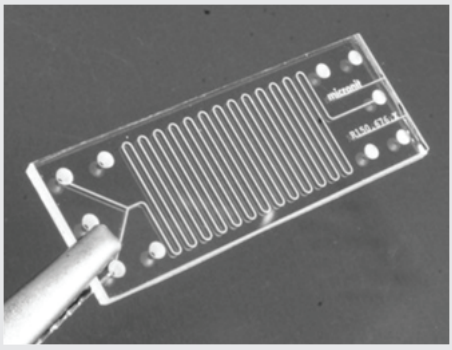
آزمایشگاه روی یک تراشه

مسعود کیخوائی[۱]، میلاد تخشا[۲] و قاسم سرگزی[۳]

چکیده

آزمایشگاه روی یک تراشه[۴] (شکل ۱) ابزاری است که یک یا چند کاربرد تجزیه‌ای شیمیایی را در تراشه‌ای با ابعاد چند میلی‌متر یا چند سانتی‌متر مربع ادغام می‌کند و به انجام می‌رساند. در ابتدا اکثر فرایندها به طور کلی روی سیلیکون انجام می پذیرد. در این مقاله به تاریخچه پیدایش این فناوری و همچنین نحوه ساخت آن، کاربردهای روزافزون و متنوع، مزایا و معایب استفاده از این فناوری و در نهایت به تحولات و پیشرفت‌هایی پرداخته می‌شود که به تازگی صورت پذیرفته است.

کلیدواژه‌ها: فناوری، تراشه، کاربرد آزمایشگاهی، سیستم مینیاتوری.



شکل ۱: فرم کلی یک تراشه ساخته شده از شیشه

---

۱. دانشیار دانشگاه سیستان و بلوچستان

۲. دانشجوی کارشناسی ارشد شیمی معدنی؛ دانشگاه صنعتی اصفهان.

۳. دانشجوی کارشناسی ارشد نانو شیمی؛ دانشگاه کرمان، sargazighasem@yahoo.com

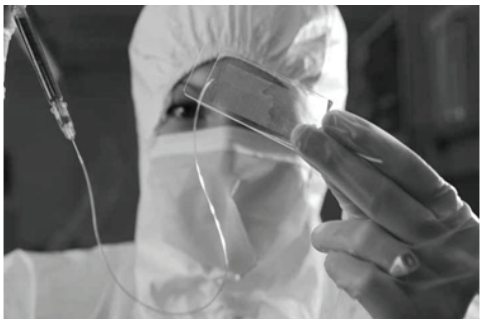
4. Lab on a Chip (LOC)

مقدمه

پس از ابداع میکروتکنولوژی در سال۱۹۵۴، این فناوری به سرعت در ساختارهای نیمه هادی، تراشه‌های میکروالکترونیکی و حسگرها به کار گرفته شد و اولین سیستم تجزیه‌ای "LOC" که یک کروماتوگراف گازی مینیاتوری بود در سال ۱۹۷۹، در دانشگاه استنفورد ابداع شد. در پایان دهه ۱۹۸۰ و شروع دهه ۱۹۹۰، تحقیقات در مورد "LOC" با رشد چشمگیری مواجه شد. به عنوان مثال چند گروه تحقیقاتی در اروپا، موفق به اختراع میکروپمپ، حسگر جریان، و نیز اصلاح جریان در سیستم‌های تجزیه‌ای شدند. در اواسط دهه ۱۹۹۰، با توجه به منافع اقتصادی، جهش بزرگی در تحقیقات علمی به وجود آمد، به طوری که با پیدایش فناوری میکرو در سیستم‌های تجزیه‌ای شیمیایی، امکان کاربردهایی مثل الکتروفورز مویین فراهم شد (en.wikipedia.org).

