مقاله مروری

مروری بر کاربردهای تراشه‌های میکروسیال در تشخیص‌های بیولوژیکی

سعید پرهوده[1*]، قادر الهوردی[2]

۱- گروه فیزیک، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران
۲- گروه بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۰۹/۱۳ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۴/۰۹

چکیده

پیشرفت‌های اخیر در دانش و فناوری سبب شده است تا شاهد انقلاب در بسیاری از حوزه‌های مختلف علمی و صنعتی باشیم. اصطلاح آزمایشگاه در یک تراشه یا به‌عبارت‌دیگر انجام انواع آنالیزهای پیچیده تنها در مدت‌زمان اندک و در یک فضای بسیار کوچک اصطلاحی است که در سال‌های اخیر بسیار رایج گردیده و آنچه درگذشته به‌عنوان یک آرزو مطرح بوده اکنون به‌صورت عملی و واقعی وارد زندگی نوع بشر شده است. در این مقاله تلاش گردیده تا نوع خاصی از فناوری آزمایشگاه بر روی یک تراشه که البته یکی از رایج‌ترین آن‌ها نیز هست، یعنی دانش و فناوری میکروسیال (میکروکانال) موردبحث و بررسی قرار گیرد. گستره وسیع کاربرد این فناوری سبب گردیده است تا استفاده از آن به‌سرعت عملی گردد. هرچند گستره‌ی این فناوری بسیار وسیع است و در بسیاری از شاخه‌های علم و صنعت وارد گردیده اما در اینجا تنها کاربردهای این فناوری در حوزه‌های تشخیصی در پزشکی و بیولوژی موردتوجه قرار گرفته است. در این مقاله به‌خصوص به بررسی دستگاه‌های ساخته‌شده با فناوری میکروسیال برای آنالیز DNA، دستگاه‌های تشخیصی بر اساس جداسازی، دستگاه‌ها برای بررسی، مرتب کردن و آنالیز عمومی سلول‌ها و دستگاه‌های مبتی بر اساس پروتئین موردبحث و بررسی قرار گرفته است.

کلمات کلیدی: آزمایشگاه در یک تراشه، میکروسیال، میکروکانال، نانوفناوری، بیولوژی، میکروفلوئید

