

新一代生物晶片技術—— 微流道(體)生物晶片

第六組

李思宇

陳奕竹

吳仕淵

傳統生物晶片

1.條件

- i.微小化 ii.集積化 iii.可大量生產 iv.成本低(未來的目標)

2.原理

- i.利用DNA序列互補，另一股DNA的捕捉與其互補的DNA分子
- ii.將DNA以密集而有規律的方法排列在晶片上
- iii.一個晶片上可以植入各種不同的DNA序列

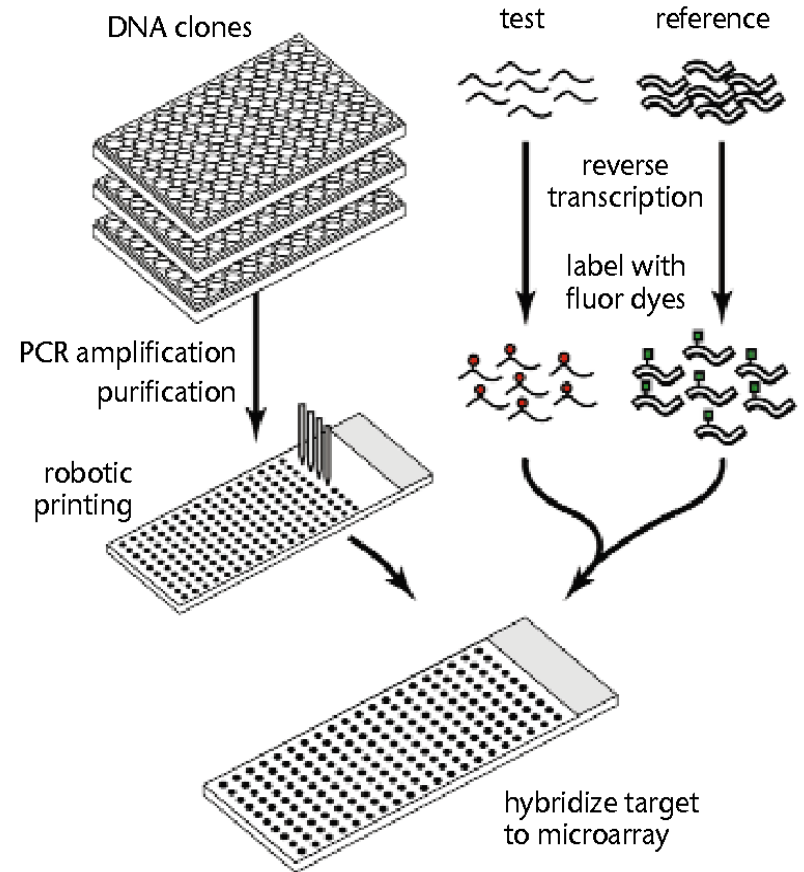
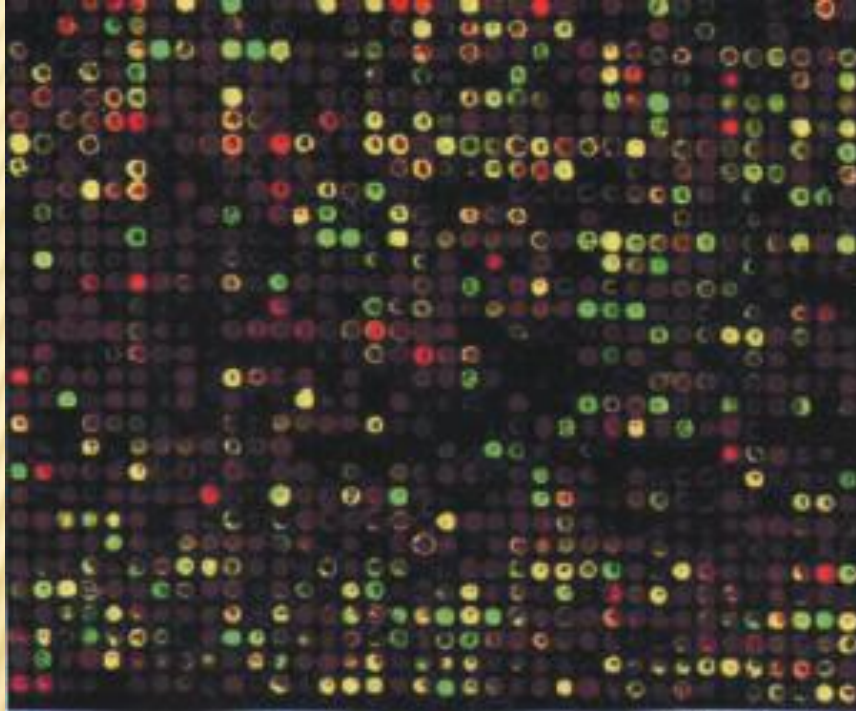
3.種類

- i.基因晶片 ii.晶片實驗室(最高水準) iii.蛋白質晶片

4.方法

- 機器手臂抓點陣筆將合成好的DNA序列抓到晶片上

傳統生物晶片



微流道原理

- ✘ 傳統生物晶片必須以點陣式機械手臂注射樣品，需要非常精準，成本高，且甚費時。

- ✘ Faster? → 微流道晶片

- ✘ 原理

微流道是從MEMS發展出來的領域，用微電子加工技術，在微晶片上做出微米級的容器、泵、閥、管道，把操縱液體的元件微小化，並且把偵測感應整合在一塊晶片上。類似lab-on-a-chip 這樣的概念，把一個實驗室裡用micropipette 傳送不同量流體的工作，全都在一個流體晶片上完成。