دستگاه‌هایی که از جریان سیال در حجم میکرو استفاده می‌کنند، به طور دقیق مانند نسخه مینیاتوری از همتای مقیاس بزرگ خود هستند. "LOC" نیز زیرمجموعه‌ای از این دستگاه‌هاست. البته این مقایسه تنها برای برخی از جنبه‌های این دستگاه‌ها صحیح است. با افزایش یا کاهش اندازه دستگاه‌ها، بسیاری از پدیده‌های آنها به صورت خطی افزایش یا کاهش نمی‌یابند. مثلاً نسبت سطح به حجم و حضور جریان آرام و یکنواخت را می‌توان از این پدیده‌ها دانست (Weigl, Bardell, Cabrera, 2003). یک آزمایشگاه روی تراشه، ابزاری است که یک یا چند کاربرد آزمایشگاهی را در تراشه‌ای با اندازه چند میلی‌متر یا چند سانتی‌متر مربع ادغام می‌کند."LOC" ، با حجم بسیار کم مایعات (در حد پیکولیتر) سروکار دارد. در ابتدا اکثر فرایندها روی سیلیکون انجام می‌شود، زیرا اکثر این فناوری‌ها به طور مستقیم یا غیر مستقیم از نیمه هادی‌ها مشتق شده‌اند. این فناوری‌ها، به دلیل وابستگی به ویژگی‌های نوری خاص، سازگاری زیستی و شیمیایی، کاهش هزینه‌های تولید و نمونه‌سازی سریع‌تر، به شدت در حال رشد و توسعه هستند.

زمینه‌های کاربرد "LOC"، بسیار بیشتر از موارد مذکور است. این فناوری‌ها زیرمجموعه شیوه‌های میکروالکترونیکی و سیالات در حجم میکرو هستند و اغلب به آنها تجزیه شیمیایی کامل در مقیاس میکرو[1] می‌گویند. سیال در حجم میکرو[2]،اصطلاح دیگر و گسترده‌تری است که دستگاه‌های کنترل جریان مثل پمپ‌ها، دریچه‌ها و حسگرها را نیز شامل می‌شود. به طور خلاصه،



شکل ۲

1. Micro Total Analysis System (MicroTAS)
2. Agilent Technologies

آزمایشگاه روی یک تراشه، فرایند تکی یا چندتایی تجزیه شیمیایی را در مقیاس یک تراشه به انجام می‌رساند، به عبارت دیگر کل فرایندهای آزمایشگاهی را ادغام می‌کند و تجزیه شیمیایی را انجام می‌دهد (en.wikipedia.org).

تا به امروز چند کمپانی، فناوری سیال در مقیاس میکرو را توسعه داده‌اند که در رأس آنها شرکت معروف آجیلنت امریکا قرار دارد که قبلاً بخشی از کمپانی عظیم "HP" به شمار می‌رفت. بدیهی است این سیستم‌ها کاربردهای متعددی را در غربالگری ترکیبات و کدیابی ژن‌ها و همچنین در تعیین توالی پروتئین‌ها دارا هستند. امروزه تحقیقات در زمینه‌های مختلف علوم، به نحوه توسعه "LOC"، جهت داده است. برای مثال یکی از معایب نمونه‌های اولیه تراشه‌ها، فقدان توانایی آنها در انجام آنالیز مستقیم روی تراشه، برای نمونه‌های پیچیده و ناهمگون بالینی مثل خون بوده است(شکل۲).

کمپانی‌هایی که در این زمینه فعالیت داشته‌اند، بر آن شدند تا این موضوع را با استفاده از تغییر مواد اولیه، ساختار و ابعاد تراشه، اصلاح کنند که در نهایت با انتخاب یک روش انتقال سیال خاص، آن هم با بهره‌گیری از سیالاتی که به محیط زیست آسیبی نمی‌رسانند محقق شد و توانستند نمونه خون مملو از سلول را مورد تجزیه قرار دهند.

درسال۲۰۰۱، شرکت کریکا[1] ، حوزه روش‌های میکروآنالیز شیمیایی را از میکروتراشه به تراشه‌های زیستی‌الکترونیکی تغییر داد و تأثیر آن را روی مواردبالینی مطالعه کرد.

او پیش‌بینی کرد تست‌های بالینی به جای صرف هزینه‌های زیاد، تنها روی یک تراشه کوچک و در محیط غیر آزمایشگاهی انجام شود (Weigl, Bardell, Cabrera, 2003).