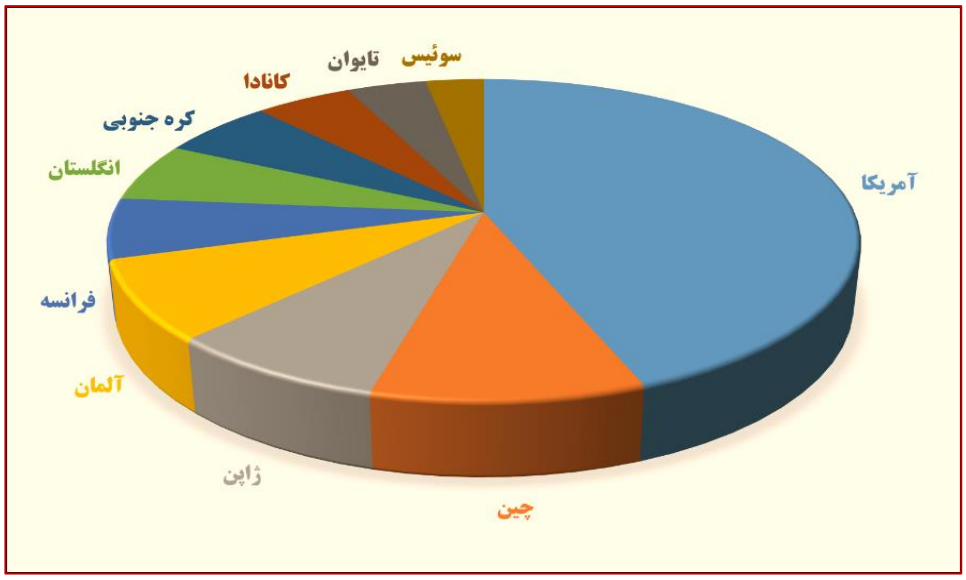
مقدمه

میکرو و نانوفناوری نویدبخش انجام کارهای جدید در حوزه‌های مختلف علوم هستند. یکی از حوزه‌هایی که بسیار تحت تأثیر این پیشرفت‌ها قرار گرفته است مباحث تشخیص و آنالیز است (۱، ۲). در سال‌های اخیر فناوری‌های مختلفی مبنی بر فناوری‌های نانو و میکرو جهت تسهیل در انجام آنالیزها، افزایش دقت و سرعت جمع‌آوری و تحلیل داده‌ها، کاهش زمان و هزینه‌های اندازه‌گیری و آنالیز داده‌ها و کوچک کردن تجهیزات آنالیزی ایجاد شده است (۳، ۴). یکی از این فناوری‌ها که به‌خصوص در دهه گذشته و حاضر بسیار موردتوجه قرار گرفته است، فناوری میکروسیال یا میکروکانال است. درک اهمیت و جایگاه این فناوری در میان دانشمندان و محققان حوزه‌های مختلف سبب گردیده است تا حجم عظیمی از تحقیقات و پژوهش‌های علمی در سال‌های اخیر بر روی بسط و توسعه استفاده از این فناوری قرار گیرد (۷-۵) این فناوری در موارد بسیار متنوعی همچون ساخت میکرو راکتورها برای فرآوری مواد شیمیایی (۸، ۹)، میکروسیالات برای آنالیز DNA (۱۲-۱۰)، سنتز نانوذرات (۱۳، ۱۴)، کاربردهای بر پایه پروتئین (۱۵، ۱۶) و ایمونولوژی (۱۷، ۱۸)، انتقال حرارت میکرو (۱۹، ۲۰) و سیستم‌های تولید انرژی میکرو (۲۱، ۲۲) کاربرد پیدا کند.

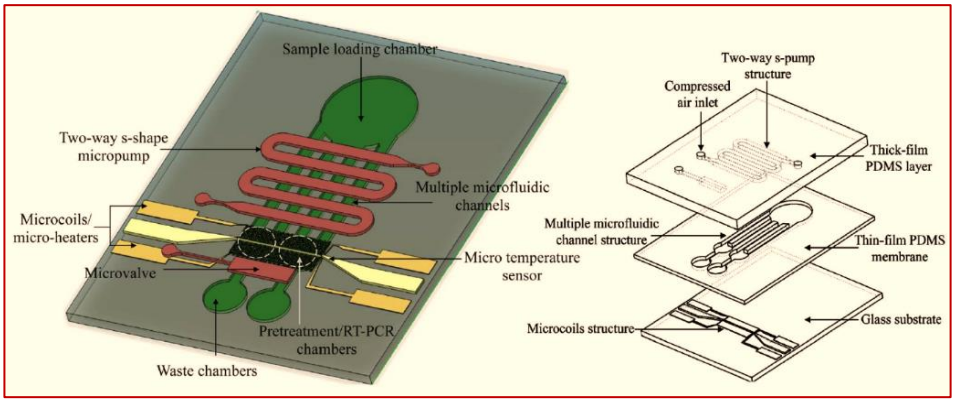
در این مقاله تلاش گردیده است تا مروری بر کاربردهای این فناوری جدید درزمینه‌ی پزشکی و زیست‌فناوری صورت گیرد. در نمودار ۱، ده کشور پیشتاز درزمینه‌ی میکروسیال، بر اساس حجم مقالات منتشرشده در این زمینه آورده شده است (۲۳).

میکروسیال غالباً به دانش مدیریت و کنترل سیالات در مقیاس نانو لیتر تا میکرو لیتر گفته می‌شود (۲۴). عملکرد این فناوری در مقیاسی نزدیک به سلول‌های بیولوژیکی به ما توانایی انجام کارهایی را می‌دهد که انجام آن‌ها با فناوری‌های بیوتکنولوژی معمولی سخت یا غیرممکن است (۲۵، ۲۶). محیط میکرو ایجادشده در اطراف سلول‌ها یا همان میکروکانال‌ها به‌خوبی

*نویسنده مسئول: **سعید پرهوده**، گروه فیزیک، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز، شیراز، ایران
Email:saeed.parhoodeh@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-9843-0046



نمودار ۱- ده کشور پیشتاز درزمینه‌ی میکروسیال، بر اساس حجم مقالات منتشرشده در سال‌های اخیر (۲۳).



