Jeudi 9 Septembre 2004- 29ème congrès SB

The chemistry in a flow cell

LAGREE P.-Y.,
LMM/ UPMC-CNRS

IVAN-FERNOLENDT A.
LMM/ Univ. West Timishoara

Qu’est qu’une chambre à flux?

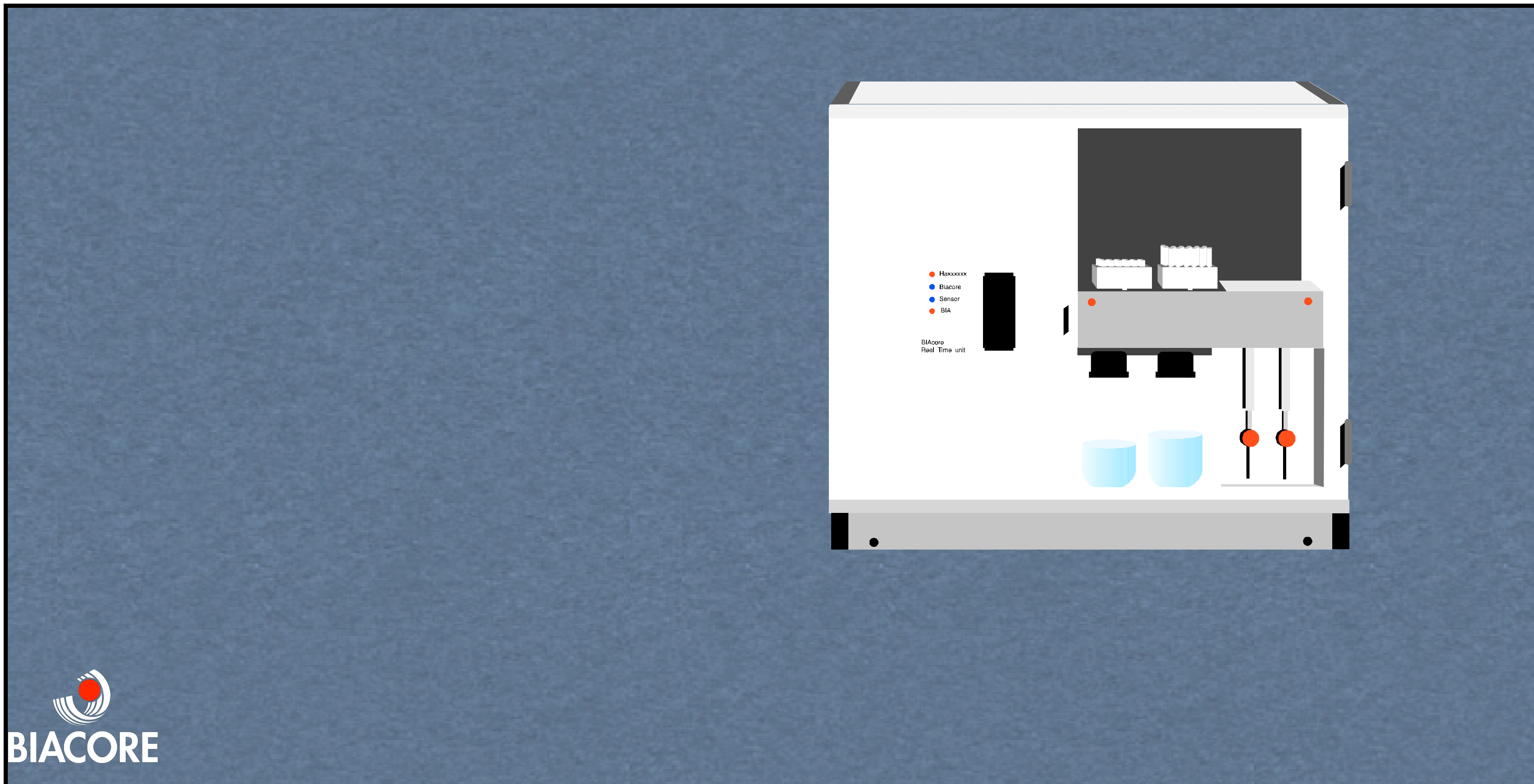
- un appareil dans lequel se produit un écoulement laminaire de type Poiseuille, par exemple une cuve de Hele Shaw (microfluidique)
- en plus l’écoulement réagit chimiquement: réaction d’adhésion/désadhésion à la paroi

Utilité?

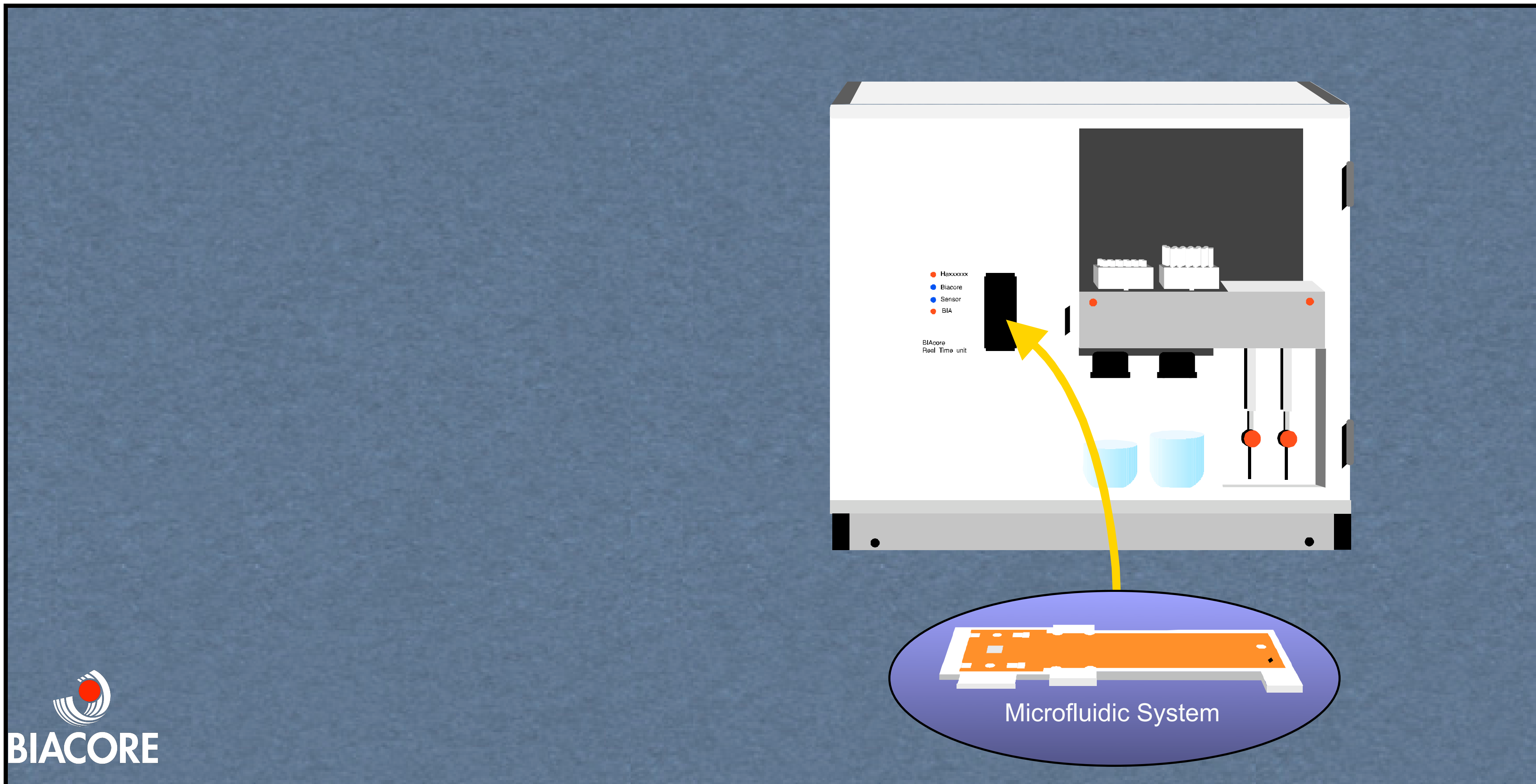
- mesure de taux cinétiques de réactions chimiques pour applications en biologie
- Les constituants ADN/ADN, ADN/ARN, ADN/protéines, polymérisations, capture de ligands...