微流道原理

✘ 原理

透過流體力學，可以針對每一種待測物質的物理特性，限制條件，設計出各種動力幫浦(壓力梯度、表面張力、電濕潤、聲波驅動、離心力...)分離方式(毛細管電泳、細胞介電泳、層析...)流道特性形狀、閥門時機、檢測方式...等等。

微流道原理

× 檢測方式

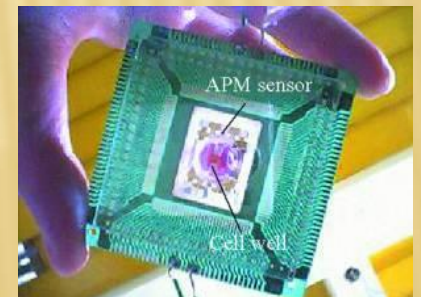
- (1) 螢光分析法($^{33}\text{Pdctp}$, Cye3-dUTP, Cye5-dUTP)
- (2) 其他光學分析法
- (3) 電流化學技術(電位, 電流, 電阻)
- (4) 力學檢測技術(MASS敏感性分析法)

× 優點

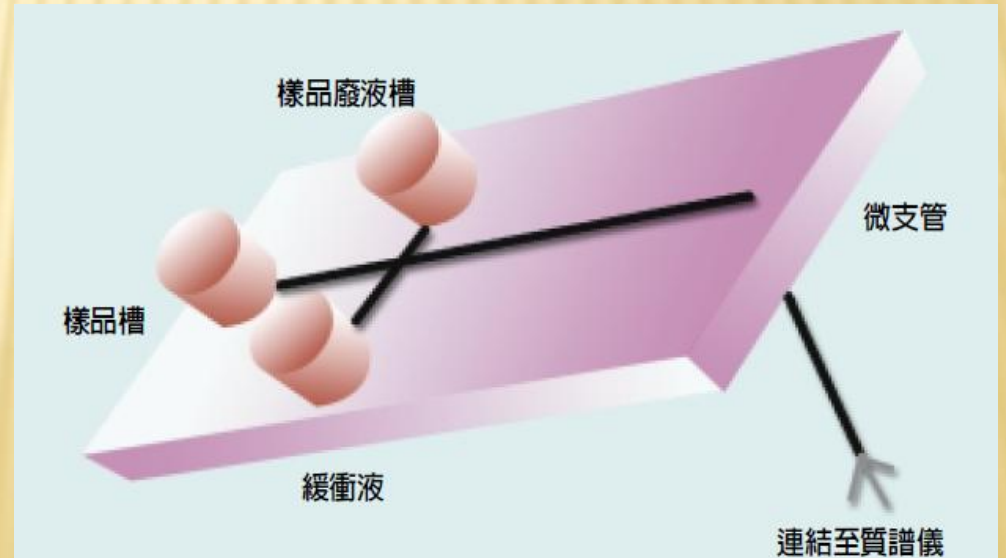
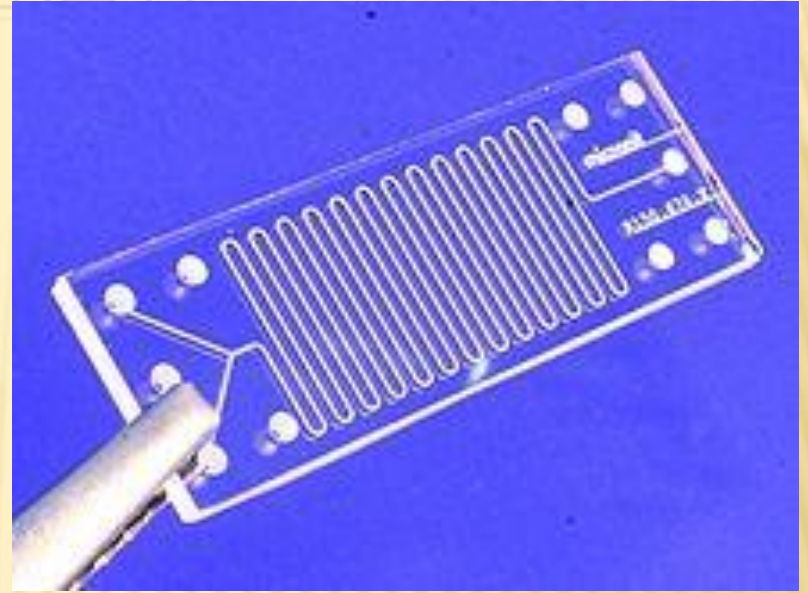
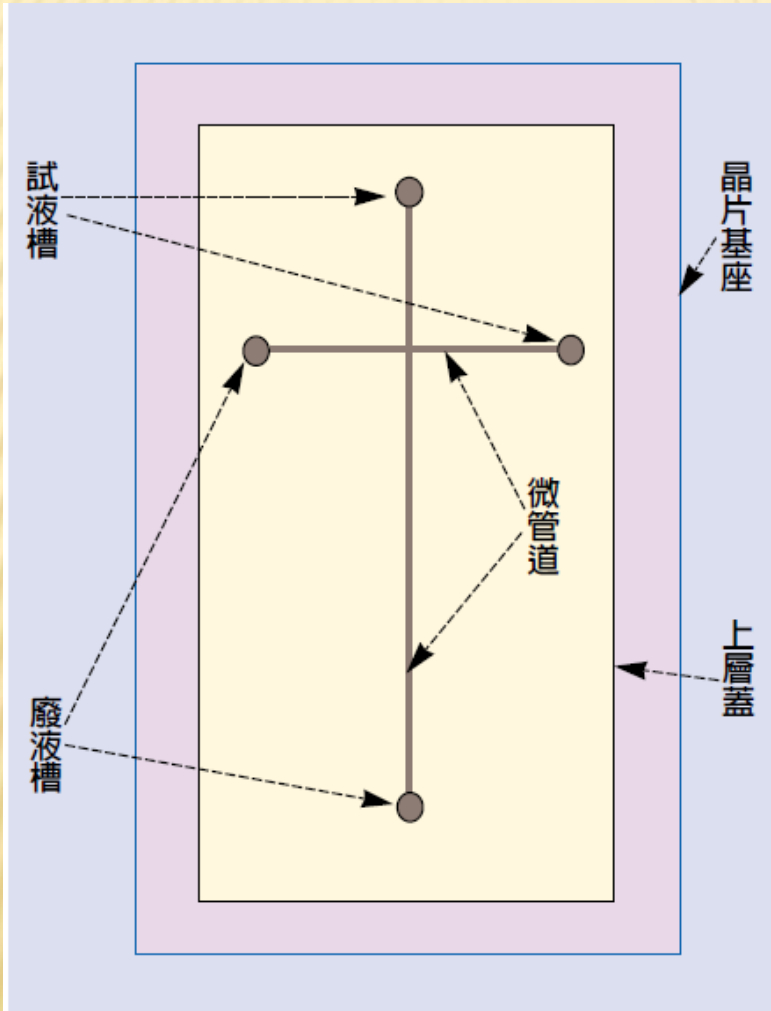
直接對樣品流體檢測，不需在點滴檢測，且在低流速、微小流道時，雷諾數低，流體呈現laminar flow，layer之間並不會互相混合，可以透過邊鞘流層來準直、壓縮樣品流體，使達到單一細胞的厚度，可以針對一個個樣品進行快速的檢驗分析統計。