شکل ۱- شماتیک کلی تراشه‌ی RT-PCR (۳۲)

قابل‌کنترل می‌باشند و فضای کوچک میکرو مقیاس آن‌ها، توانایی بهره‌گیری از خواص فیزیکی و هیدرودینامیکی را به شیوه‌ای منحصربه‌فرد فراهم می‌سازد (۲۷، ۲۸)

به‌علاوه مقیاسی که در آن میکروسیال کار می‌کند باعث می‌شود تا نیاز به واکنش‌گرهای زیستی گران‌قیمت و نانوکاتالیست‌ها برای انجام واکنش‌ها و آنالیزها به حداقل برسد. فناوری میکروسیال که مرتبط با سیستم‌های آنالیز کامل میکرو (µTAS)[1] یا آزمایشگاه بر روی یک تراشه (LoC)[2] است به‌سرعت درحال‌توسعه بوده و باعث ایجاد یک انقلاب بزرگ در صنایع شیمیایی، دارویی، بهداشتی و غذایی شده‌اند. دستگاه‌های میکروسیال دارای مزایای زیادی هستند که از آن جمله می‌توان به‌سرعت بالای انجام آنالیزها، بازده زیاد و مصرف کمتر معرف‌ها نام برد. همچنین باید در نظر داشت که این ادوات را می‌توان به‌راحتی با فناوری لیتوگرافی به شیوه دلخواه ساخت (۳۱-۲۹).

آنالیز DNA

یکی از کاربردهای میکروسیال‌ها که در سال‌های اخیر بسیار موردتوجه قرار گرفته است درزمینه‌ی آنالیز DNA است. برای آنالیز DNA، تکثیر کردن امری اجتناب‌ناپذیر است. یکی از روش‌های ساده تکثیر واکنش زنجیره‌ای پلیمراز یا به‌اختصار PCR[3] است. لین و همکاران یک سیستم مینیاتوری رونویسی معکوس واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (RT-PCR)[4] تکثیر سریع اسید نوکلئیک و تشخیص باکتری و ویروس را ارائه دادند. دستگاه

[1] Micro-total analysis systems
[2] Lab-on-a-Chip
[3] Polymerase Chain Reaction
[4] Reverse-transcription polymerase chain reaction

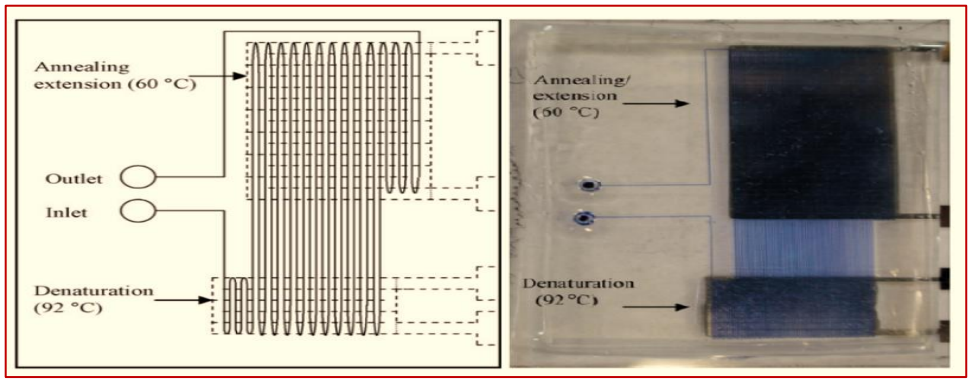
متشکل از یک میکرو پمپ پنوماتیکی دوراهه مارپیچی (به شکل S) و یک جداکننده زیستی مغناطیسی برای جدا کردن و غنی کردن ویروس‌ها و باکتری‌ها بود (شکل ۱).

این دستگاه را همچنین می‌توان به‌عنوان یک محفظه گرمایش گر میکرو برای انجام RT-PCR به کار گرفت. با استفاده از این دستگاه، باکتری‌ها و ویروس‌های موردنظر با موفقیت و با انتخاب پذیری زیاد آنتی‌بادی‌های جفت شده با بسترهای مغناطیسی، مورد جداسازی قرار گرفتند. پس‌ازآن RNA/DNA به‌طور خودکار با استفاده از میکرو گرم‌کننده‌های روی تراشه و حس‌گر میکرو دما تکثیر شدند (۳۲).