$$c + d \underset{k_{off}}{\overset{k_{on}}{\rightleftharpoons}} B$$

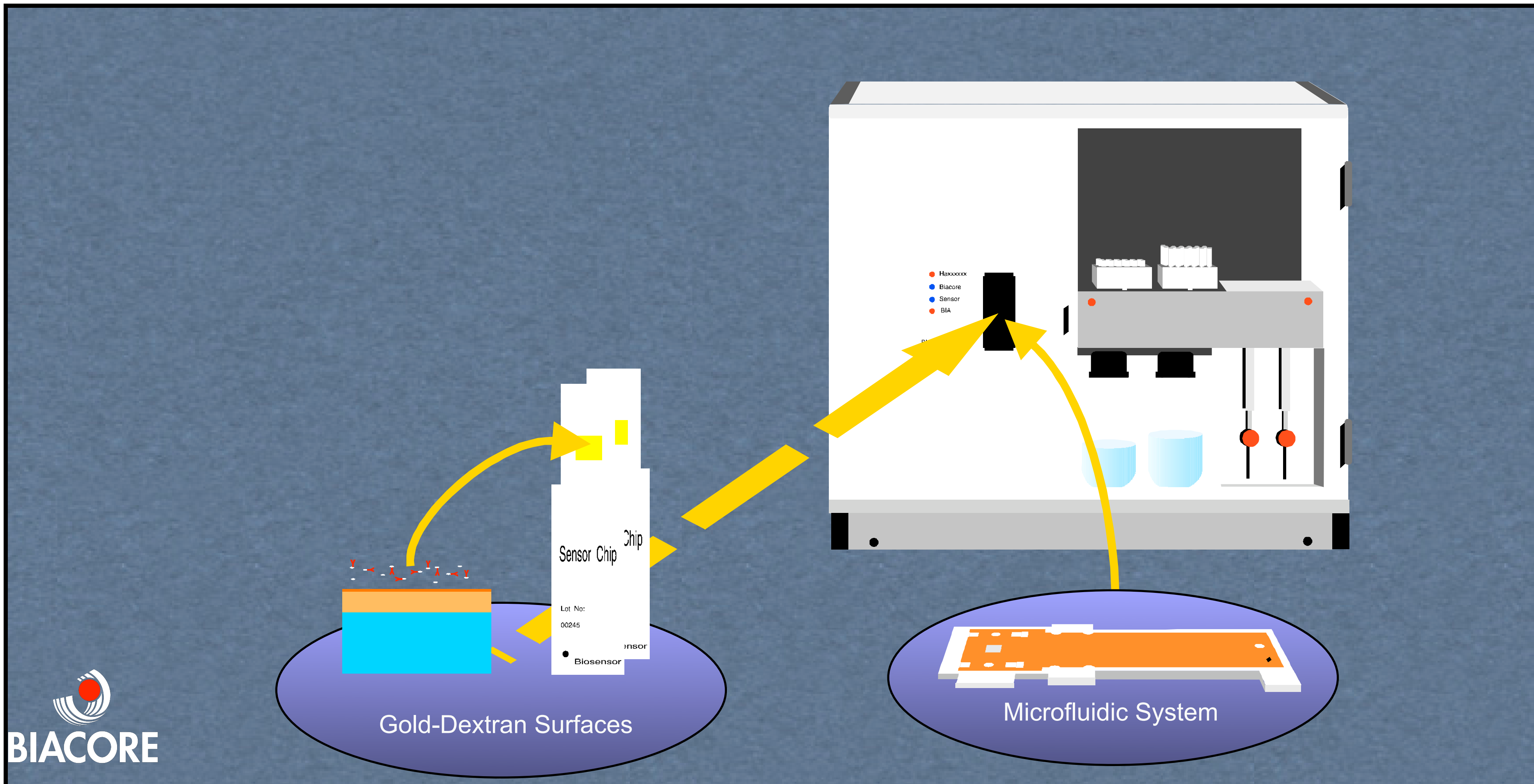
l’engin


Haxxxxxx
Biacore
Sensor
BIA
BIAcore
Real Time unit
BIACORE

l’engin

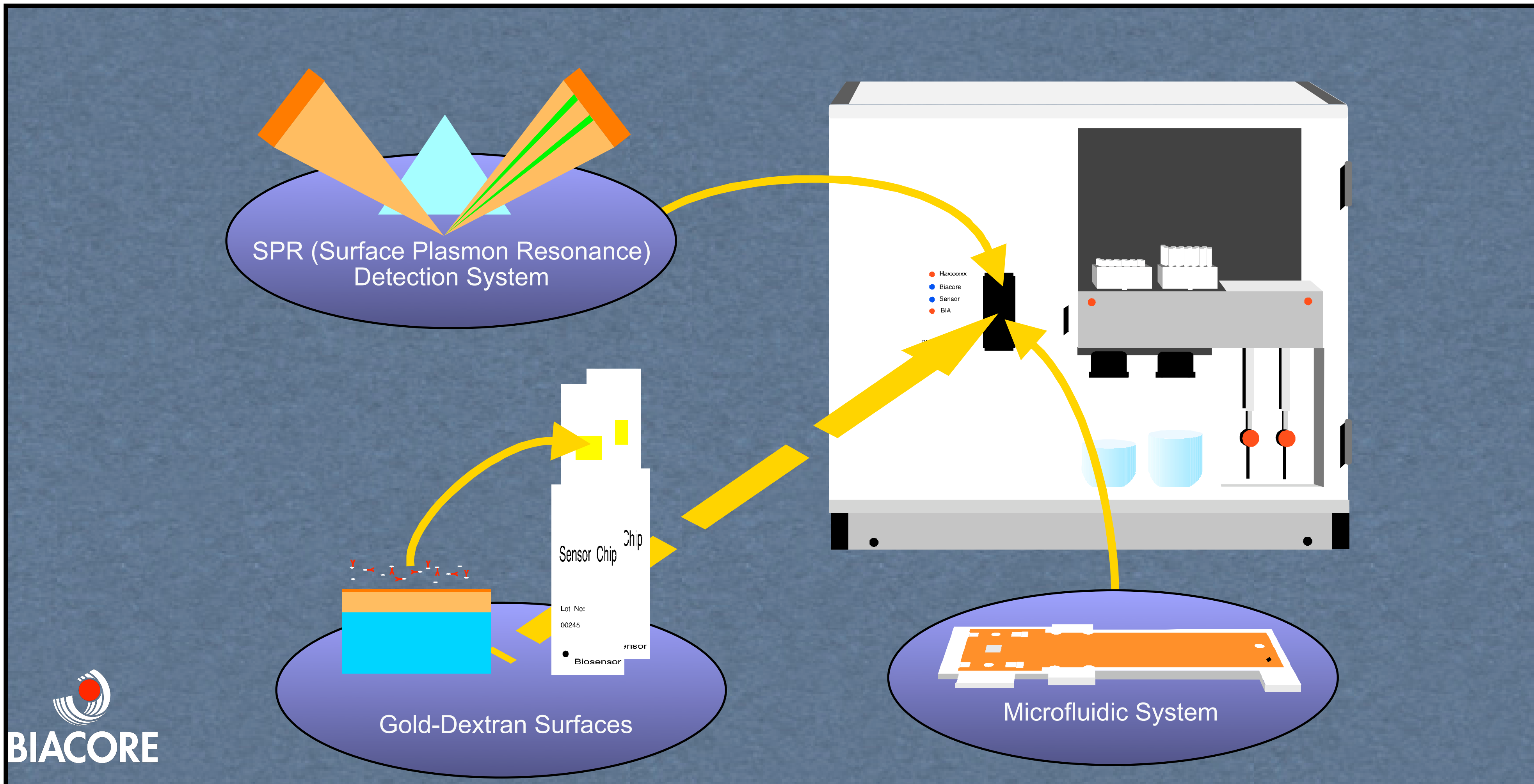

Haxxxxxx
Biacore
Sensor
BIA
BIAcore
Real Time unit
Microfluidic System
BIACORE

l'engin



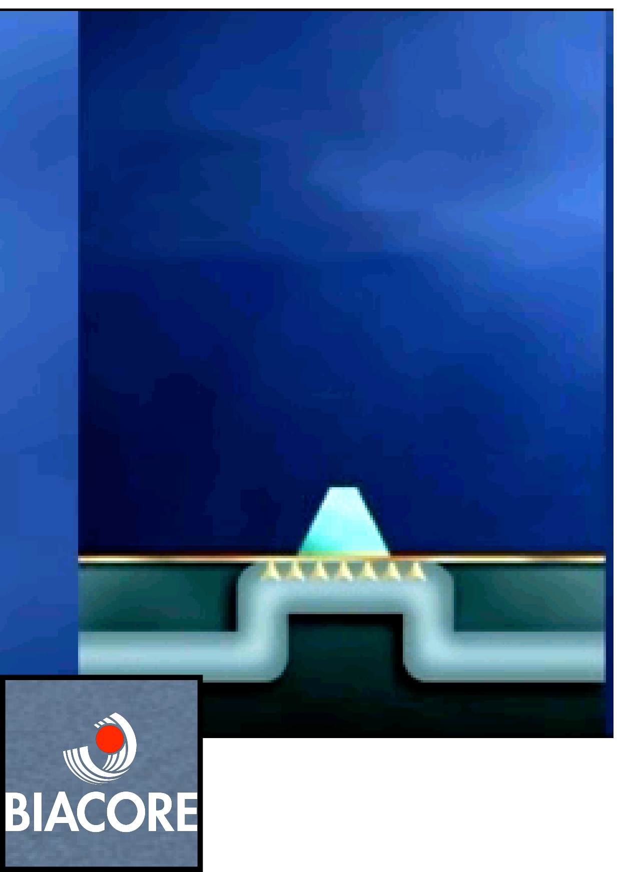
Sensor Chip
Lot No:
00245
Biosensor
Gold-Dextran Surfaces
Microfluidic System
BIACORE

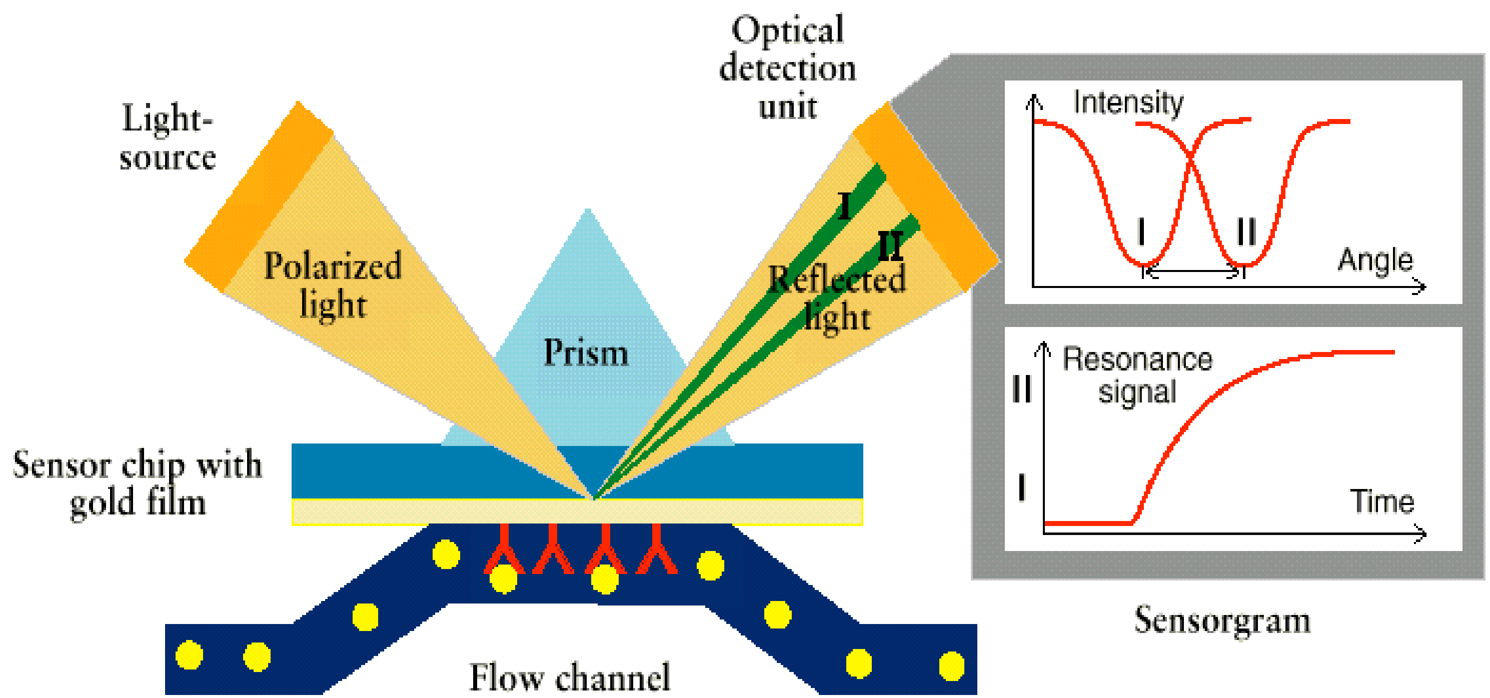
l'engin



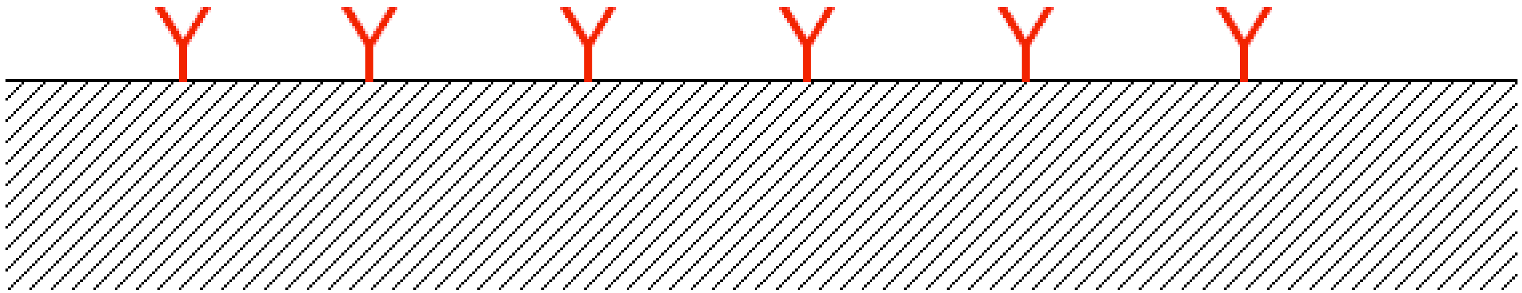
SPR (Surface Plasmon Resonance)
Detection System
Sensor Chip
Lot No:
00245
Biosensor
Gold-Dextran Surfaces
Microfluidic System
BIACORE