微流道原理

- ✘ 微流道晶片有很多種架構這裡舉個例子
- ✘ 預先製作出很多微珠粒，並浸泡樣本 & 檢測液，使陽性反應之檢體被標定光物質。然後注入微流道晶片，流道中有很多凹槽，一個凹槽只能容納一個微珠。當流體通過流道時，因為流速緩慢，微珠會卡在凹槽中，透過針對凹槽進行螢光檢測、統計數據，即可知道受測生物是否具備待測性質。



微流道原理



微流體生醫晶片的應用

1. 電泳晶片
 2. 細胞計數晶片
 3. DNA複製晶片
-

1. 電泳晶片：具微量樣品分離功能

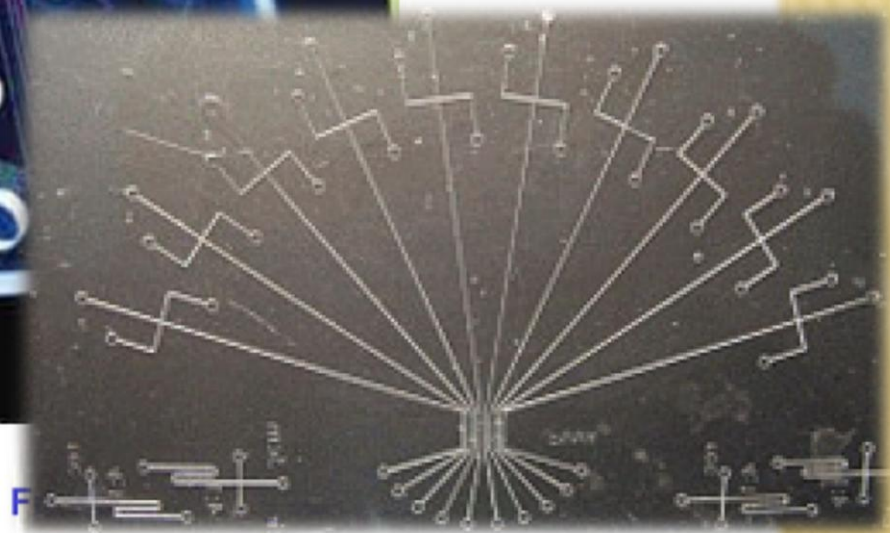
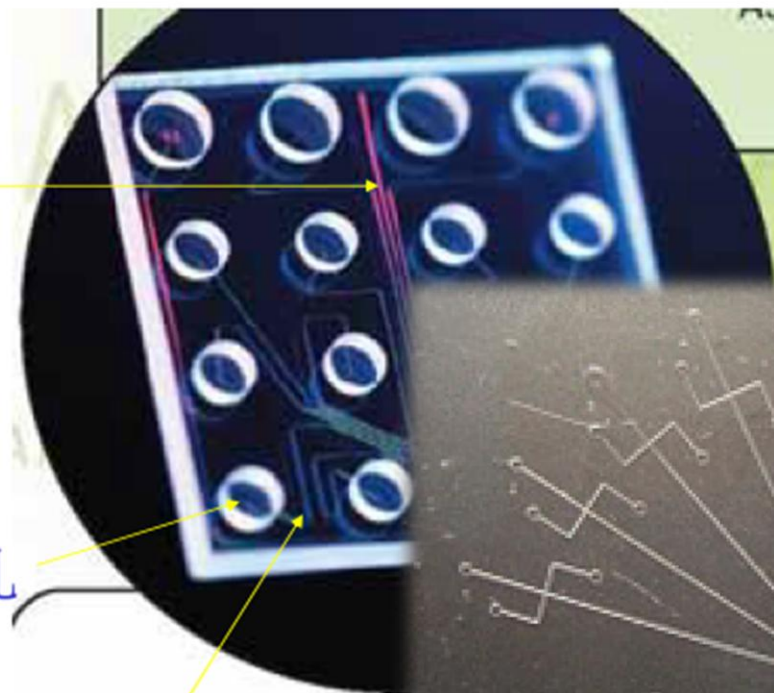
WELGENE

