraev@pstu.ru); ORCID: 0000-0002-0756-4795

### Research article

## Simulation of convective polymerase chain reaction based on multiphase Lagrangian particle tracking model

R.R. Siraev

Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russian Federation

The article considers the issues of modeling the convective polymerase chain reaction (PCR) under the assumption that the solution of DNA molecules is a dispersed medium. The Lagrangian model of multiphase flows serves as a basis for simulations. In the framework of this approach, we consider the liquid phase to be continuous, applying the Navier–Stokes equations to describe its dynamics. To model the dispersed phase, we integrate the equation of motion of individual particles (DNA molecules) along their trajectories. Since the volume fraction of DNA molecules during the PCR reaction is small enough, the interphase interaction is assumed to be one-sided: molecular phases do not affect the motion and heat exchange of the solvent. Therefore, the general problem is split into two subproblems: the hydrodynamic part and the transport–reaction problem for particles. The mathematical model incorporates the Navier–Stokes equations written in the Hele–Shaw approximation, the motion equations for DNA molecules, and the specific condition for the PCR reactions. To model the reaction, we develop an original technique in which the history of particle movement through the reaction zone determines the criterion for transformation of a particle from one type to another. A numerical simulation of the convective PCR in a Hele–Shaw cell was carried out. The distribution fields of DNA molecules and the hydrodynamic and thermal fields were obtained. Zones with ongoing reactions were visualized. The dependence of the number of DNA molecules on the reaction time and the doubling time of the number of molecules were established. The results are consistent with the data of other convective PCR models. The positive aspects of the model used are that it provides complete information about the behavior of individual particles, including their coordinates, velocities, residence times in reaction zones, and traveled distances. Additionally, the developed approach can be used to ensure fine-tuning of the reaction kinetics. Due to this, the scope of applicability of the model and the range of related problems can be expanded.

*Keywords:* convective polymerase chain reaction, mathematical and numerical modeling, dispersed medium

*Received:* 10.09.2025 / *Published online:* 10.12.2025

### References

1. Krishnan M., Ugaz V.M., Burns M.A. PCR in a Rayleigh–Bénard Convection Cell. *Science*. 2002. Vol. 298, no. 5594. P. 793–793. DOI: 10.1126/science.298.5594.793