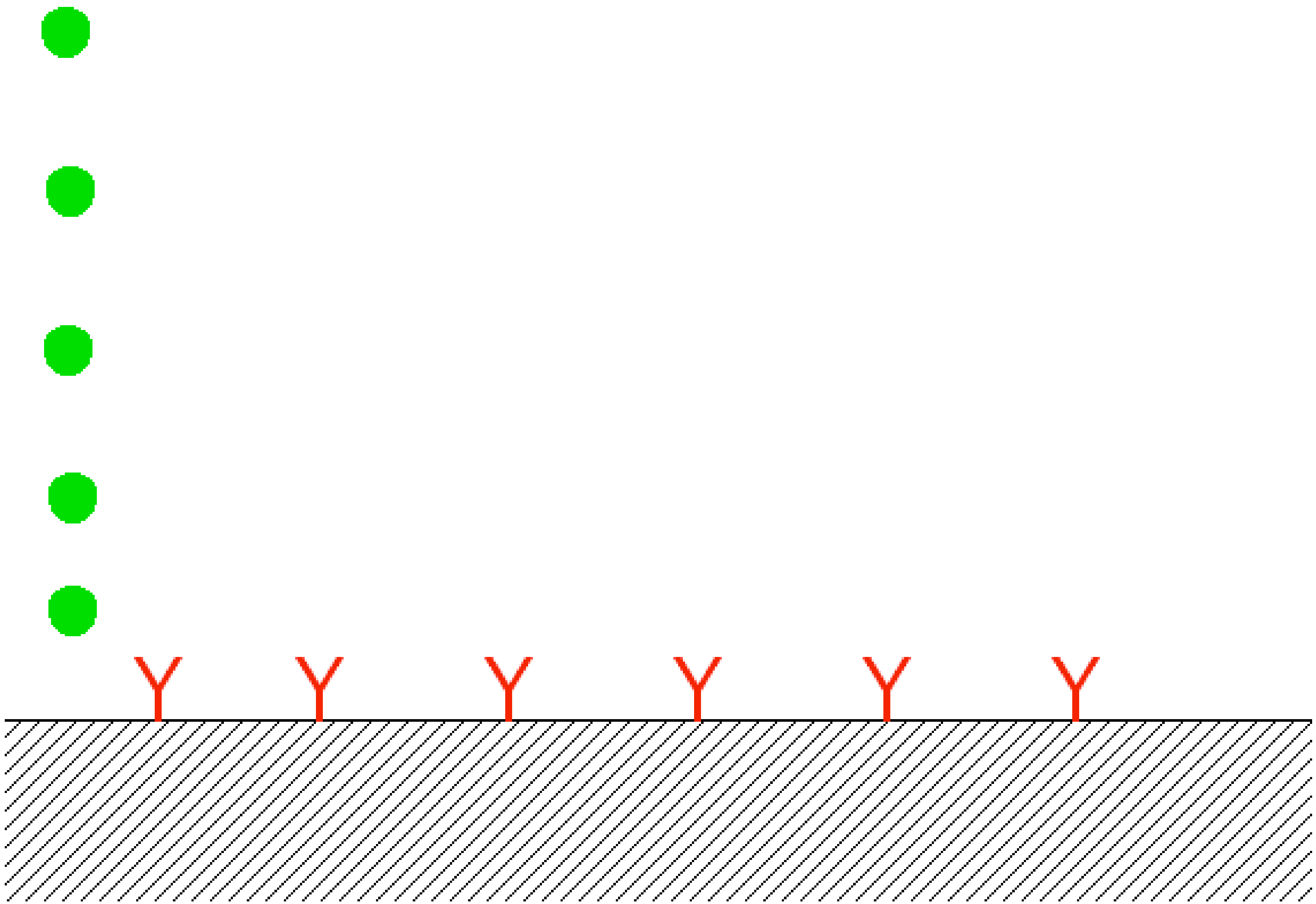
principe

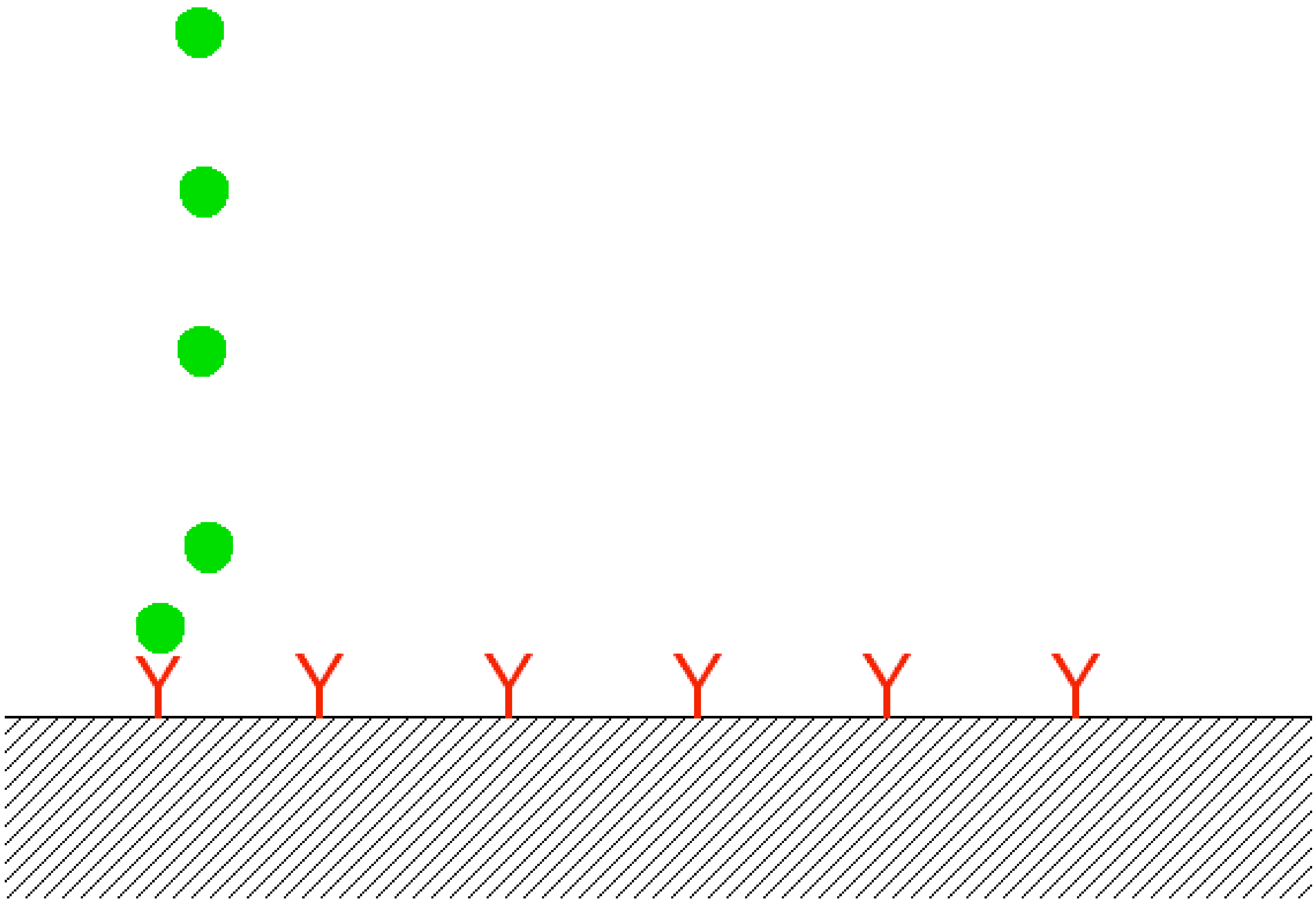

BIACORE

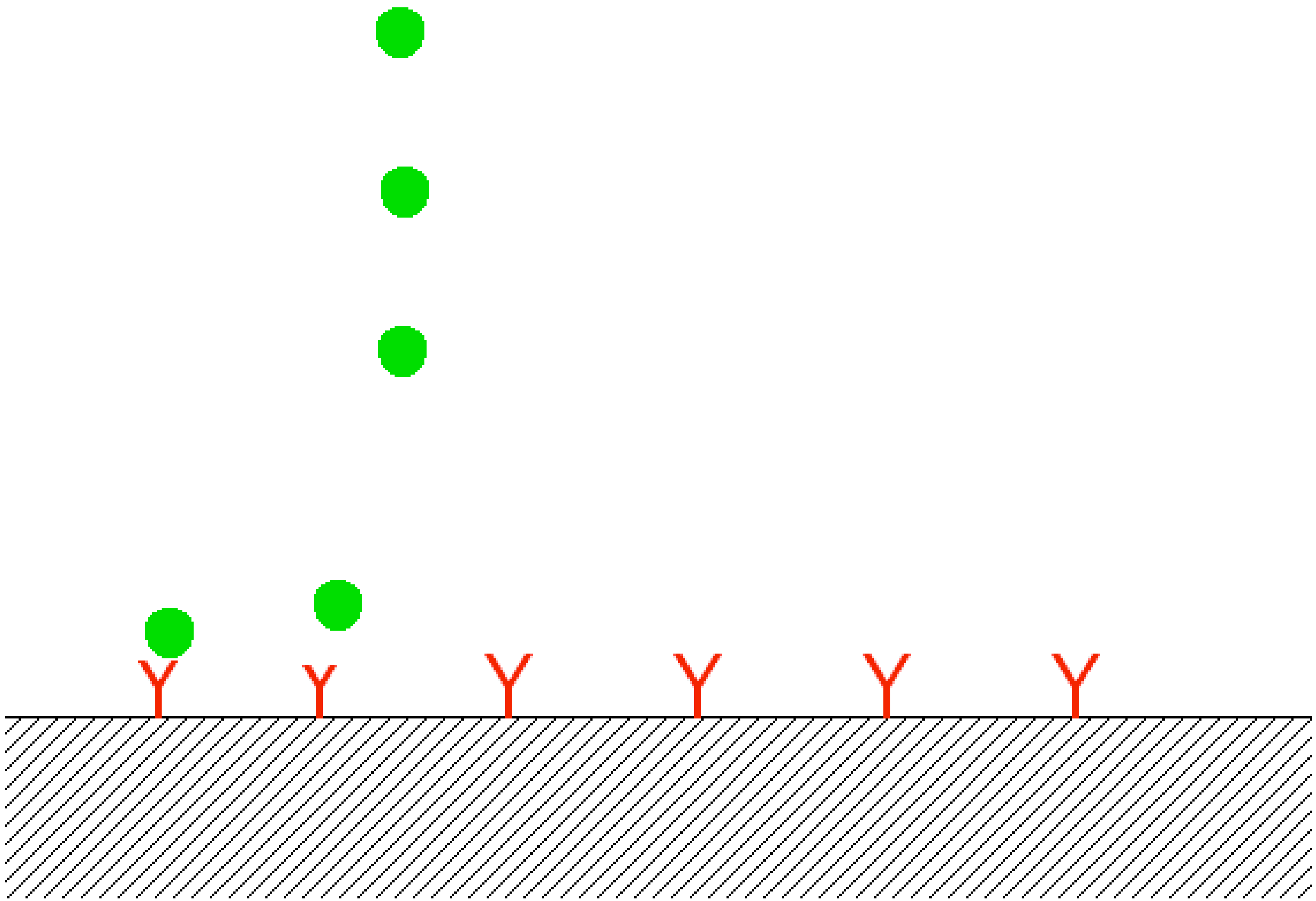

Light-
source
Polarized
light
Prism
Optical
detection
unit
I
II
Reflected
light
Sensor chip with
gold film
Flow channel
Intensity
I
II
Angle
Resonance
signal
II
I
Time
Sensorgram