毛細管電泳晶片

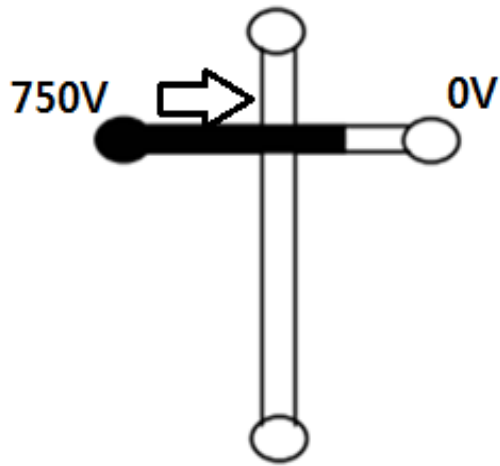
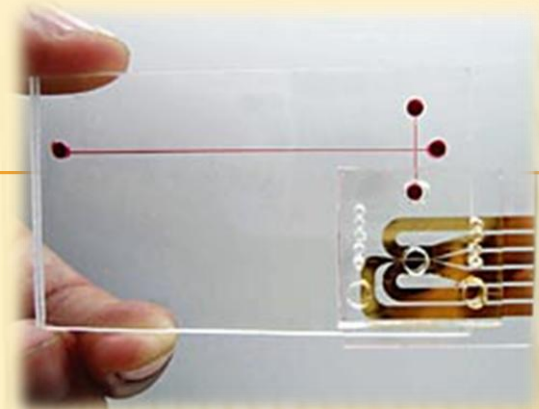
電泳毛細管

檢體注入孔

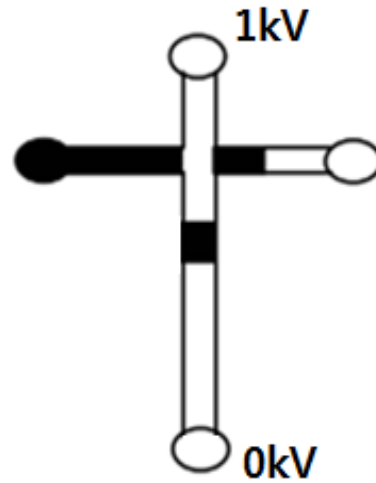
檢體至毛細管通道



電泳晶片—原理



(a)