کاربردها

کاربردهای "LOC"بسیار متنوع و گاه پیچیده است. در زیر به برخی از کاربردهای عمومی این روش اشاره می‌شود.

۱- استفاده از تراشه برای مشاهده محصولات به تفکیک واسطه‌های شیمیایی عصبی نظیر ارگانو فسفونات‌ها

در این سیستم مینیاتوری که بر پایه تفکیک متیل فسفونیک اسیدها (محصولات فروپاشی) بنیان نهاده شده است، پارامترهای تجربی مربوط به تفکیک و شناسایی، برای عملکرد با حساسیت بالا، پاسخ سریع، دقت بالا و عملکرد خطی قابل قبول بهینه‌سازی شده‌اند. در این روش، امکان مشاهده و ثبت محصولات تفکیک واسطه‌های شیمیایی فراهم می‌شود و نسبت به الکتروفورز مویین یا کروماتوگرافی مرسوم از مزایایی چون سرعت و کارایی بالا، قابلیت حمل آسان، قیمت پایین و نیاز

1. Agilent Technologies

به نمونه ناچیز برخوردار است (Wang, Pumera, Collins, Opekar, Jelinek ,2002).

۲- ابزاری برای شناسایی مواد غیر آلی حاصل از انفجار

این سیستم بر پایه ادغام یک تراشه میکروالکتروفورز مویین با یک آشکارساز هدایتی با قابلیت شناسایی بالا ساخته شده است. جریان الکترواسمزی پایین پلی متیل متاسیلات (از مواد تشکیل‌دهنده تراشه) امکان تعویض سریع کاتیون و آنیون‌ها را فراهم می‌کند و همین باعث اندازه‌گیری کاتیون‌ها و آنیون‌های مربوط به انفجار در کمتر از یک دقیقه می‌شود. در این سیستم، قسمت–های مربوط به تفکیک و اندازه‌گیری، به طور جداگانه تعبیه و بهینه‌سازی شده است. این سیستم، امکان مشاهده و ثبت یون‌های مربوط به انفجار را فراهم می‌کند و مزایای قابل توجهی از جمله سرعت بالا، کارایی بالا، هزینه کم و نیاز به مقدار نمونه ناچیز برای آنالیز را دارا است. در ضمن، به تازگی به صورت نسخه قابل حمل در یک کیف دستی معمولی ارایه شده است (Wang, Pumera, Collins, Mulchandani, 2002).

۳- تعیین غلظت آنتی‌بادی‌ها در سرم خون افراد دارای ویروس "HIV"[1] ، توسط فلورسانس ایجاد شده در میکرو تراشه

این روش امکان تجزیه چند نوع آنتی‌بادی را از نظر کمّی و همچنین در حجم‌های بسیار کم مایع، امکان‌پذیر می‌سازد. این سیستم از شبکه‌ای از کانال‌های ریز تشکیل شده است که امکان رقیق‌سازی جزء به جزء را فراهم می‌کند. ساختار شاخه‌ای این سیستم به صورت جزء به جزء، یک جریان را به وسیله جریان بعدی رقیق می‌کند تا زمانی که اختلاط مناسب در هر مرحله رخ دهد. جریان در میکروکانال‌ها آرام و یکنواخت است. برای اطمینان از مخلوط شدن کامل از همزن‌های خاصی استفاده می‌شود. به این ترتیب که در کانال‌های جریان، پروتئین‌های سطح ویروس یا همان آنتی‌ژن‌ها روی یک غشای پلی کربنات جذب می‌شود. آنتی‌بادی‌های محلول در سرم خون نیز به این آنتی‌ژن‌ها می‌چسبد و جذب می‌شود و از طریق فلورسانس ایجاد شده در آنها می‌توان غلظت آنتی‌بادی‌های جذب شده را محاسبه کرد. در واقع این تراشه از دو قسمت تشکیل شده است، کانال‌های شبکه‌ای رقیق‌کننده محلول، غشای جذب‌کننده آنتی‌ژن و آنتی‌بادی‌ها. از مزایای این روش می‌توان به قابلیت آن برای جایگزینی روش‌های معمول امروزی مثل زیست‌تجزیه‌ای اشاره کرد. قالب کار نیز همان قالب معمول است که بر پایه جذب و بی‌حرکت کردن آنتی‌ژن و آنتی‌بادی‌ها استوار است. به نظر می‌رسد بتوان از این روش برای شناسایی ده تا صد پادتن مختلف استفاده کرد که با یکدیگر برهم‌کنشی ندارند (Jiang, Ng, Stroock, Dertinger, Whitesides, 2003).