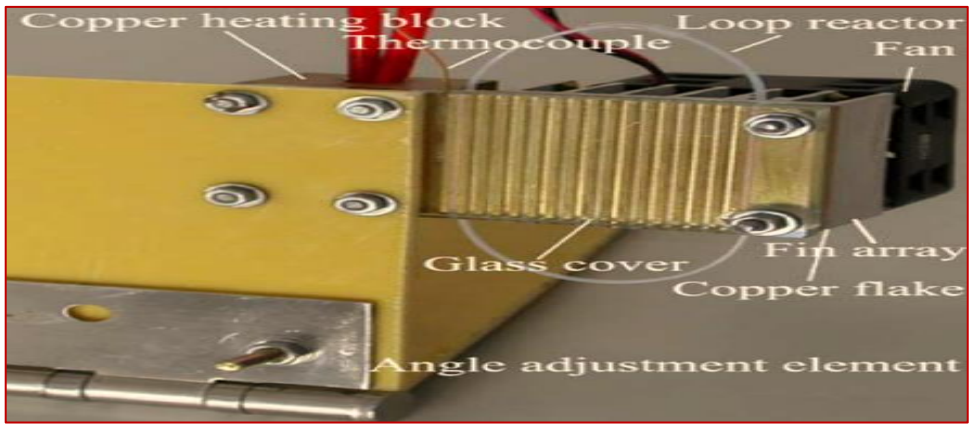
یو و همکاران یک دستگاه PCR با جریان میان‌گذر را ارائه

به‌وسیله‌ی لیتوگرافی نرم ساخته شده بود و یک تراشه گرم‌کن شیشه‌ای که با روش لیتوگرافی استاندارد ساخته شده است، بود. در این دستگاه برای سوار کردن اجزاء، به‌جای عملیات پلاسمای اکسیژن، از لایه اتصال‌دهنده‌ی PDMS استفاده شده است. با این دستگاه قطعات DNA با طول‌های مختلف ۲۱۹ bp، ۲۹۸ bp و ۸۴۲bp با موفقیت تکثیر شد. همچنین دستگاه پس از شست و شوی کافی هیچ آلودگی جانبی را نشان نداد (شکل ۲) (۳۳).

به‌علاوه، لیو و همکاران با به‌کارگیری یک سیستم میکروسیال شامل الکترود هم صفحه از نوع الکتروووتینگ بر روی دی‌الکتریک (EWOD)[۶] یک فرایند لیگاز اتوماتیک در حجم فوق میکرو برای DNA را ارائه دادند که با بهینه‌سازی این دستگاه می‌توان آن را



شکل ۲- شماتیک و تصویر PCR میکروکانال ساخته‌شده توسط یو و همکاران (۳۳)



شکل ۳- شماتیک PCR میکروکانال ساخته‌شده توسط زانگ و زینگ (۳۵)

کردند که دارای گرمایش گرهای مقاومتی یکپارچه از جنس کروم بود. دستگاه پی سی آر فوق متشکل از یک تراشه میکروکانالی پلی دی متیل سیلوکساین (PDMS)[۵] که

به‌عنوان یک روش کارآمد موازی شبیه‌ساز DNA به کار گرفت (۳۴). زانگ و زینگ یک سیستم میکروسیال گرادیان دما برای تکثیر DNA ایجاد کردند. سیستم میکروسیال آن‌ها از یک ماژول

[5] Polydimethylsiloxane

[6] Electrowetting on- dielectric

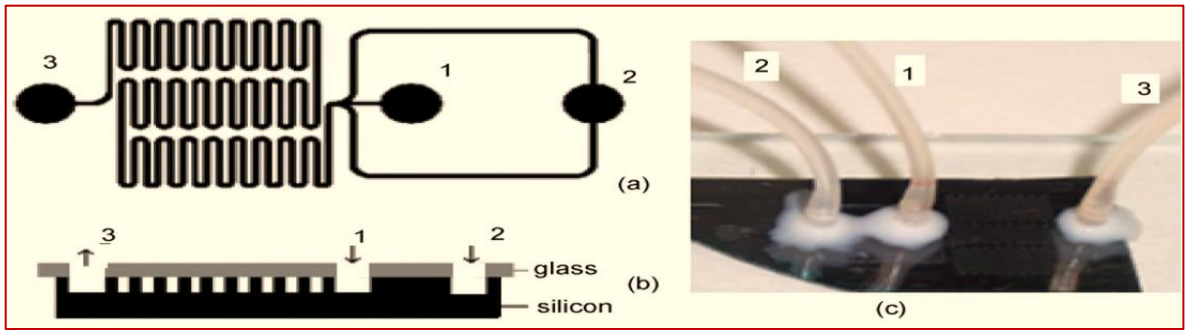
پوسته مسی رسانای حرارت که به یک هیت سینک پولیش شده‌ی آلومینیومی به همراه یک فن کوچک متصل شده، تشکیل شده بود. با به‌کارگیری کامل نواحی داغ (۹۷-۹۰ درجه سانتی‌گراد) و نواحی سرد (۷۰-۶۰ درجه سانتی‌گراد) بر روی این دستگاه گرادیان دما، MG-PCR[7] از سه واکنش موازی قطعه ۱۱۲ bp DNA اشرشیاکلی در یک جریان پیوسته انجام می‌پذیرد (شکل ۳) (۳۵).