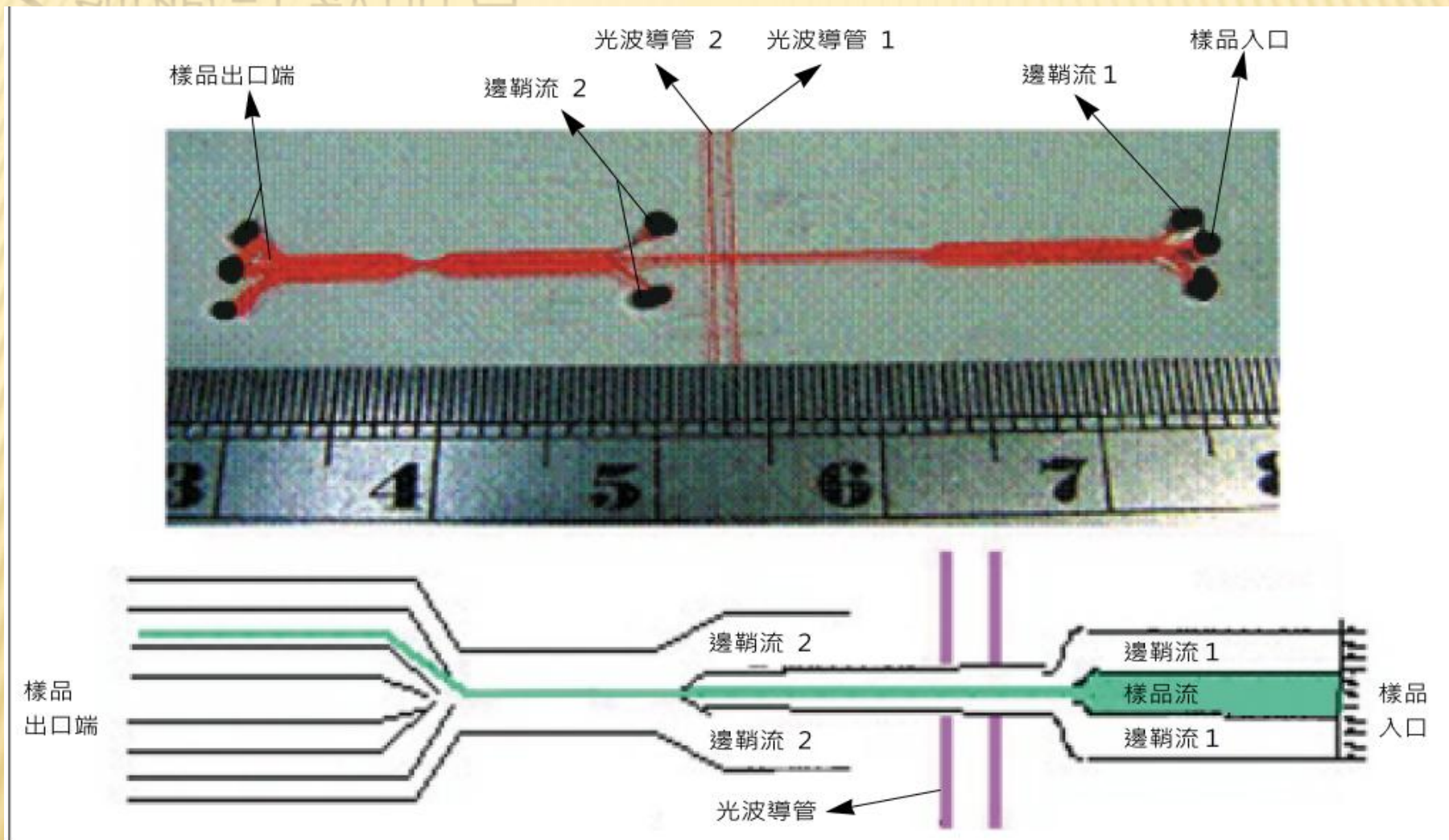


(b)

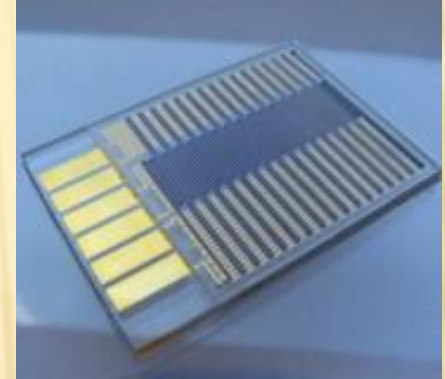
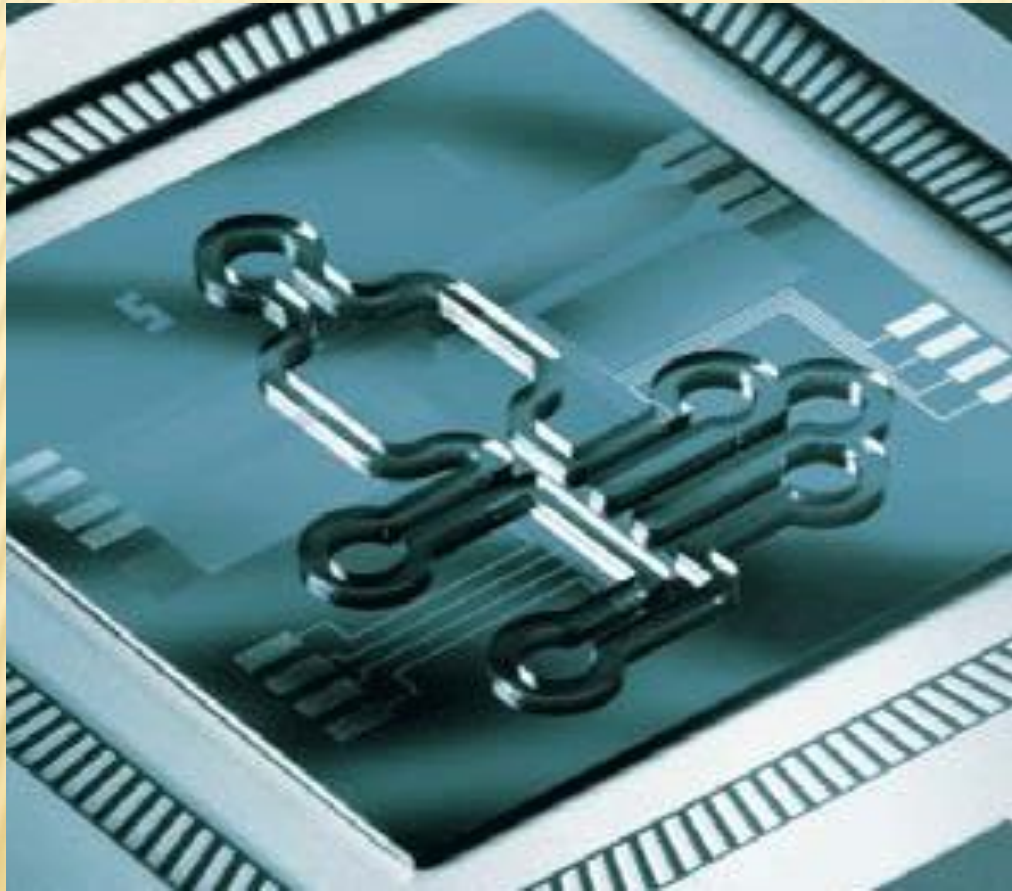
(a) 藉由電壓進行樣品注射