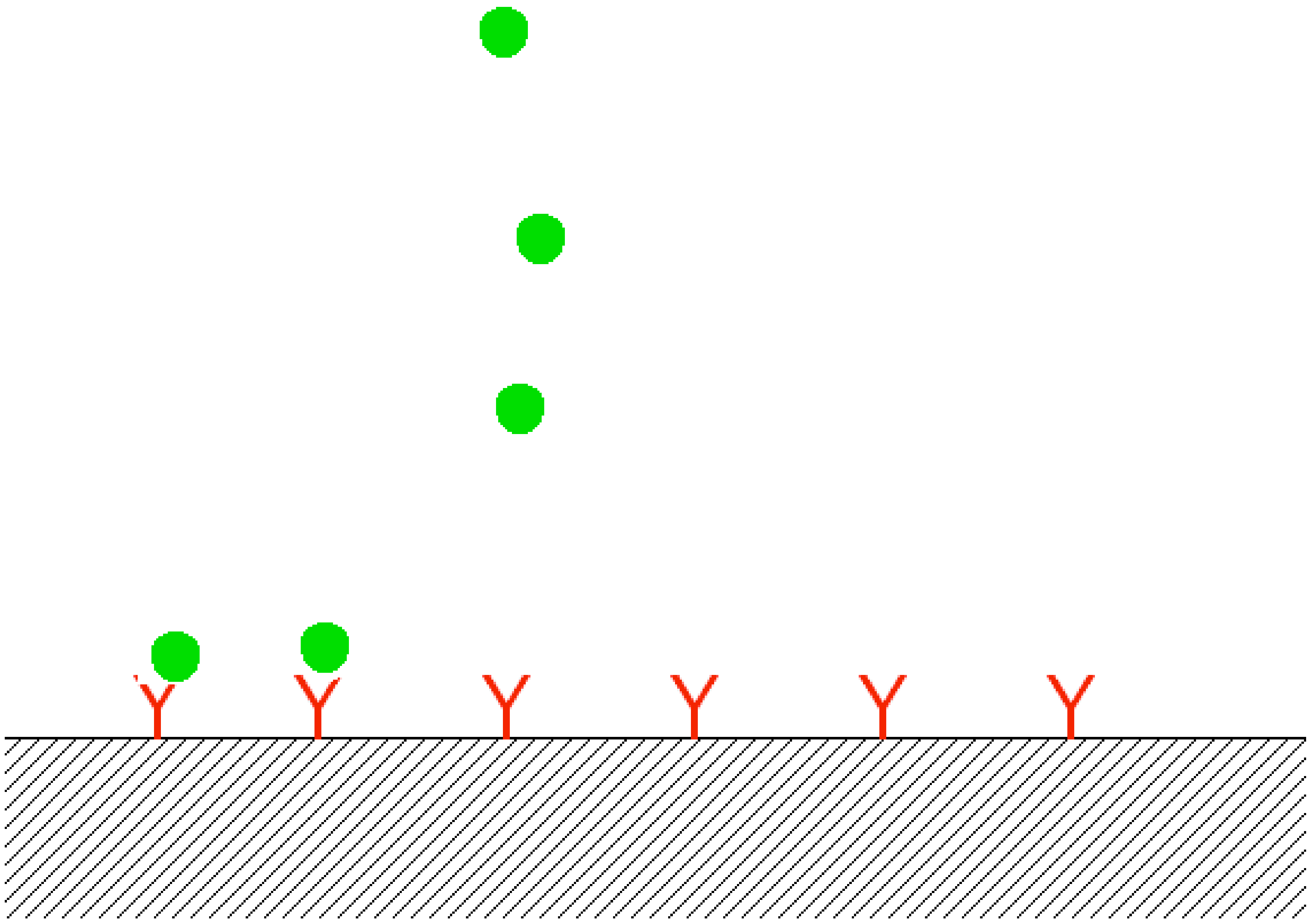
réaction pariétale

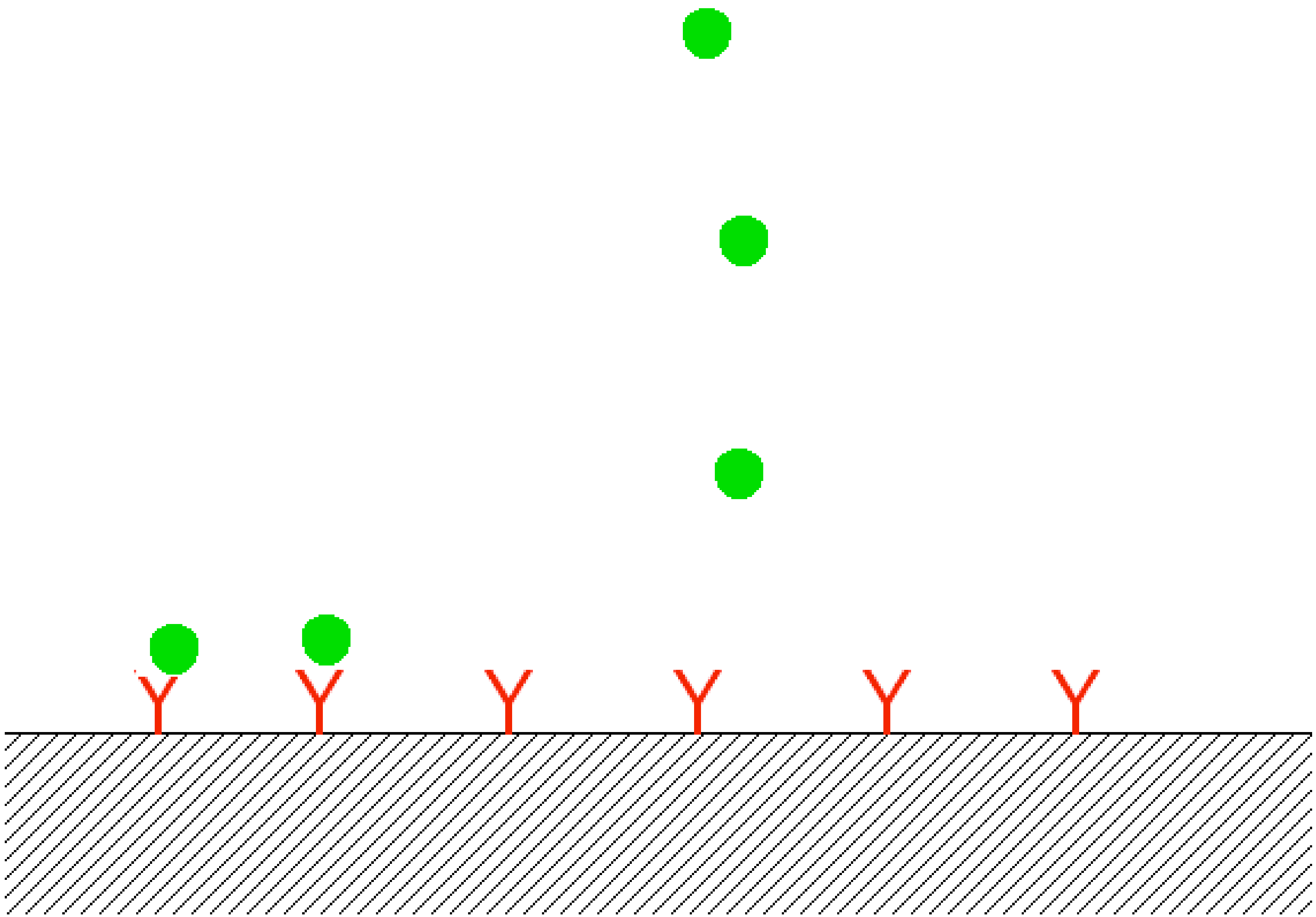


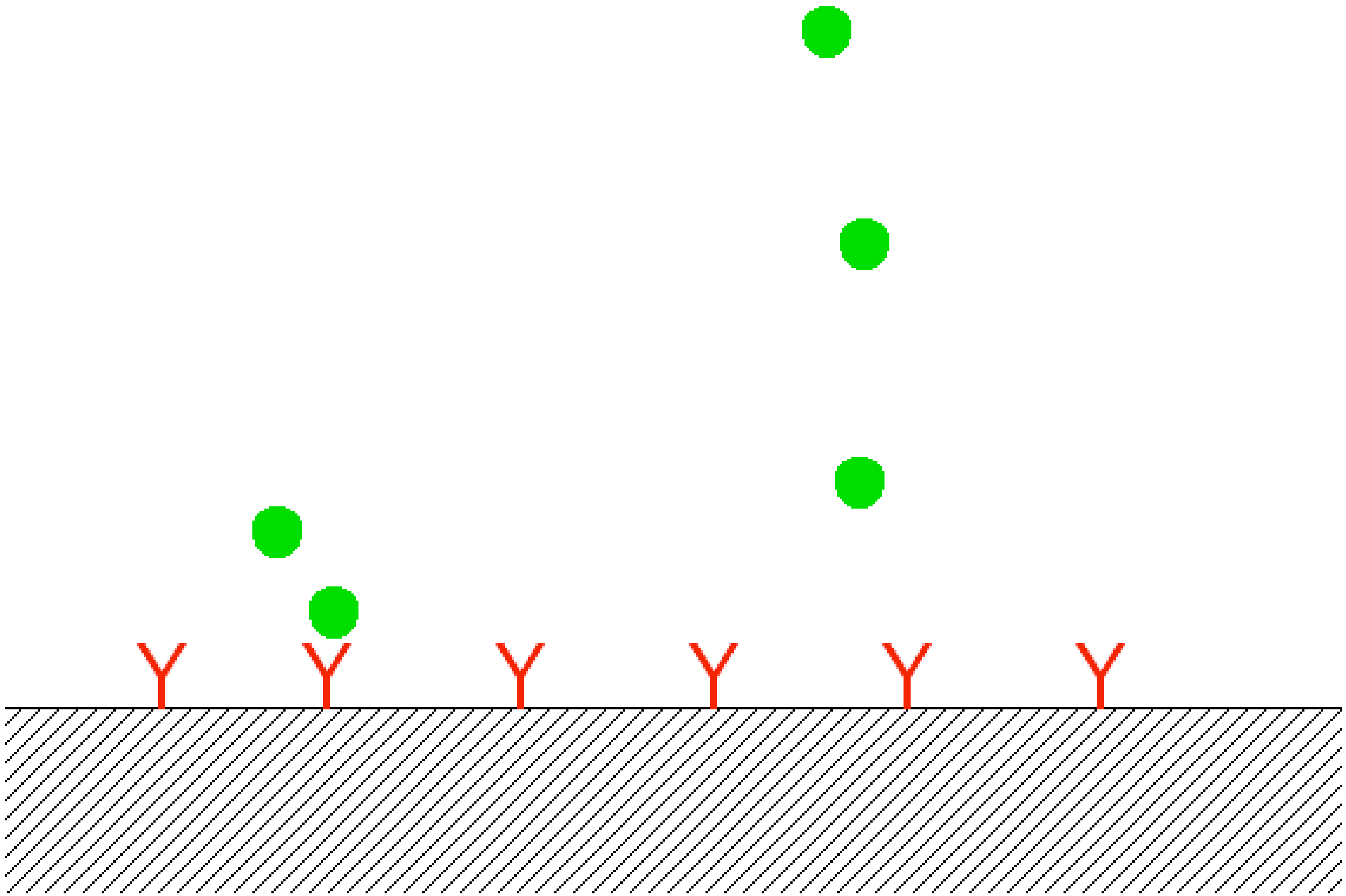


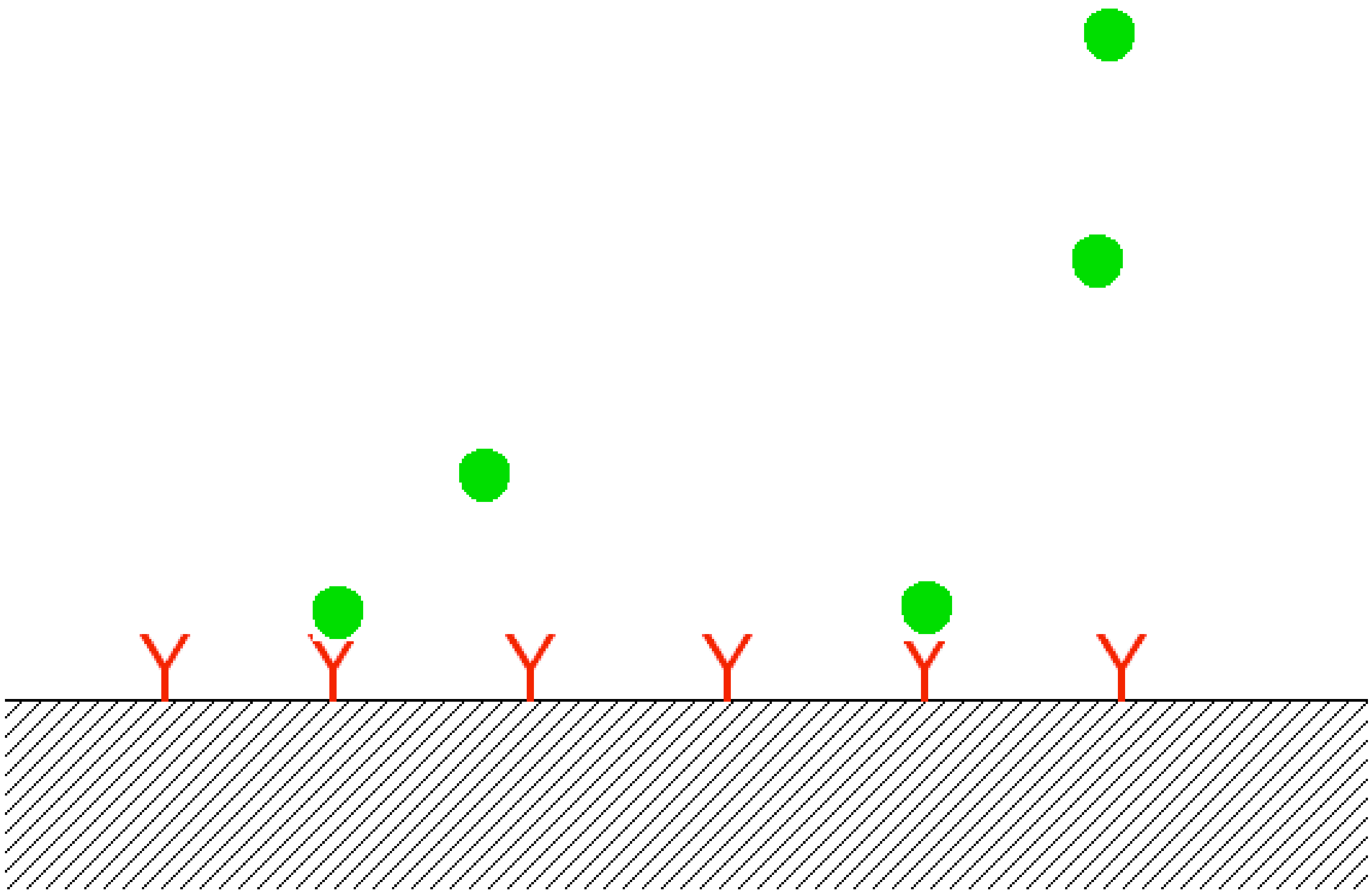


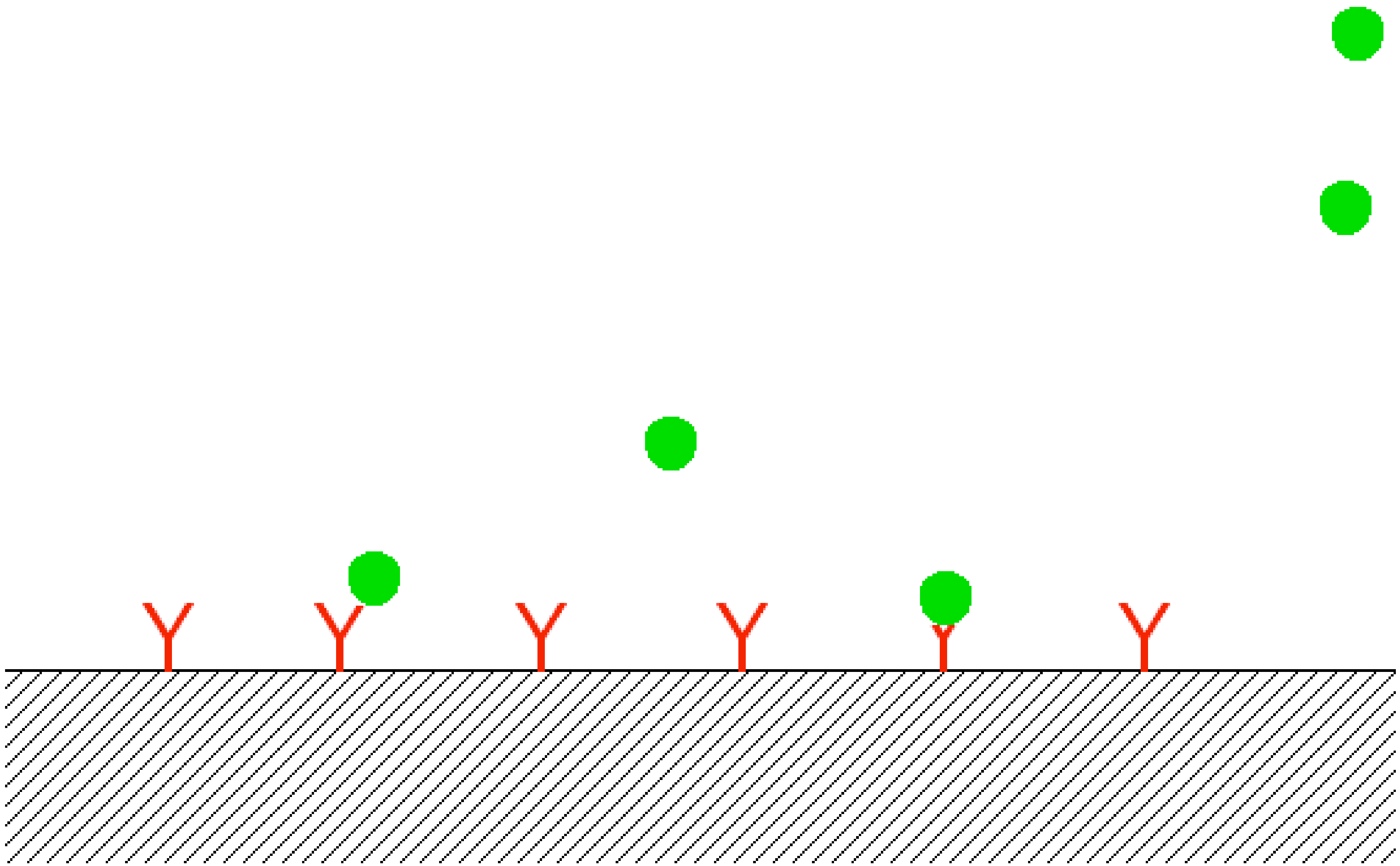


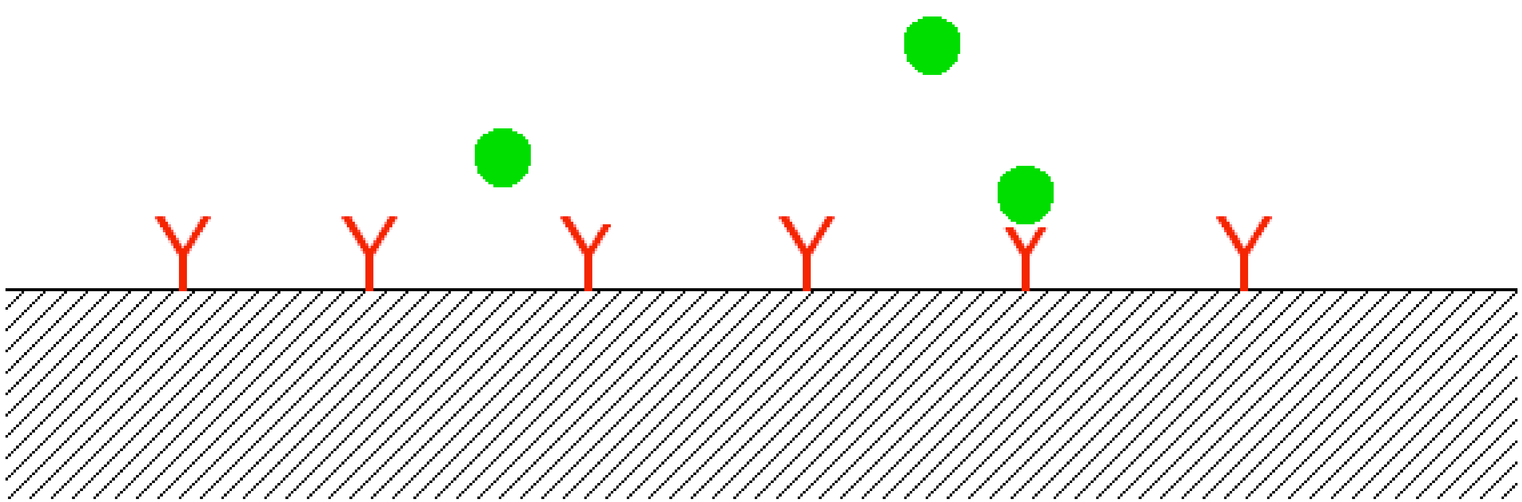


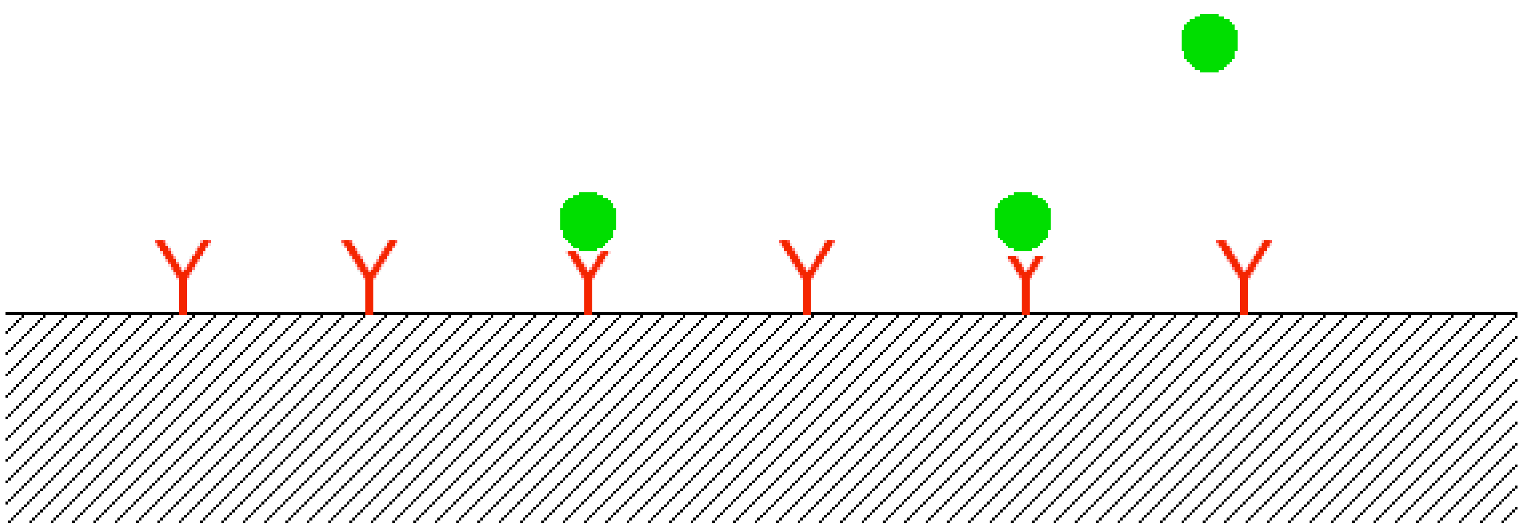


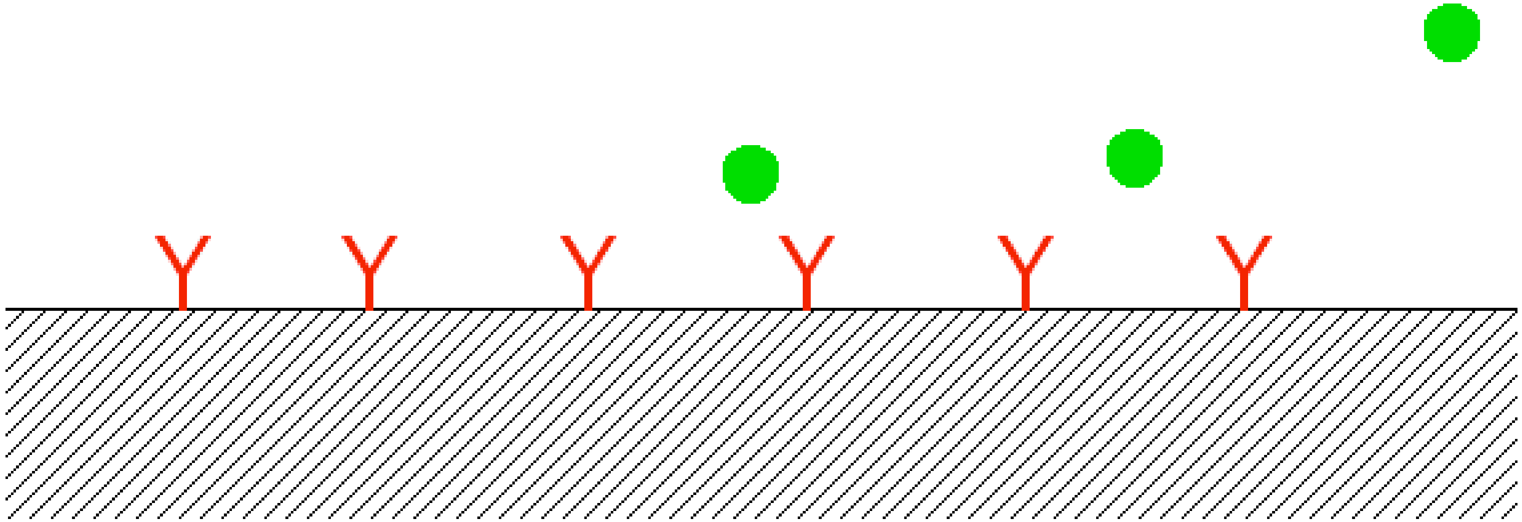


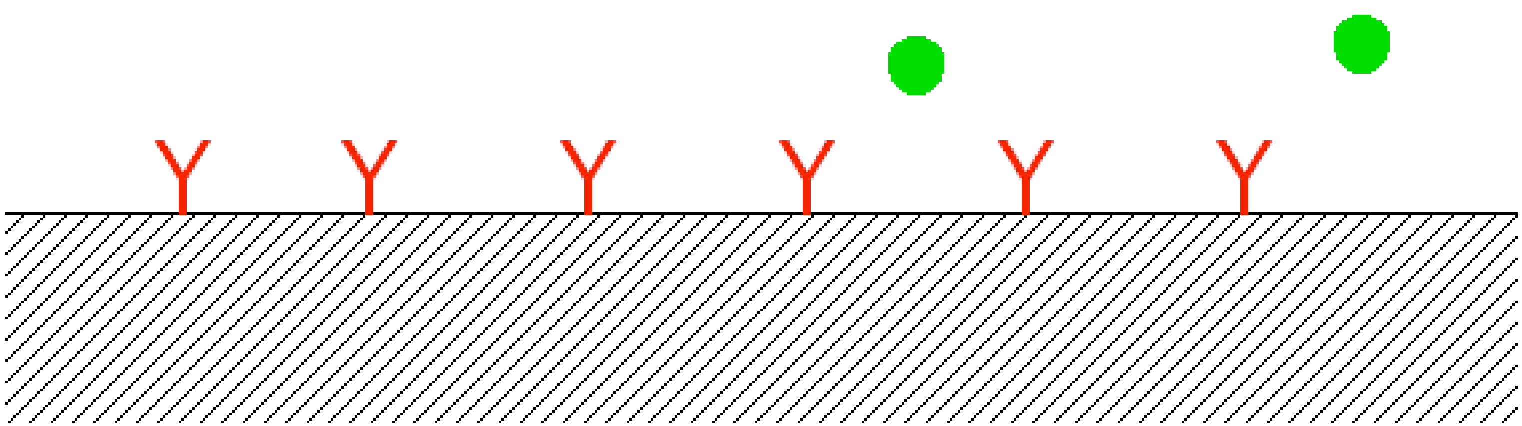


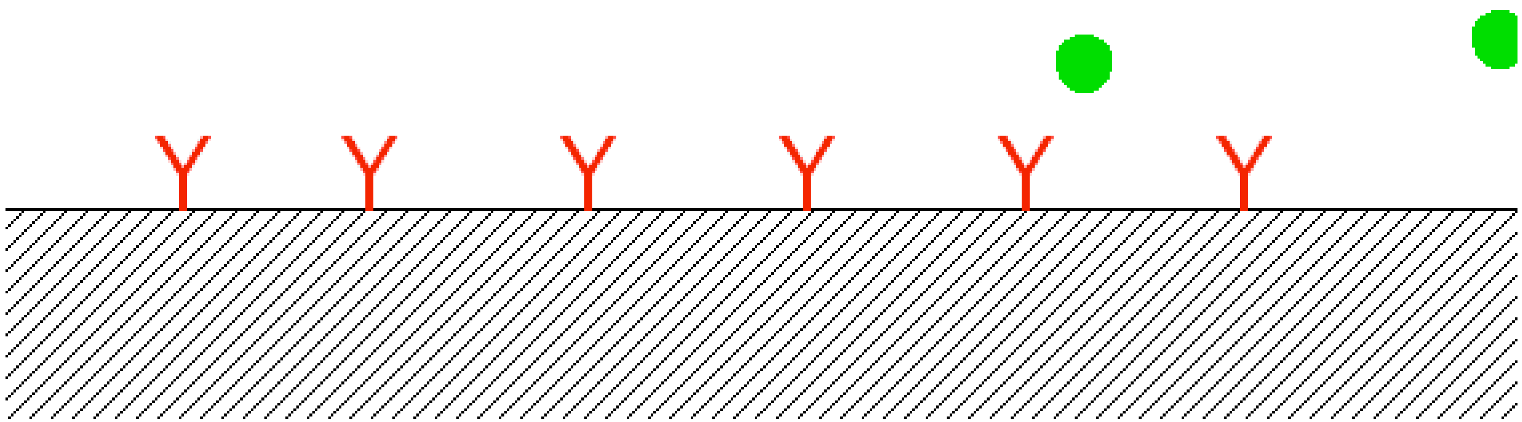


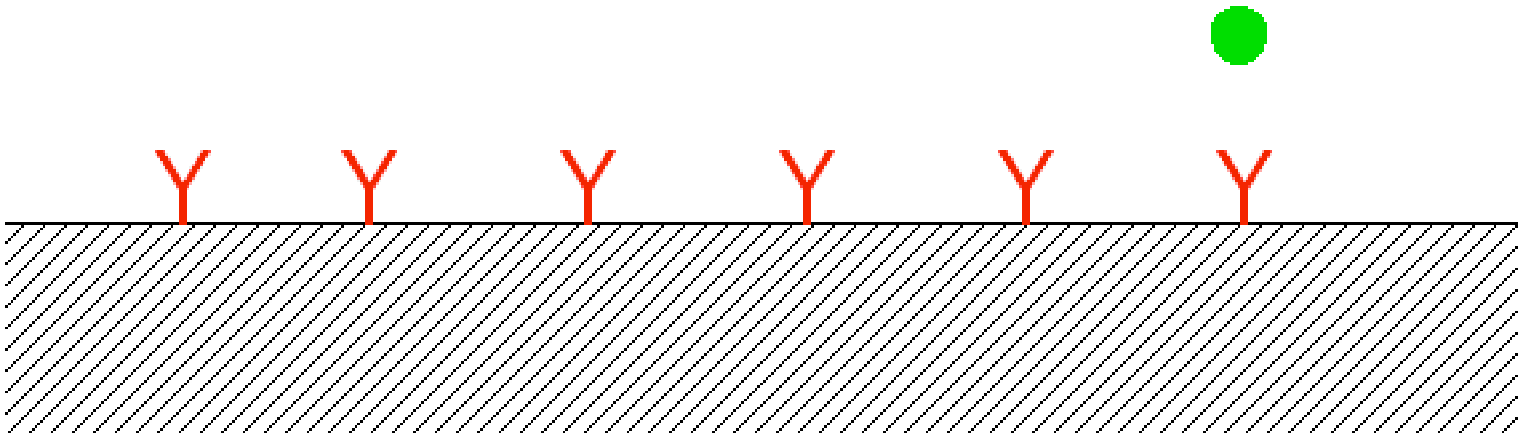