۴- تفکیک و تجزیه اسیدهای آمینه سازنده "DNA"

ساختار به کار رفته برای توالی‌یابی اجزاء سازنده "DNA"، متشکل از ستون‌هایی با اندازه

1. Human Immunodeficiency Virus

بسیار کوچک است که درون یک میکروکانال روی یک تراشه کوارتزی قرار گرفته است. اندازه ستون‌ها و همچنین فاصله آنها از هم طوری طراحی شده است که بتواند به طور بهینه قطعه‌های بزرگ "DNA" را تفکیک کند. این ستون‌های قرار گرفته روی تراشه، به همراه محل تزریق نمونه، قابلیت تفکیک "DNA" هایی را فراهم می‌کند که نمی‌توان آنها را توسط الکتروفورز ژل یا مویین مورد تفکیک قرار داد. از مزایای این روش می‌توان به جداسازی دقیق "DNA" هایی با اندازه یک تا سی و هشت هزار زوج باز و تفکیک "DNA λ" و "DNA T۴" تنها طی چند دقیقه، تحت جریان الکتریکی مستقیم اشاره کرد. اندازه ستون‌ها با توجه به شعاع گردش مولکول "DNA" انتخاب می‌شود (Kaji, Tezuka, Takamura, Ueda, Nishimoto, Nakani-shi, Horiike, Baba 2004).

علاوه بر موارد فوق می‌توان به کاربردهای دیگری نظیر کشت سلولی، تشخیص‌های بالینی، پروتئین‌ها، واکنش زنجیره‌ای پلیمراز(Vilkner, Janasek, Manz, 2004)، تشخیص پاتوژن‌های گیاهی، شناسایی باکتری، ویروس، سرطان و سنجش بیوشیمیایی، دی الکتروفورز، ساخت نمونه خون و تست اثر بخشی داروهای جدید اشاره کرد (en.wikipedia.org).

مزایا

همانگونه که در قسمت کاربردها ذکر شد، از مزایای "LOC"می‌توان به موارد زیر اشاره کرد

۱- مصرف حجم‌های کم‌سیال. (ضایعات کم، هزینه و مصرف مواد شیمیایی کمتر و حجم ناچیز نمونه مورد نیاز برای تشخیص)؛

۲- آنالیز سریع‌تر و زمان پاسخگویی کمتر به دلیل فاصله انتشار کوچک‌تر، گرمایش سریع، نسبت سطح به حجم بالا و ظرفیت گرمایی کم؛

۳- کنترل فرایند بهتر به دلیل پاسخگویی سریع‌تر سیستم (کنترل گرمایی برای واکنش‌های شیمیایی گرماده)؛

۴- فشردگی سیستم‌ها و ادغام کارایی بالا و حجم‌های کم، موازی‌سازی عظیم سیستم (انجام چند عمل تجزیه‌ای به طور همزمان) که امکان آنالیز با توان بالا را ممکن می‌سازد؛

۵- هزینه ساخت کمتر، که به تراشه‌ها امکان تولید انبوه را می‌دهد و باعث می‌شود به صورت یک‌بار مصرف استفاده شوند؛

۶- ساختمان ایمن‌تر برای مطالعات شیمیایی، رادیواکتیو و زیست‌شناسی(شکل۳) (en.wikipedia.org)؛

۷- استفاده آسان که امکان بهره‌برداری را برای اشخاص با فقدان مهارت در تجزیه‌های پیچیده فراهم می‌سازد.

شکل ۳

معایب

با توجه به اینکه سیستم "LOC" فناوری بسیار جدیدی است، هنوز به طور کامل توسعه نیافته و در بسیاری از بخش‌ها نتوانسته است جایگزین روش‌های سنتی شود.