(b) 將樣品進行電泳分析

2. 細胞計數晶片

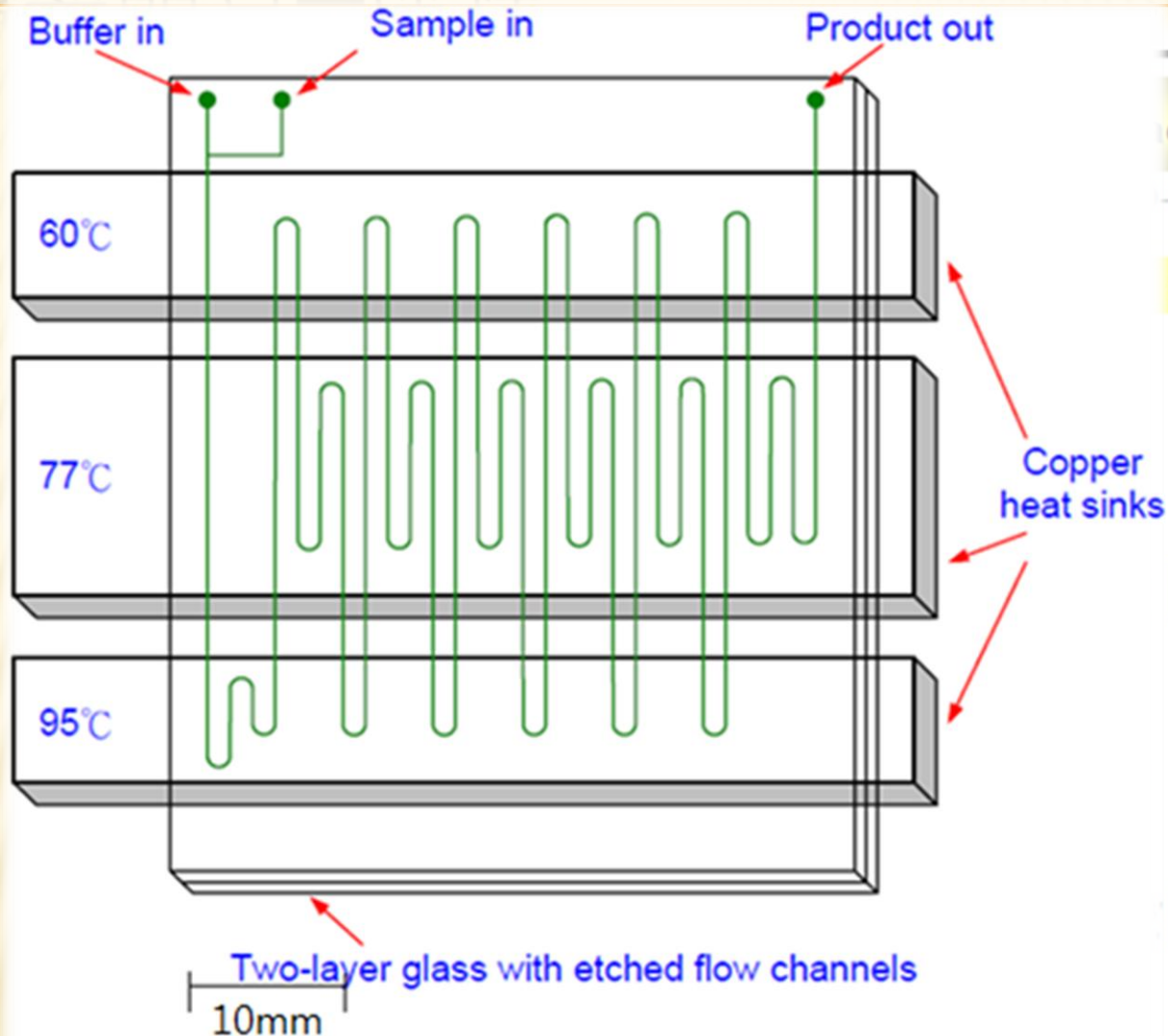


3.DNA複製晶片(PCR晶片...)