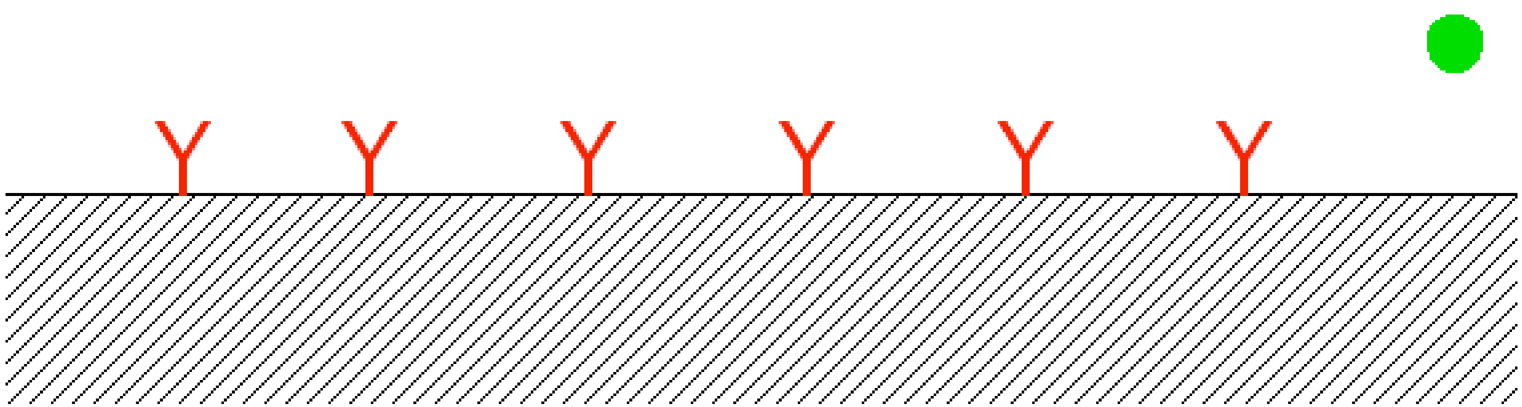


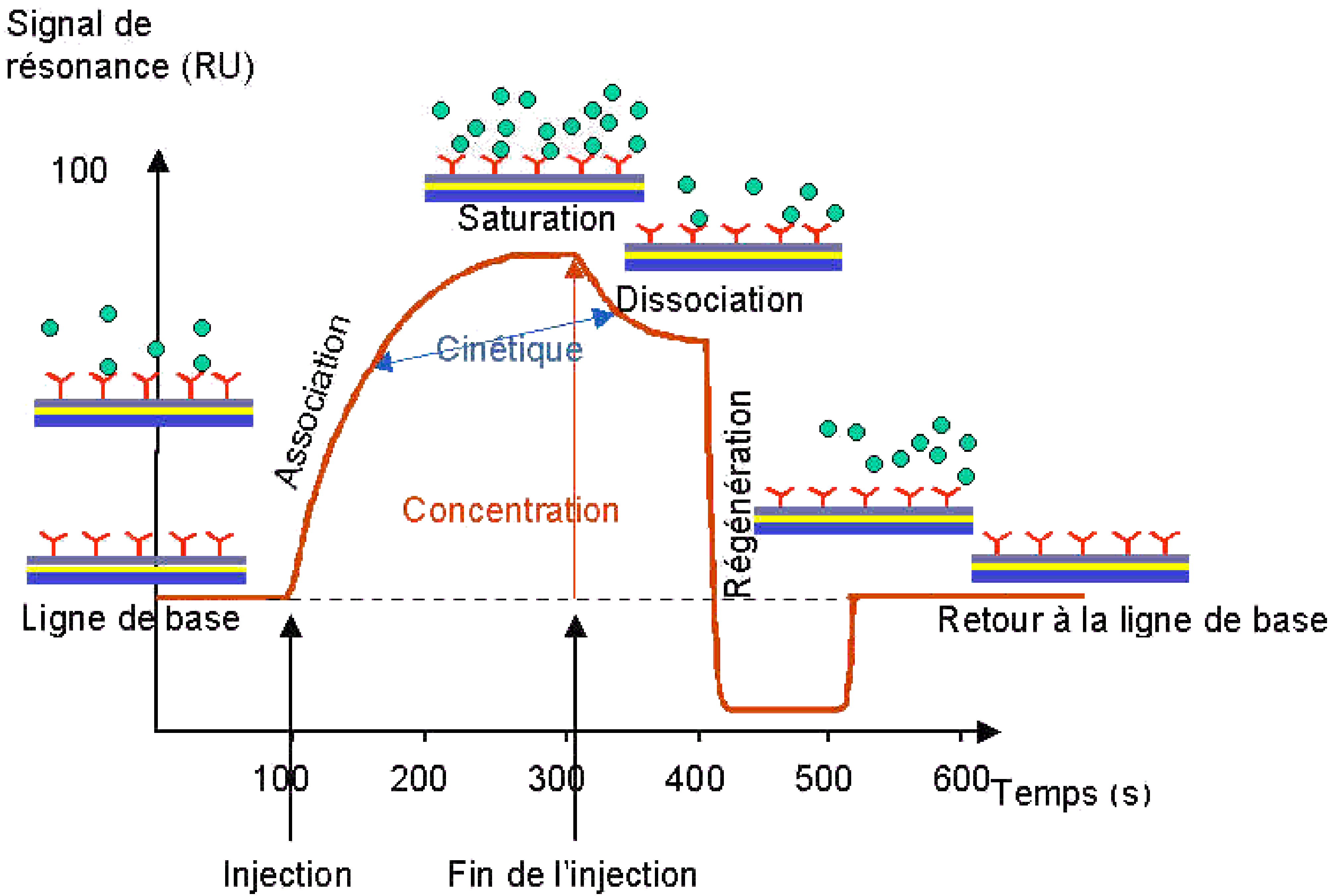






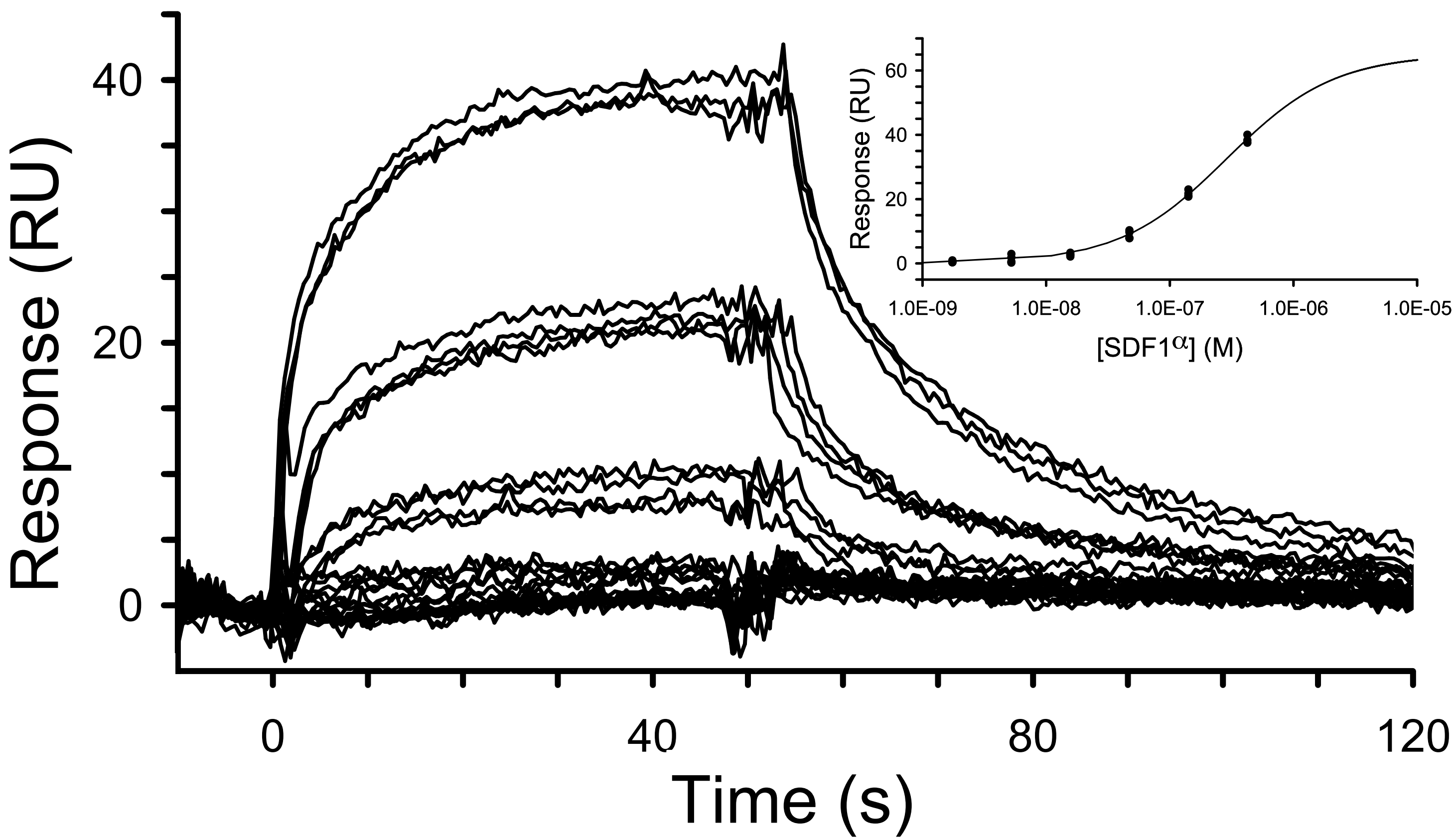






http://www.ifr56.univ-montp2.fr/biacore.htm

exemples de mesures



La théorie simplifiée classique solution exacte à la main

- l'écoulement est lent, les concentrations sont quasi constantes en x

- C réagit à la paroi avec D pour donner B selon une réaction du premier ordre:

$$\text{c} + \text{d} \underset{k_{off}}{\overset{k_{on}}{\rightleftharpoons}} B$$