2. *Yariv E., Ben-Dov G., Dorfman K.D.* Polymerase chain reaction in natural convection systems: A convection-diffusion-reaction model. *Europhysics Letters (EPL)*. 2005. Vol. 71, no. 6. P. 1008–1014. DOI: 10.1209/ep1/i2005-10171-6
3. *Allen J.W., Kenward M., Dorfman K.D.* Coupled flow and reaction during natural convection PCR. *Microfluidics and Nanofluidics*. 2009. Vol. 6. P. 121–130. DOI: 10.1007/s10404-008-0312-6
4. *Shu J.I., Baysal O., Qian S., Qiu X., Wang F.* Performance of convective polymerase chain reaction by doubling time. *International Journal of Heat and Mass Transfer*. 2019. Vol. 133. P. 1230–1239. DOI: 10.1016/j.ijheatmasstransfer.2018.12.179
5. *Chemeris D.A., Garafutdinov R.R., Sakhabutdinova A.R., Maleev G.V., Chemeris A.V.* Convection PCR in different types of convective cells. *Biomics*. 2018. Vol. 10, no. 4. P. 410–443. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2018-52
6. *Li C., Xie Y., Yong H., Zhao X., Ke X., Wu Z.* A Reverse Design Method for Convective PCR Chips Featuring Precise Control of Steady-State Flow Fields. *Chemosensors*. 2025. Vol. 13, no. 1. 6. DOI: 10.3390/chemosensors13010006
7. *Xu D., Jiang X., Zou T., Miao G., Fu Q., Xiang F., Feng L., Ye X., Zhang L., Qiu X.* A microfluidic system for rapid nucleic acid analysis based on real-time convective PCR at point-of-care testing. *Microfluidics and Nanofluidics*. 2022. Vol. 26. 69. DOI: 10.1007/s10404-022-02577-5
8. *Doi M., Edwards S.F.* *The Theory of Polymer Dynamics*. Oxford, Clarendon Press, 1986. 391 p.
9. *Nkodo A.E., Garnier J.M., Tinland B., Ren H., Desruisseaux C., McCormick L.C., Drouin G., Slater G.W.* Diffusion coefficient of DNA molecules during free solution electrophoresis. *Electrophoresis*. 2001. Vol. 22. P. 2424–2432. DOI: 10.1002/1522-2683(200107)22:12<2424::AID-ELPS2424>3.0.CO;2-1
10. *Stellwagen N.C., Magnusdottir S., Gelfi C., Righetti P.G.* Measuring the translational diffusion coefficients of small DNA molecules by capillary electrophoresis. *Biopolymers*. 2001. Vol. 58. P. 390–397. DOI: 10.1002/1097-0282(20010405)58:4<390::AID-BIP1015>3.0.CO;2-K
11. *Sorlie S.S., Pecora R.* A dynamic light scattering study of four DNA restriction fragments. *Macromolecules*. 1990. Vol. 23. P. 487–497. DOI: 10.1021/ma00204a022
12. *Kratky O., Porod G.* Röntgenuntersuchung gelöster Fadenmoleküle. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*. 1949. Vol. 68. P. 1106–1122. DOI: 10.1002/recl.19490681203
13. *Grosberg A.Y., Khokhlov A.R.* *Statisticheskaya fizika makromolekul*. Moscow: Nauka, 1989. 341 p.
14. *Hagerman P.J.* Investigation of the flexibility of DNA using transient electric birefringence. *Biopolymers*. 1981. Vol. 20. P. 1503–1535. DOI: 10.1002/bip.1981.360200710
15. *Arrighi F.E., Mandel M., Bergendahl J., Hsu T.C.* Buoyant densities of DNA of mammals. *Biochemical Genetics*. 1970. Vol. 4, no. 3. P. 367–376. DOI: 10.1007/BF00485753
16. *Buongiorno J.* Convective Transport in Nanofluids. *Journal of Heat Transfer*. 2006. Vol. 128. P. 240–250. DOI: 10.1115/1.2150834
17. *Kamenik B., Vovk N., Elcioglu E.B., Sezgin F., Ozyurt E., Karadeniz Z.H., Turgut A., Ravnik J.* Euler–Euler Numerical Model for Transport Phenomena Modeling in a Natural Circulation Loop Operated by Nanofluids. *International Journal of Thermophysics*. 2025. Vol. 46. 40. DOI: 10.1007/s10765-024-03497-y
18. *Smorodin B.L., Cherepanov I.N.* Stationary and oscillatory convection in bidisperse colloidal suspension. *Computational Continuum Mechanics*. 2023. Vol. 16, no. 2. P. 186–193. DOI: 10.7242/1999-6691/2023.16.2.16
19. *Lyubimova T.P., Zubova N.A.* Onset and nonlinear regimes of convection of ternary mixture in a rectangular porous cavity taking into account Soret effect. *Computational Continuum Mechanics*. 2019. Vol. 12, no. 3. P. 249–262. DOI: 10.7242/1999-6691/2019.12.3.21
20. *Glukhov A.F., Demin V.A., Popov E.A.* Thermal magnetic nanosuspension convection in narrow channels. *Fluid Dynamics*. 2013. Vol. 48. P. 36–45. DOI: 10.1134/S0015462813010055
21. *Chung J., Hulbert G.M.* A Time Integration Algorithm for Structural Dynamics With Improved Numerical Dissipation: The Generalized- $\alpha$  Method. *Journal of Applied Mechanics*. 1993. Vol. 60. P. 371–375. DOI: 10.1115/1.2900803
22. *Jansen K.E., Whiting C.H., Hulbert G.M.* A generalized- $\alpha$  method for integrating the filtered Navier–Stokes equations with a stabilized finite element method. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*. 2000. Vol. 190. P. 305–319. DOI: 10.1016/S0045-7825(00)00203-6
23. *Zakharov A.P., Bratsun D.A.* Adaptive algorithm for fields storage in calculations of dynamics of continuous media with history or time delayed feedback. *Computational Continuum Mechanics*. 2013. Vol. 6, no. 2. P. 198–206. DOI: 10.7242/1999-6691/2013.6.2.23