چن و همکاران یک تراشه میکروسیال ساختند که دارای ابعادی در حدود ۲ × ۱/۲ cm است، این دستگاه از یک بستر اصلی سیلیکونی ساخته‌شده و یک کانال مارپیچ بر روی آن حکاکی شده است (شکل ۴). عملیات تکثیر DNA با این دستگاه در حدود ۲۰ دقیقه طول می‌کشد (۳۶).

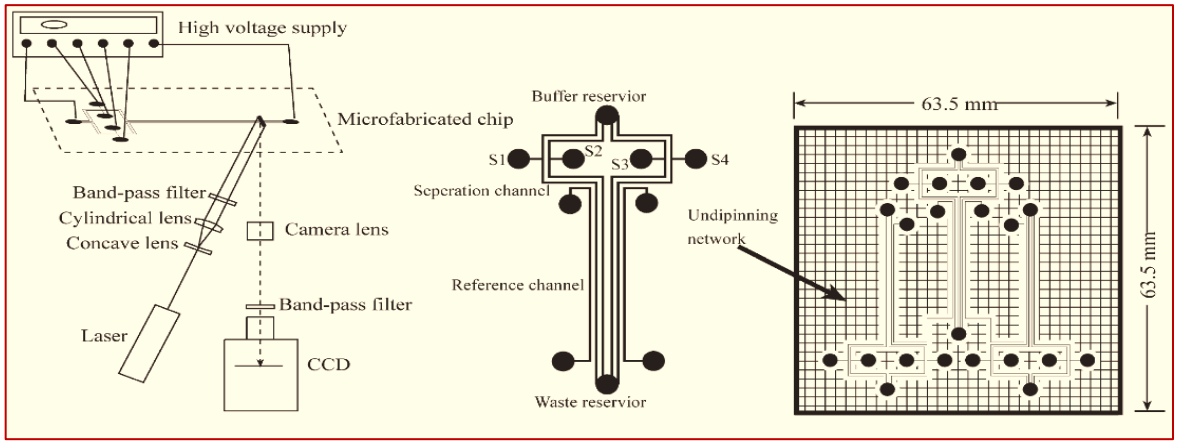
این اجزا و دینامیک آن‌ها در زمان میسر خواهد بود. از این منظر روش‌های تفکیک و جداسازی نقشی اساسی در سیستم‌های بیولوژیکی ایفا می‌کنند.

الکتروفورز مویین (CE)[8] یکی از روش‌های مهم جداسازی در سیستم‌های بیولوژیکی است که بر اساس تفاوت در سرعت حرکت آنالیت‌ها در یک میدان الکتریکی کار می‌کند. از زمان معرفی الکتروفورز مویین در اوایل ۱۹۸۰ به دلیل عملکرد عالی، سرعت‌بالا و نیاز اندک به نمونه و مصرف کم معرف‌ها، این تکنیک به‌سرعت پیشرفت کرده است (۳۷، ۳۸).

شن و همکاران یک تراشه‌ی متشکل از آرایه‌ای از لوله‌های مویین الکتروفورز را برای الکتروفورز موازی بیومولکول‌ها ساختند. آرایه میکروسیالی تشکیل شده بود از دو مخزن مشترک



شکل ۴- الف) شماتیک، ب) سطح مقطع عرضی و ج) تصویر تراشه میکرو فلوئید ساخته‌شده توسط چن و همکاران، (۱) ورودی، (۲) ورودی بافر و (۳) خروجی دستگاه (۳۶)



شکل ۵- شماتیک دستگاه و تراشه‌ی الکتروفورز مویین ساخته‌شده توسط شن و همکاران (۳۹)

دستگاه‌های تشخیصی بر اساس جداسازی

برای کار بر روی یک سیستم بیولوژیکی در ابتدا باید کل اجزای موجود در سیستم هدف شناسایی شود. پس‌ازآن ارزیابی ارتباط

جفت شده به چهار کانال جداکننده که به کانال تزریق نمونه بر روی یک بستر شیشه‌ی سودا-لایم وصل شده بود. با استفاده از یک کنترل کامپیوتری، تزریق نمونه‌ها و جداسازی آن‌ها در

[7] Microfluidic gradient PCR

[8] Capillary electrophoresis

میکروکانال می‌توانست از طریق شش ماژول خروجی ولتاژ بالا انجام پذیرد. برای مانیتور کردن هم‌زمان جداسازی الکتروفورزی، یک دوربین CCD[9] به همراه یک LIF[10] در چهار کانال به کار گرفته شده بود (شکل ۵) (۳۹).