La simplification maximale de notre modèle (qui est le "Rapid Model" de Myska)

$$\frac{dB(t)}{dt} = k_{on} C (R_T - B(t)) - k_{off} B(t), \qquad B(0) = 0$$

La théorie simplifiée classique solution exacte à la main

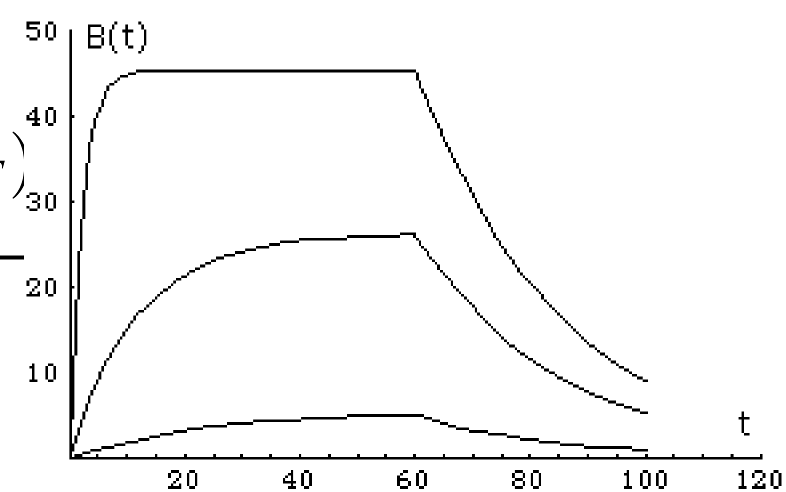
- l'écoulement est lent, les concentrations sont quasi constantes en x

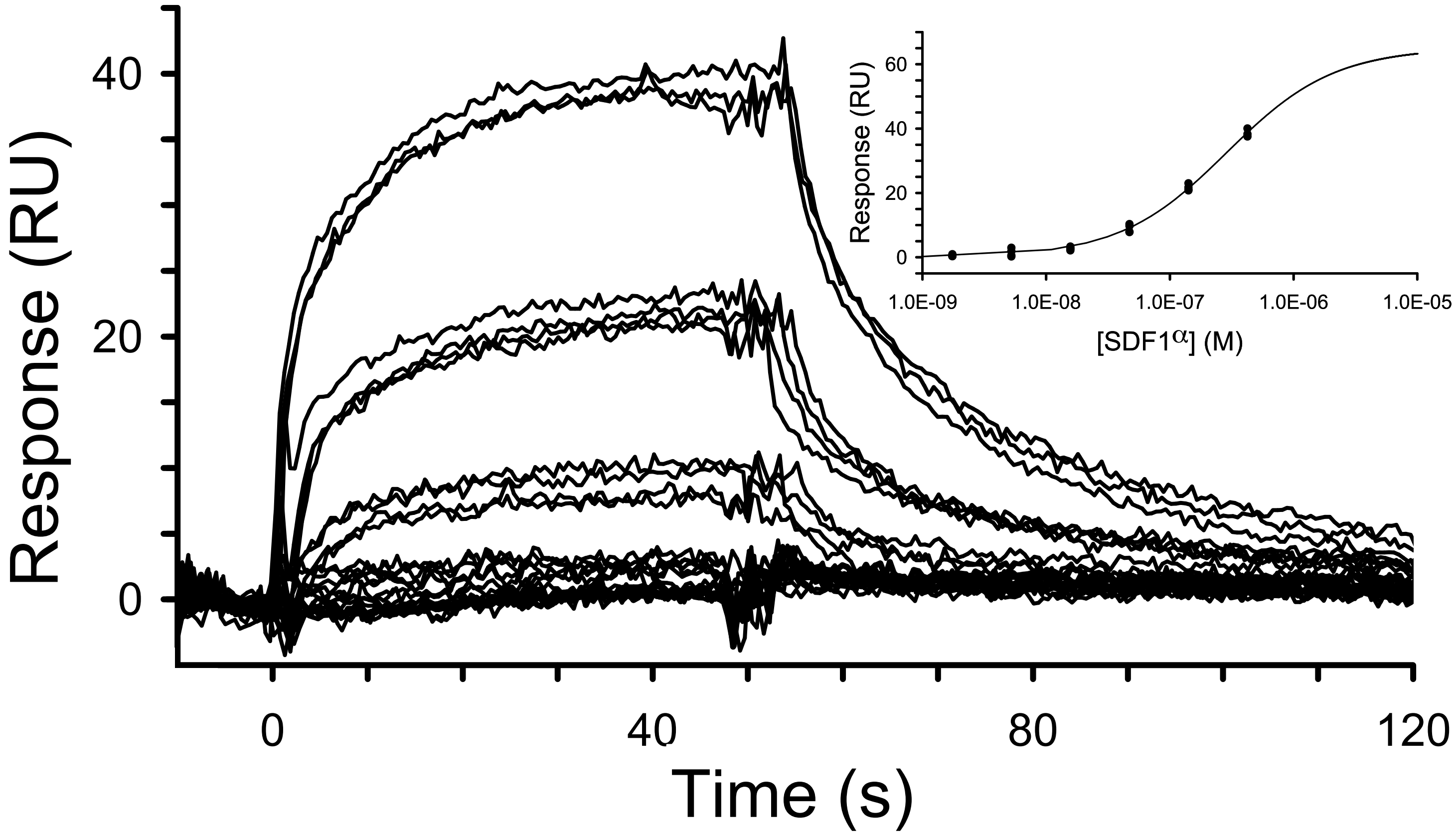
- C réagit à la paroi avec D pour donner B selon une réaction du premier ordre:

$$\mathrm{c} + \mathrm{d} \underset{k_{off}}{\overset{k_{on}}{\rightleftharpoons}} B$$

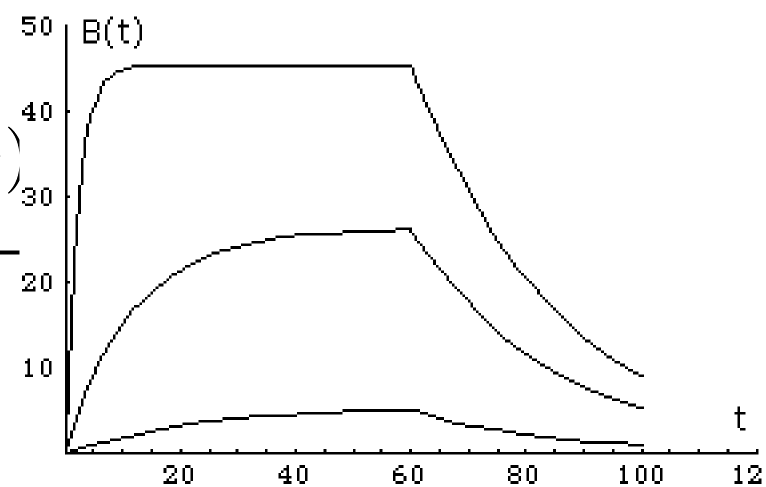
La simplification maximale de notre modèle (qui est le "Rapid Model" de Myska)

$$B(t) = R_T \frac{1 - e^{-(1+k_{off}/(k_{on}C_T))(t k_{on} C_T)}}{1 + k_{off}/(k_{on}C_T)}$$





$$B(t) = R_T \frac{1 - e^{-(1+k_{off}/(k_{on}C_T))(t k_{on} C_T)}}{1 + k_{off}/(k_{on}C_T)}$$



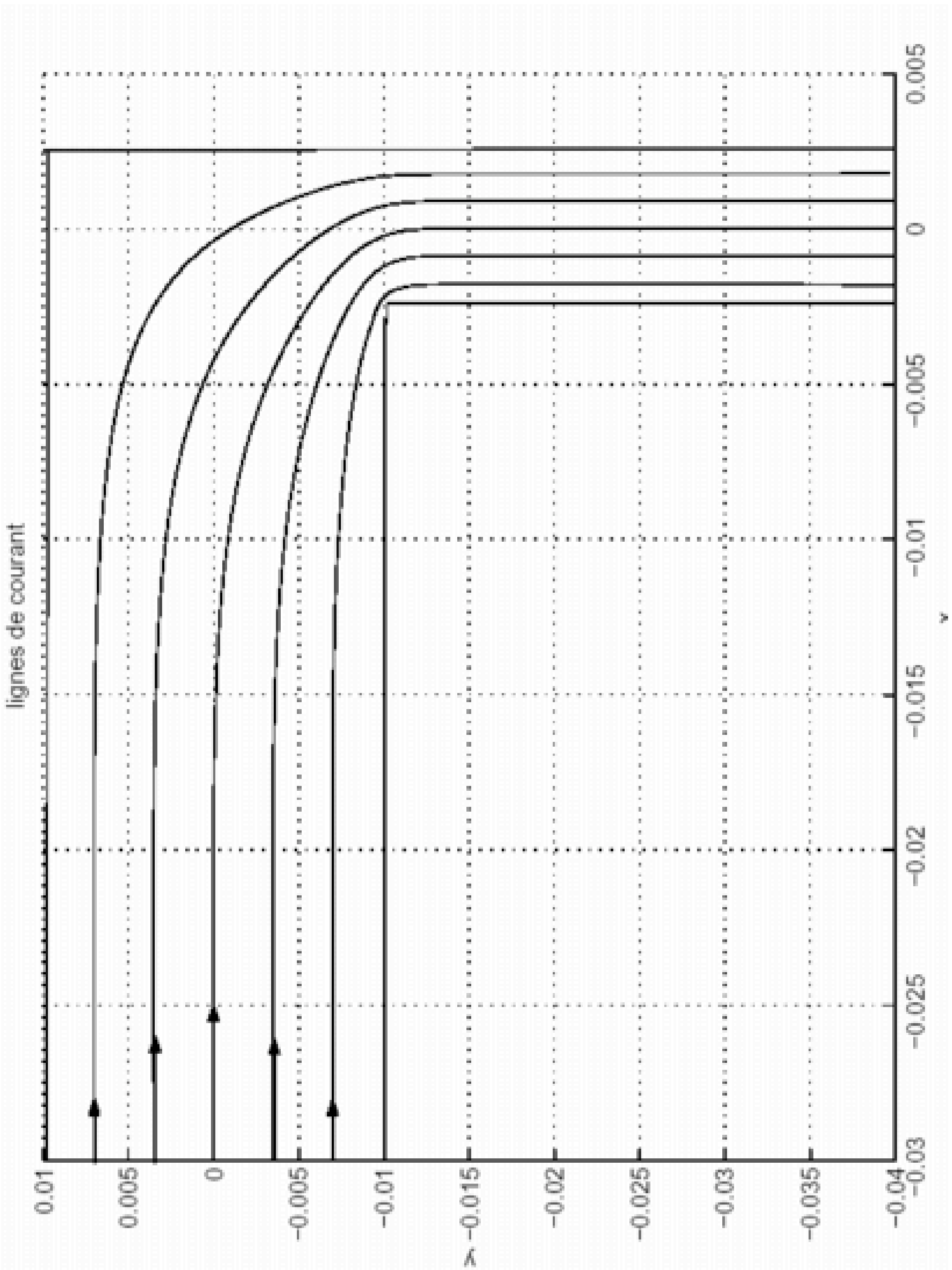
influence de la vitesse de l’écoulement (du cisaillement pariétal) sur la réponse temporelle?

Etudes précédentes

- design “sans écoulement”
- méthode simplifiée (méthode intégrale)
  Myszka DG, He X, Dembo M, Morton TA, Goldstein B (1998)
- résolution complète (éléments finis) de l’équation de diffusion
  Myszka DG, He X, Dembo M, Morton TA, Goldstein B (1998)
- solution asymptotique lorsque la diffusion reste confinée près de la paroi
  Edwards D.A. (1999)

buts:

- vérification de l’écoulement de Poiseuille
- méthode asymptotique plus riche que celle d’Edwards, plus simple que la solution complète
- comparaison avec la solution d’Edwards et une solution “complète”
- mise au point sur la méthode intégrale

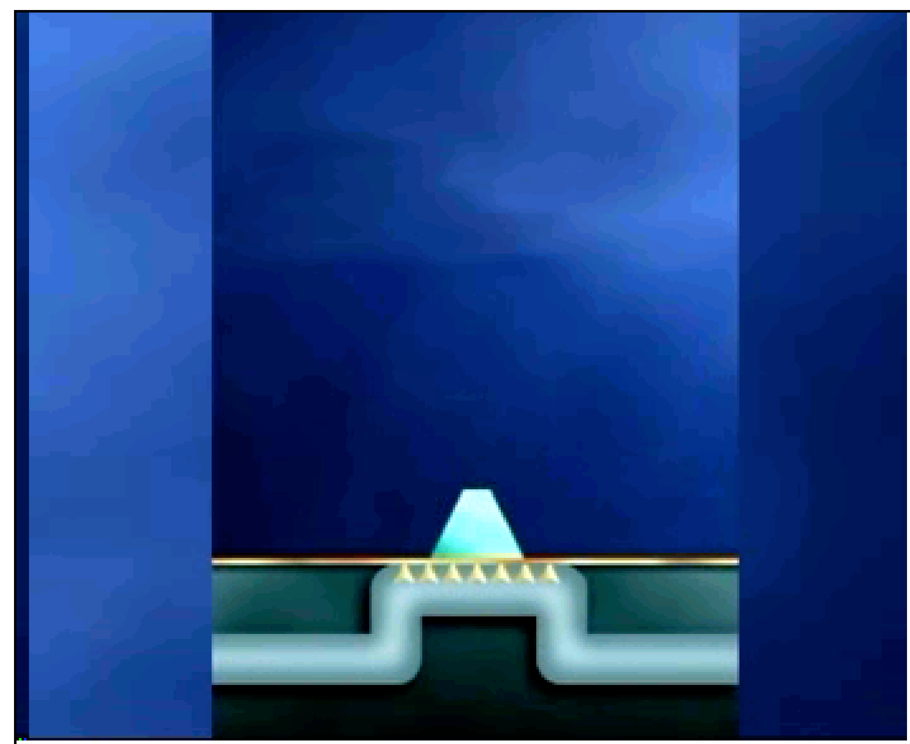


h=0,05mm, (profondeur 0.5mm),
longueur du canal réactif L=1.9mm
largeur du premier canal 0.18mm, largeur du canal vertical 0.2mm,
longueur du canal vertical: inconnue!!!
Débit de 5 à 100 micro l /min