DNA複製晶片 此聚合酶連鎖反應生物晶片包含了微溫度感測器、微加熱器及微控制器。此晶片成功地快速複製DNA，以進行生醫檢測。

DNA複製晶片—原理



Reaction

40 cycles of 3 steps :

Step 1 : denaturation

1 minute 94°C

— dGTP
— dCTP
— dTTP
— dATP

Step 2 : annealing

45 seconds 54°C

Step 3 : extension

2 minutes 72°C

連續流 PCR 晶片

微流道(體)生醫晶片近來發展

✘ 改善目標

1. 改進微流檢體動力來源
2. 提高微流檢體的利用率
3. 改良設計晶片、縮小晶片體積
4. 更有效的控制微流體

→ 數位化微流體操作技術

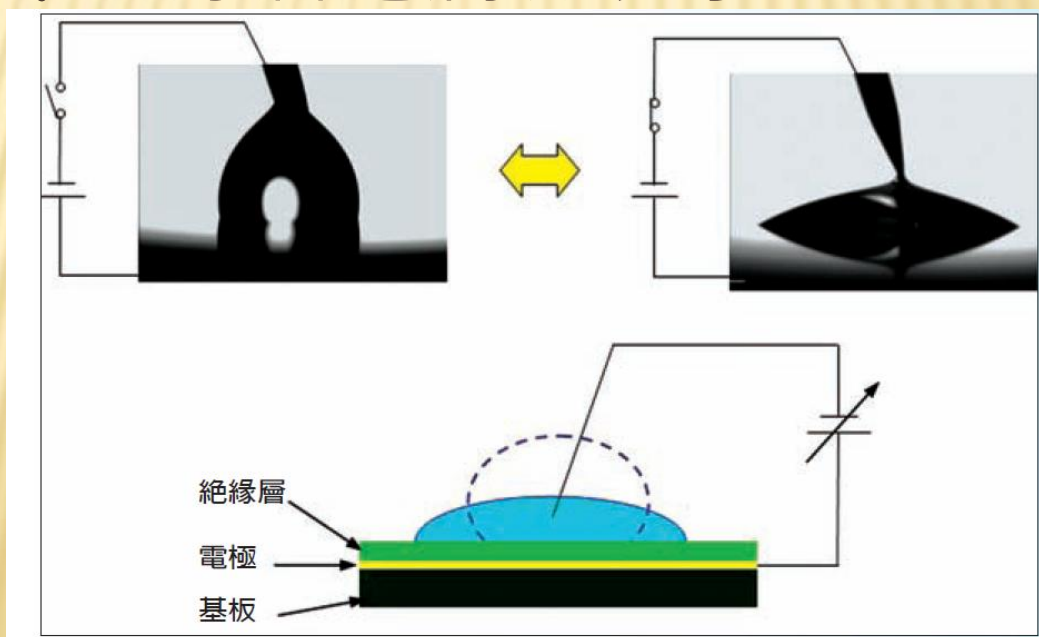
數位化微流體操作技術解決的問題

- ✘ 問題:機械性的高壓動力源造成
 - 1.無效空間
 - 2.檢體浪費
 - 3.減少靈敏度
 - 4.必須設計複雜的控制閥
 - 5.需外接電源提供動力
- ✘ 解決方式