از معایب آن می‌توان به تأثیرات فیزیکی و شیمیایی، مثل نیروهای موییننگی، زبری سطح، برهم‌کنش شیمیایی مواد اولیه در فرایند واکنش اشاره کرد. این عوامل در مقیاس کوچک تراشه تأثیر بیشتری بر جای می‌گذارند و باعث می‌شوند انجام فرایندها در "LOC" پیچیده‌تر از مقیاس معمولی آزمایشگاهی شود.

با کوچک کردن مقیاس، همیشه همه گزینه‌ها در جهت مثبت کاهش نمی‌یابد، از جمله موارد منفی می‌توان به کم شدن نسبت سیگنال به نوف‌ها اشاره کرد.

با وجود اینکه در هندسه و ساخت میکروساختارها دقت بالایی به کار گرفته می‌شود، اما تا رسیدن به مهندسی دقیق هنوز راه زیادی در پیش است (en.wikipedia.org).

پیشرفت‌های اخیر

به تازگی در ساخت "LOC" تحولاتی صورت گرفته است، در ادامه چند مورد از این پیشرفت‌ها ذکر می‌شود.

۱- استفاده از پرینترهای سه بعدی برای ساخت تراشه و کانال‌های درون آن؛

۲- ساخت میکروتراشه‌های ارزان با استفاده از مواد اولیه متفاوت؛

۳- ابداع چسب‌های سفت‌شونده تحت تابش فرابنفش به منظور اتصال قطعه‌های تراشه به یکدیگر؛

۴- ادغام لایه‌های حساس به دما در میکروتراشه‌ها؛

۵- اتصال سیلیکون- سیلیکون تراشه‌ها با استفاده از تشعشع الکترومغناطیسی؛

۶- ساخت سطوح پلی‌کربنات با قابلیت آب‌دوستی بیشتر و دست‌کاری جریان الکترواسمزی با استفاده از مواد شیمیایی به همراه گاز تری‌اکسیدگوگرد به منظور اصلاح سطوح تراشه‌ها؛

۷- معرفی روش جدید طراحی کانال‌های هدایت به منظور به حداقل رساندن پیوندها و کشش‌ها (Vilkner, Janasek, Manz, 2004).

نتیجه‌گیری

همانطور که به تفصیل مورد بررسی قرار گرفت، فناوری جدید آزمایشگاه روی یک تراشه، از لحاظ صرف هزینه و زمان به مراتب کمتر از شیوه‌های موجود است و در عین حال، از لحاظ کارایی و دقت و ایمنی به مراتب بالاتر. به همین دلیل در سال‌های اخیر به شدت مورد توجه قرار گرفته است. اما از طرفی به دلیل پیچیده‌تر شدن واکنش‌ها در مقیاس کوچک و همچنین پایین آمدن نسبت سیگنال به نوفه، دچار چالش‌هایی نیز است. به هر حال با توجه به ارزش روزافزون مواد اولیه و اهمیت محیط زیست و نقش تعیین کننده زمان، در زندگی جوامع بشری، راهی بجز استفاده و توسعه پی‌درپی چنین فناوری‌های نوینی متصور نیست.

منابع

Weigl, B.H., Bardell, R.L., Cabrera, C.R. (2003). Adv.Drug Del.Rev, 55, 349–377.

Lab-on-a-Chip, Wikipedia (http://en.wikipedia.org/wiki/Lab-on-a-chip)

Vilkner, T., Janasek, D., Manz, A. (2004). Anal. Chem., 15, 3373-3385.

Wang, J., Pumera, M., Collins, G., Opekar, F., Jelinek, I. (2002). Analyst, 127, 719-723.

Wang, J., Pumera, M., Collins, G., Mulchandani, A. (2002). Anal.Chem., 74, 6121-6125.

Jiang, X. Y., Ng, J. M. K., Stroock, A. D., Dertinger, S. K. W., Whitesides, G. M. (2003). J. Am. Chem. Soc., 125, 5294-5295.

Kaji, N., Tezuka, Y., Takamura, Y., Ueda, M., Nishimoto, T., Nakanishi, H., Horiike, Y., Baba, Y. (2004). Anal. Chem., 76, 15-22.