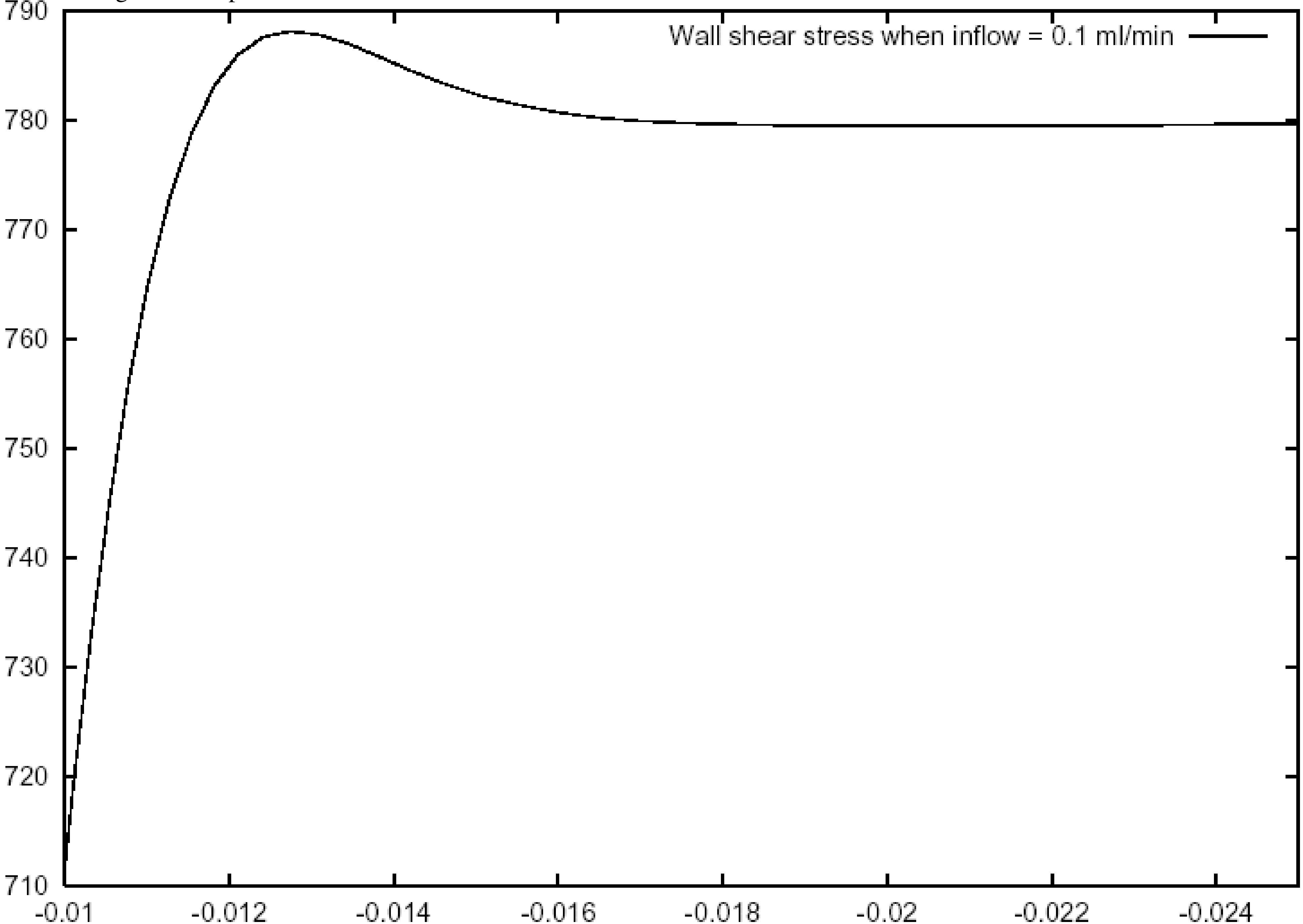
Nombre de Reynolds construit sur l'épaisseur: 0.5 à 15.

Par résolution des équations de Navier Stokes on constate la faible influence du virage et le retour rapide à l'écoulement de Poiseuille:Re=1.1;

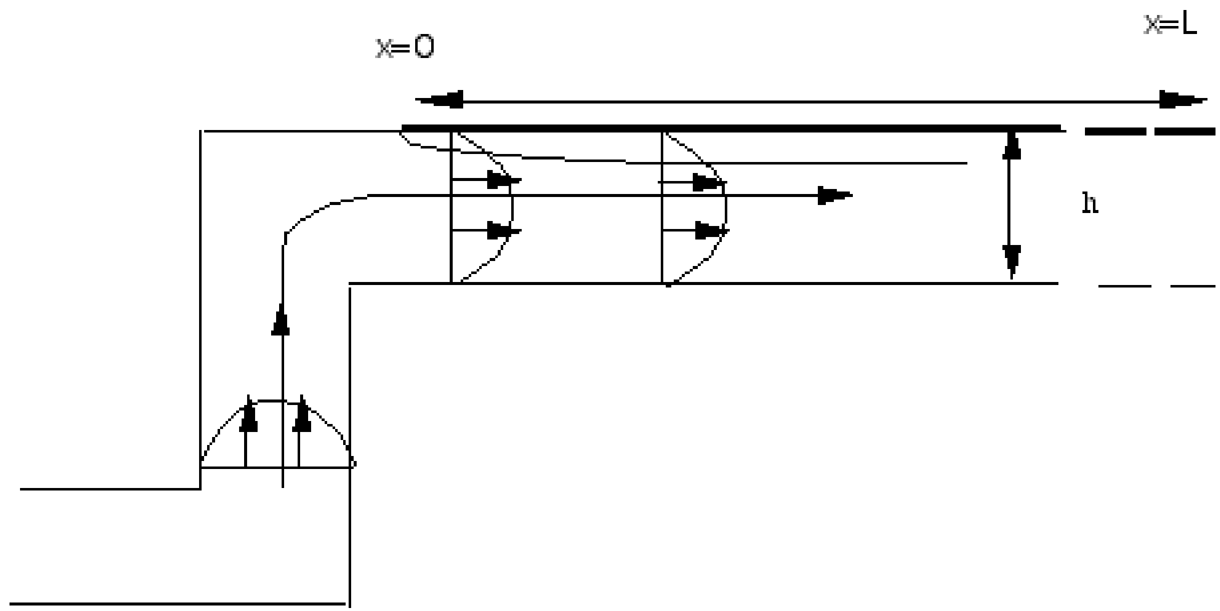
lignes de courant, il n'y a pas de tourbillon de décollement dans le virage (unités en cm).



Le virage modifie peu le frottement

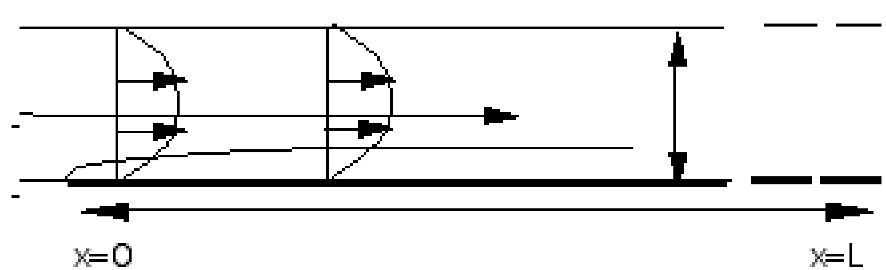


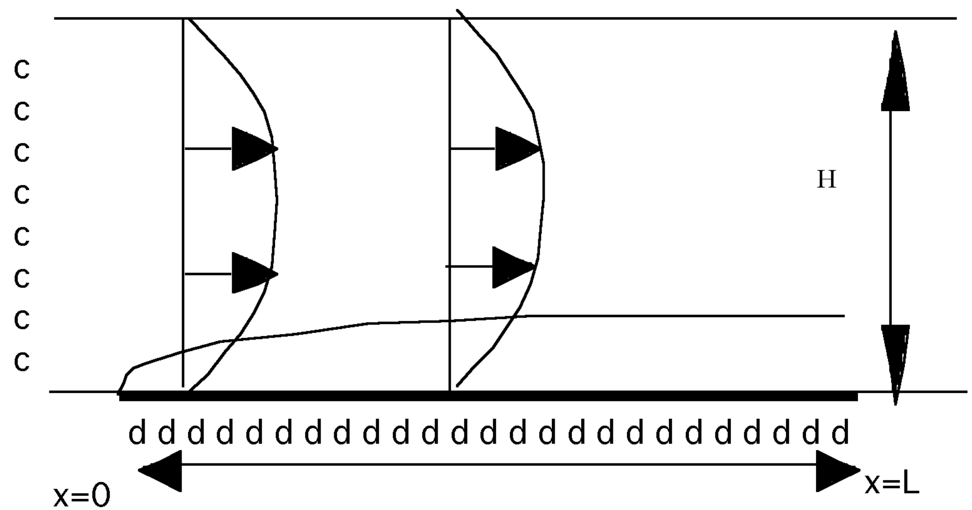
Re=1.1; frottement pariétal, en x=0.018cm le frottement est constant, la longueur de la cellule est de 0.19cm.

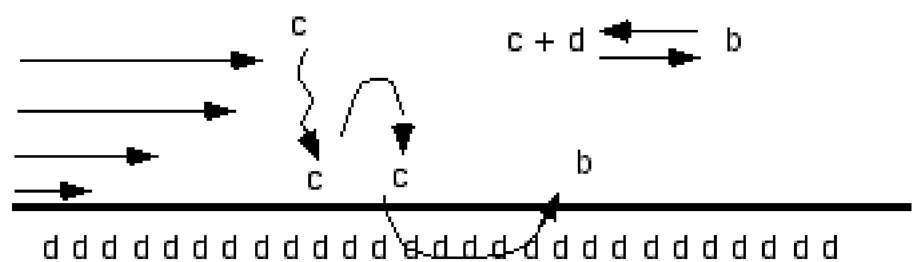


On a donc un écoulement de Poiseuille de frottement pariétal constant sur la majeure partie de la cellule : adimensionné avec h et $4U_{max}$:

$$u = 4U_{max}\frac{y}{h}(1 - \frac{y}{h})$$




c
c
c
c
c
c
c
c
H
d d d d d d d d d d d d d d d d d d d d d d d d d d
x=0
x=L


c
c + d
b
c
c
b
d d d d d d d d d d d d d d d d d d d d d d d d d d d

Convection/ Diffusion dans le fluide

$$u(x,y) = 4U_{max}\frac{y}{h}(1-\frac{y}{h}), \qquad v = 0.$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} + u\frac{\partial c}{\partial x} = D\left[\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2}\right]$$

Chimie

$$\text{c +d} \underset{k_{off}}{\overset{k_{on}}{\rightleftharpoons}} B$$

$$\frac{\partial B}{\partial t}(x,t) = k_{on}c(x,h,t)d(x,t) - k_{off}B(x,t)$$

Condition à la paroi: flux de C

$$D\frac{\partial c}{\partial y}(x,h,t) = -\frac{\partial B}{\partial t}(x,t)$$

nombres sans dimensions

- Damköhler = rapport du taux de réaction par la diffusivité
- K = rapport du taux inverse sur le taux direct
- Péclet= rapport de la convection par la diffusion

$$Da = \frac{k_{on} R_T h}{D} \qquad K = \frac{k_{off}}{k_{on} C_T} \qquad Pe = \frac{V h^2}{DL}$$

Adimensionnement - Problème final

$$x = \bar{x}L, \qquad y = h - \bar{y}h, \qquad u = \bar{u}4U_{max}$$

$$\bar{y}(1-\bar{y})\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{x}} = \frac{1}{Pe}\frac{\partial^2 \bar{c}}{\partial \bar{y}^2}$$

car h<<L et Pe>>1

$$\bar{c}(0,\bar{y},\bar{t}) = 1, \qquad \frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{y}}(\bar{x},1,\bar{t}) = 0$$

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{y}}(\bar{x},0,\bar{t}) = Da\left[\bar{c}(\bar{x},0,\bar{t})(1-\bar{B}) - K\bar{B}\right],$$

$$\frac{\partial \bar{B}}{\partial \bar{t}} = \bar{c}(\bar{x},0,\bar{t})(1-\bar{B}) - K\bar{B} \qquad \bar{B}(\bar{x},\bar{t}=0) = 0$$

- On a obtenu un système couplé à la paroi entre:

  - une équation simplifiée de convection/diffusion

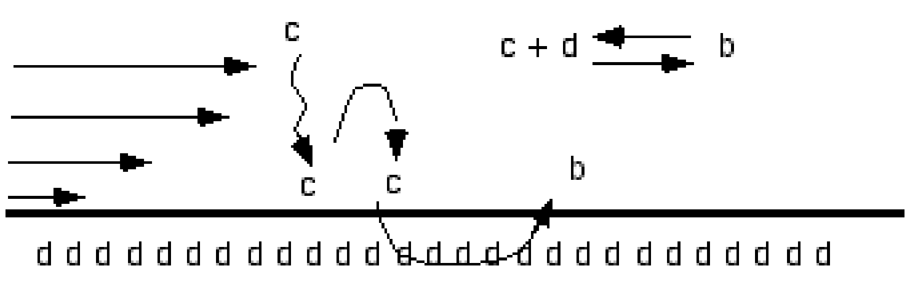
  - une équation de cinétique chimique

- Nous comparons maintenant les solutions de ce système avec des cas particuliers plus ou moins simplifiés

couche pariétale

- Lorsque $DaPe^{-1/3} << 1$ il y a une nouvelle simplification possible:

$$4U_{max}\frac{y}{h}(1-...)\frac{\partial c}{\partial x} = D\left[... + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2}\right]$$



$$\delta(x) \simeq \left(\frac{x}{hPe}\right)^{1/3}$$

cas $DaPe^{-1/3} << 1$

- comparaison avec la solution analytique d'Edwards

$$\overline{\overline{B}} = B_0 + DaPe^{-1/3} B_1 + O((DaPe^{-1/3})^2)$$

$$B_0 = \frac{1 - e^{-(1+K)\bar{t}}}{(1+K)}$$

$$B_1 = \frac{3^{\frac{5}{3}} e^{-(1+K)\bar{t}}}{4\Gamma\left(\frac{2}{3}\right)(1+K)} \left[\frac{(e^{-(1+K)\bar{t}} - 1)}{(1+K)} - K\bar{t} \right]$$

comparaison avec la solution analytique d'Edwards

$$\bar{\bar{B}} = B_0 + DaPe^{-1/3}B_1 + O((DaPe^{-1/3})^2)$$

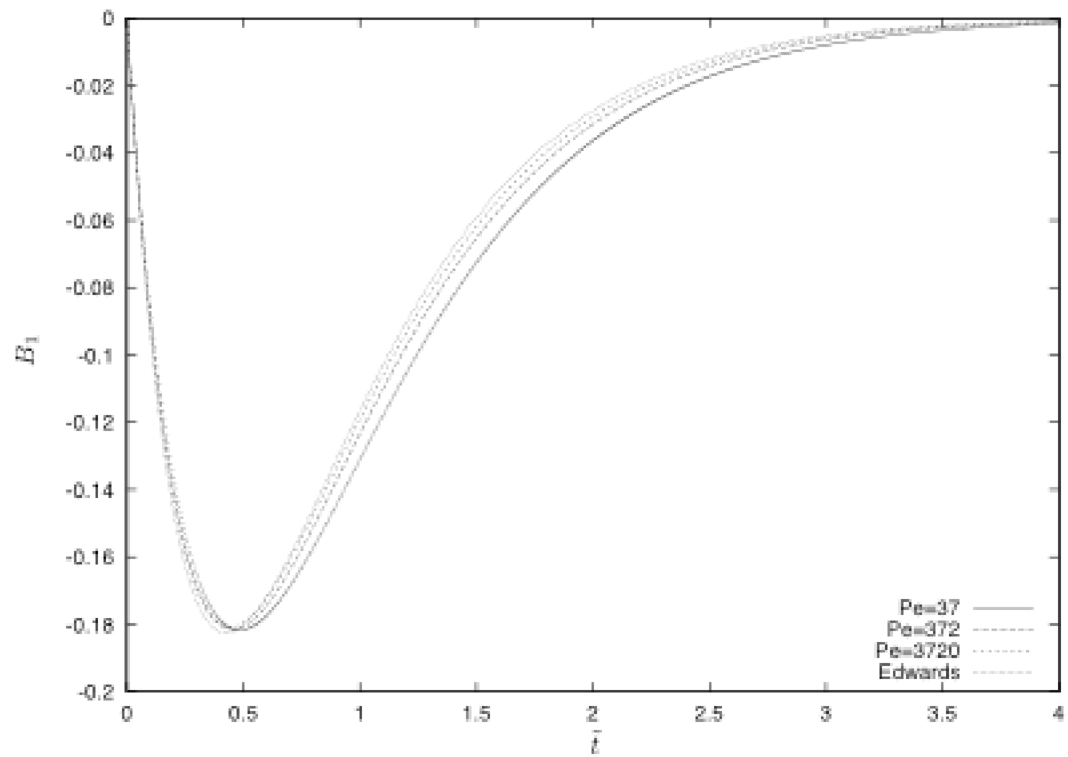


Fig. 5. The averaged correction B_1 of the asymptotic formula (26) for various Pe numbers and for $Da = 0.7$ ($DaPe^{-1/3} =$ 0.2 0.1 0.045. Even for "small" Pe ($Pe = 37!$), but at small $DaPe^{-1/3}$, Edwards prediction is very good.