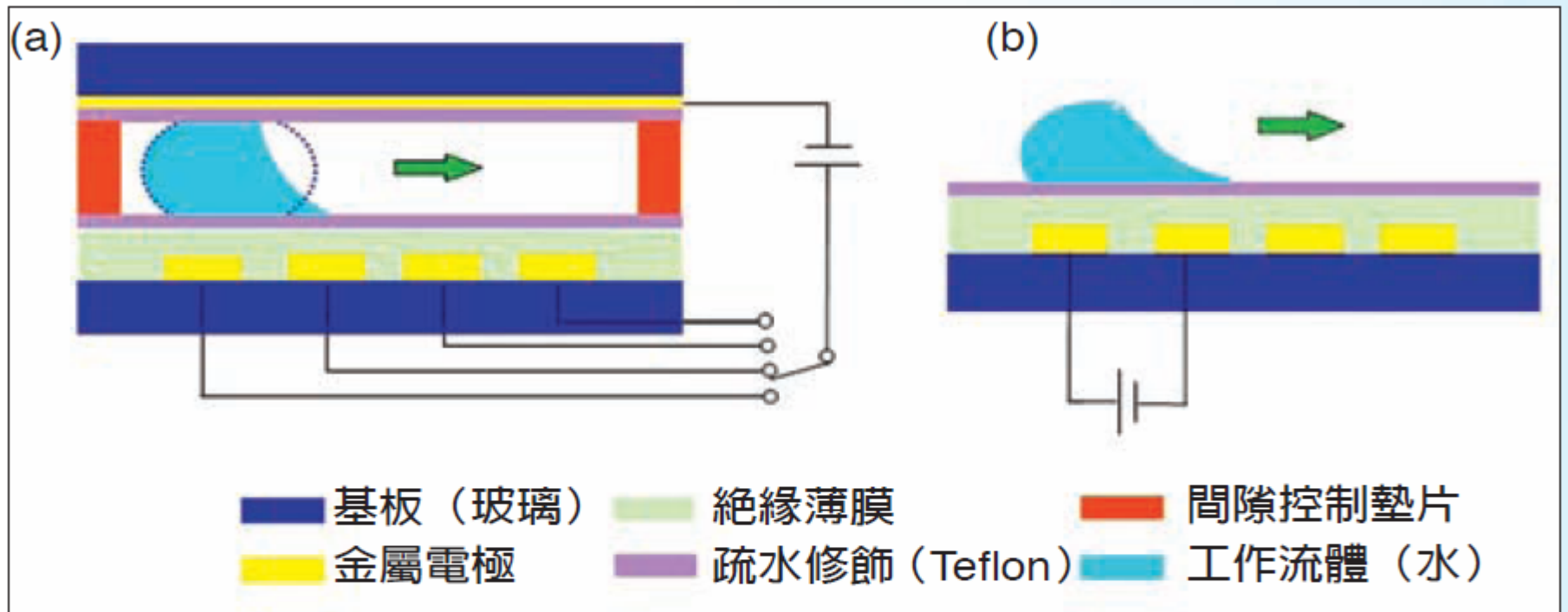
以表面張力作為微流體驅動力

如何運用表面張力

- ✘ 優點:簡單且不需外加能量
- ✘ 難處:不可逆的驅動方式與固定的流動線路提升設計與製作高效率晶片的難度
- ✘ 解決方式:絕緣層電潤濕現象

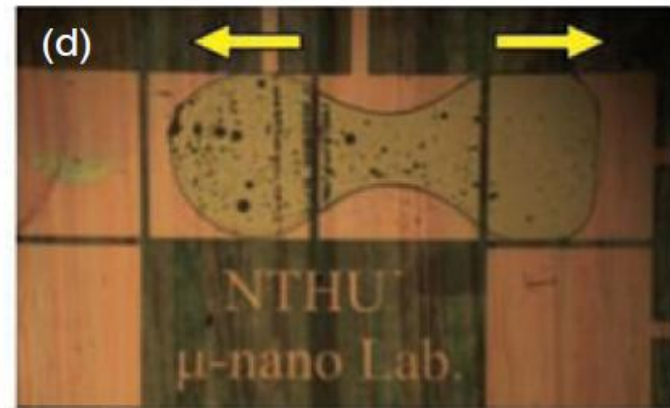
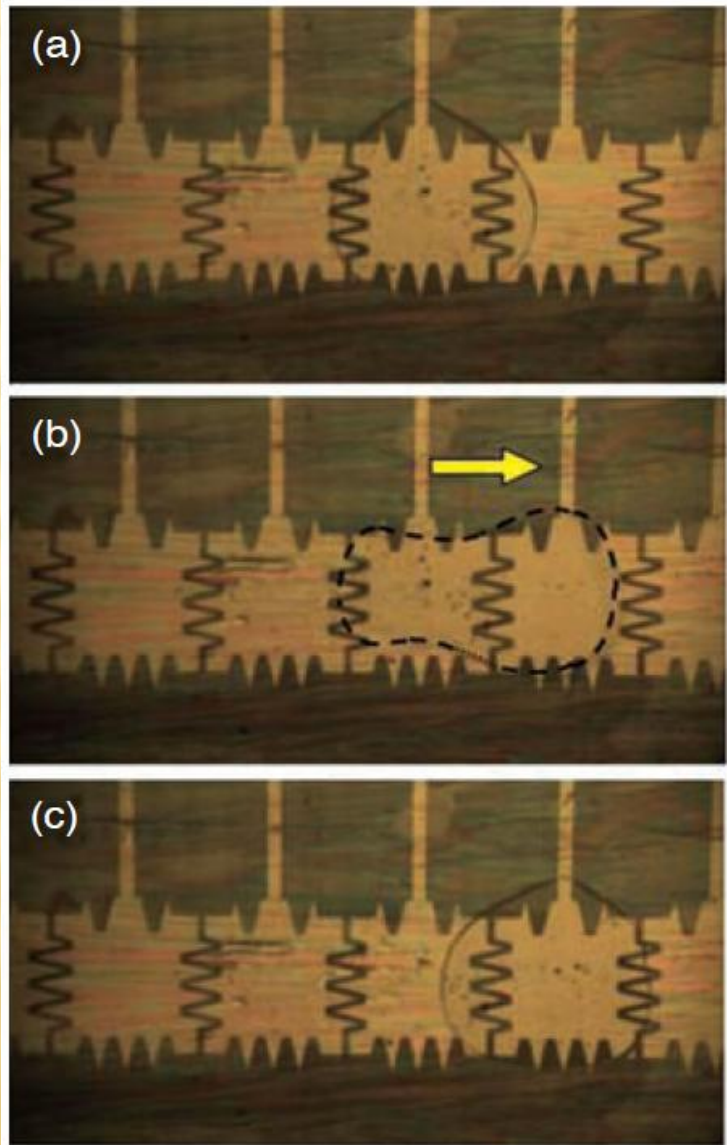


進階運用:數位化微流體操作



EWOD數位化微流體平台示意圖 平台上的操作電極如同火車的軌道一般，微流體會沿著所鋪設的路徑運動。而依據不同的正負極接線方式，又可把EWOD平台區分為封閉式與開放式兩種。圖（a）由於微液珠限制在上下雙層電極板之間運動，因此稱為封閉式；圖（b）則是把原本上層的電極整合至下層電極板，使得微液珠可以在開放式的平台上運動。

液珠的移動、融合、分裂、產生



EWOD數位化微流體操縱 圖中展示的是微液珠在EWOD平台上的動態過程。圖 (a) ~ (c) 是體積1微升微液珠的運動過程，藉由電極的訊號控制，成功移動液珠的位置；圖 (d) 是單顆體積2微升的液珠進行分裂的過程，藉由同時驅動位於液珠兩側的電極，可以形成反方向的拉力，使液珠一分为二。

Q&A

謝謝大家