validation

- solutions de Lévêque
- solution de l'équation de diffusion/convection complète par éléments finis (FreeFem)

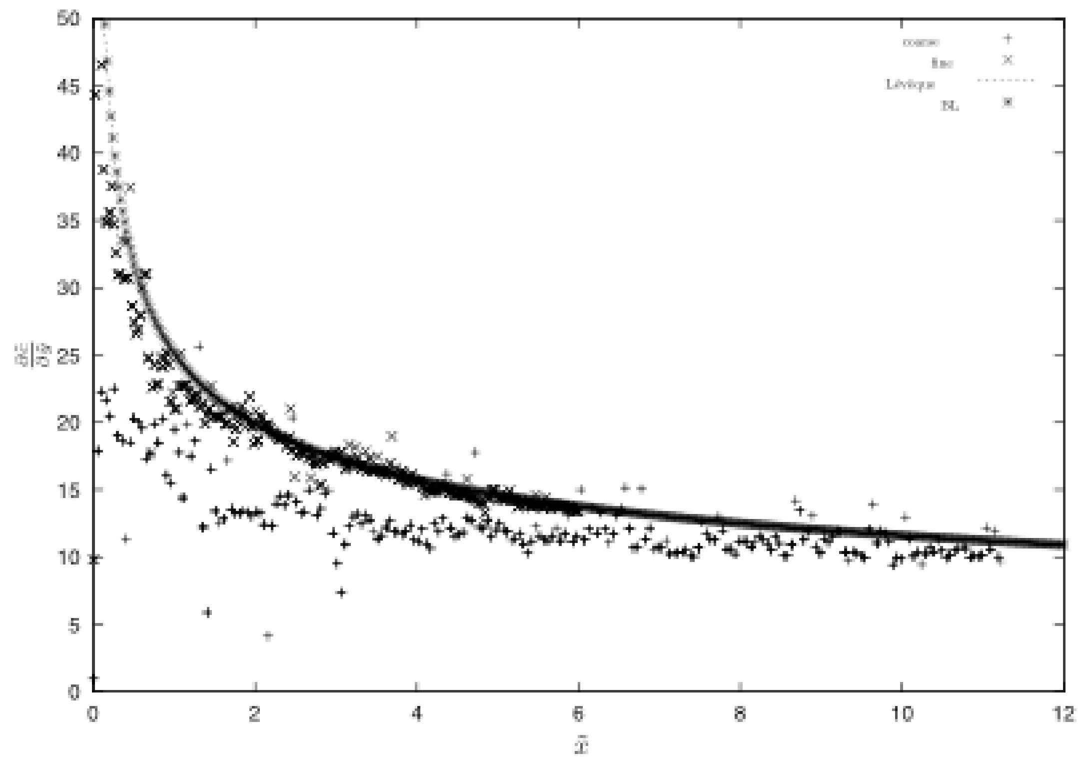
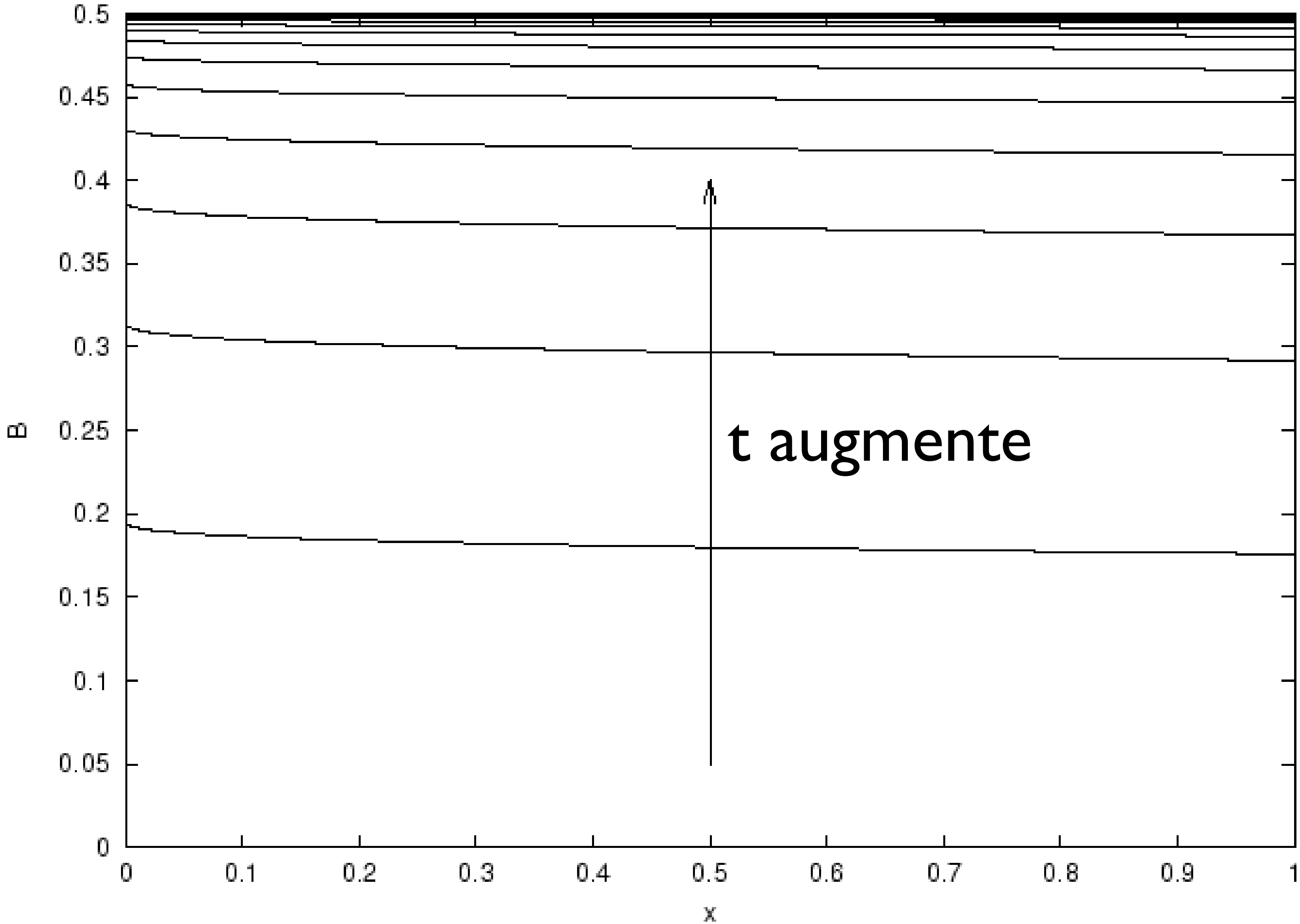


Fig. 2. Evolution of the computed value (the jagged curves are due to the numerical calculation of the derivative) of the flux $\frac{\partial \tilde{c}}{\partial \tilde{y}}$ at the wall for two grids (problem (23) with $\tilde{x}_{out} = 6$ ("fine $\times$") and 12 ("coarse $+$") and the value predicted by Lévêque $0.538(\tilde{x})^{-1/3} Pe_h^{1/3}$ (here exactly superposed with the numerical results of the problem (24) denoted "BL $*$"). Here, $\tilde{x}$ is scaled by h, $Pe_h = 100000$, $Pe = 2083$ and $Da = \infty$.

En résumé

- notre modèle
$$4U_{max}\frac{y}{h}(1-\frac{y}{h})\frac{\partial c}{\partial x} = D\left[\ldots + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2}\right]$$
- se compare bien avec une résolution complète
$$4U_{max}\frac{y}{h}(1-\frac{y}{h})\frac{\partial c}{\partial x} = D\left[\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2}\right]$$
- se compare bien avec une solution analytique
$$4U_{max}\frac{y}{h}(1-\ldots)\frac{\partial c}{\partial x} = D\left[\ldots + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2}\right]$$

Concentration sur le “chip”



$Pe = 372 \qquad K = 1 \qquad Da = 0.7 \qquad DaPe^{-1/3} = 0.1$

- On a obtenu un système couplé à la paroi
  entre:
  - une équation simplifiée de convection/diffusion
  - une équation de cinétique chimique
- On pourrait changer la loi de vitesse, la forme du canal...
- Auparavant nous présentons une simplification pour obtenir une méthode de résolution encore plus rapide

moyenne des équations

$$< \frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{y}}(\bar{x},0,\bar{t}) >= Da < [\bar{c}(\bar{x},0,\bar{t})(1-\bar{B}) - K\bar{B}] >$$

$$< \frac{\partial \bar{B}}{\partial \bar{t}} >=< \bar{c}(\bar{x},0,\bar{t})(1-\bar{B}) - K\bar{B} >$$

$$< \bar{B}(\bar{x},\bar{t}=0) >= 0$$

Moyenne $$< \cdot >= \frac{1}{L}\int_0^L \cdot dx$$

Modèle intégral

- simplification en supposant que la solution reste proche de la solution analytique de Lévêque

$$< D\frac{\partial c}{\partial y}|_{y=chip} >= -(\gamma)(C - C_T)\frac{D}{h}(\frac{4U_{max}h^2}{Dl})^{1/3}$$

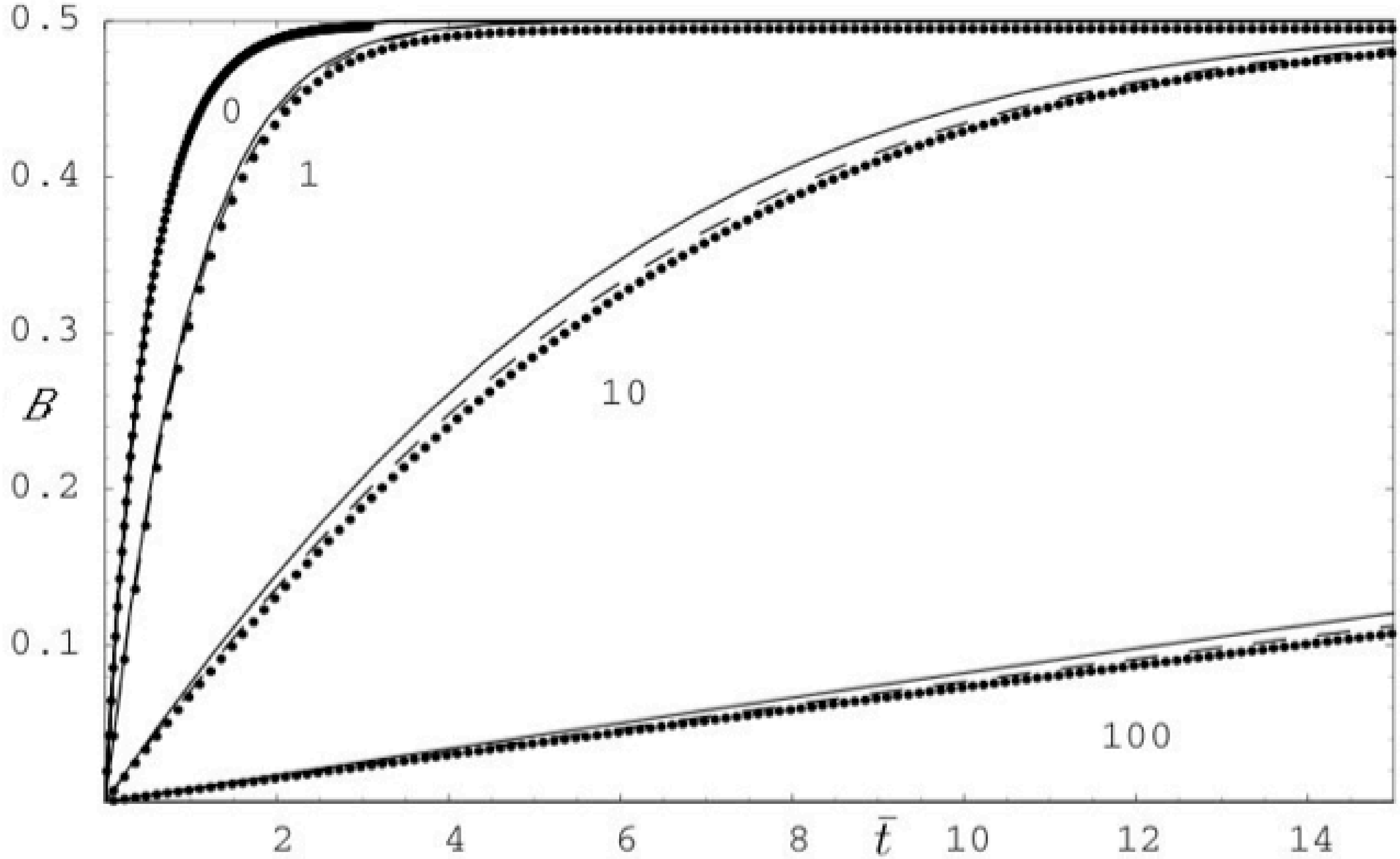
$$\gamma = (0.870) \qquad si \qquad DaPe^{-1/3} << 1$$

$$\gamma = (0.807) \qquad si \qquad DaPe^{-1/3} > 0.5$$

- modèle simplifié intégral

$$C(\bar{t}) = \frac{(K \,\bar{\bar{B}}\,(\bar{t}) + \gamma(DaPe^{-1/3})^{-1})}{(1 - \bar{\bar{B}}\,(\bar{t}) + \gamma(DaPe^{-1/3})^{-1})}$$

$$\bar{\bar{B}}'\,(\bar{t}) = (1 - \bar{\bar{B}}\,(\bar{t}))C(\bar{t}) - K\,\bar{\bar{B}}\,(\bar{t}) \qquad \bar{\bar{B}}\,(\bar{t} = 0) = 0$$



Points: solution numérique des équations proposées

plein: γ=0.870 $DaPe^{-1/3} << 1$

pointillé: γ=0.807 $DaPe^{-1/3} > .5$

Conclusions

- un modèle numérique “assez simplifié”
- un modèle intégral “mieux simplifié” suivant les valeurs de $DaPe^{-1/3}$

Perspectives

- utilisation sur de vraies manips de chambres à flux
- utilisation pour un modèle d’athérosclérose dans un canal (sténose...)

- Myszka DG, He X, Dembo M, Morton TA, Goldstein B (1998):
  "Extending the Range of Rate Constants Available from BIACORE: Interpreting Mass Transport-Influenced Binding Data", Biophysical Journal 75:8:583-594.

- Edwards D.A. (1999):
  "Estimating rate constants in a convection diffusion system with a boundary reaction", IMA J. Appl. Math., 63 , pp89 -112.

- P.-Y. Lagrée & A. Ivan-Fernolendt (2004):
  "Direct comparison of asymptotic models of surface reacting flows in flow chambers", Eur. Phys. J./AP vol 26, pp 133- 143.