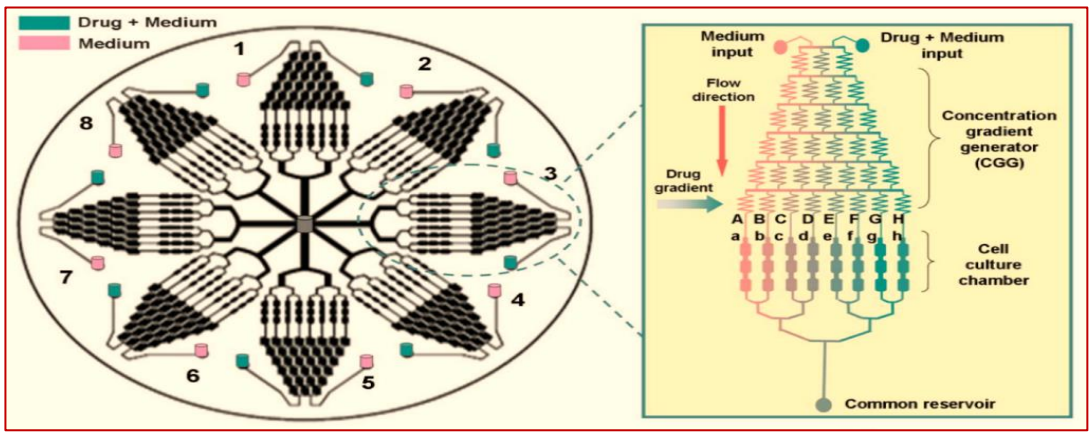
لو و همکاران طرح ساخت یک تراشه‌ی میکروسیالی را دادند که از جفت کردن پیش تغلیظ و ایزوتاکوفورز (ITP)[11] و الکتروفورز منطقه‌ای (ZE)[12] ساخته شده است. تعیین ساختار ژنتیکی[13] ویروس هپاتیت B (HBV) تنها با یک دوره‌ی تکثیر توسط به‌کارگیری ITP-ZE با موفقیت انجام پذیرفت. در این دستگاه، کلیه مراحل آنالیز جداسازی ITP-ZE شامل تزریق، انباشته سازی و جداسازی به‌صورت پیوسته انجام‌شده و با سوئیچینگ متوالی های ولتاژها انجام می‌پذیرد. نتایج نشان می‌دهد که آنالیز تراشه‌ی ITP-ZE اطلاعات تعیین ساختار ژنتیکی HBV در زمان تقویت PCR را کاهش داده و دارای دقت بیشتری نسبت به روش‌های متداول است (۴۰).

لانگ و همکاران یک دستگاه میکروسیال یکپارچه را بااتصال برخط استخراج فاز جامد به میکرو تراشه الکتروفورز ارائه کردند (chip SPE-CE)[14]. توسط یک غشاء با حفره‌های نانومتری که بین دو بستر PDMS ساندویچ شده است، پیش تغلیظ و جداسازی الکتروفورزی در لایه‌های سیال بالایی و پایینی به‌طور جداگانه و متوالی انجام می‌شود. SPE در یک میکروستون به طول ۲/۵ mm با دو سیم در دو طرف آن برای نگه‌داشتن بسترهای سیلیکای پوشانده شده با C-18 انجام می‌پذیرد. محققان توانستند در این دستگاه به بازده بسیار زیاد در جداسازی و افزایش هزار مرتبه‌ای سیگنال‌ها دست یابند (۴۱).

دستگاه‌ها برای بررسی، مرتب کردن و آنالیز عمومی سلول

در مقایسه با روش سنتی استاتیک کشت سلولی در یک محیط همگن در سراسر یک بستر، کشت پرفیوژن میکروسیالی می‌تواند بر روی یک محیط مصنوعی میکرو با کنترل مداوم ذخیره و حذف عوامل محلول اثر بگذارد. به‌علاوه تکنیک ساخت میکرو دارای مزایای افزایش کنترل سیال، توانایی رساندن در مقیاس طول سلول، تخمین سایکولوژی محیط کشت و بهبود کارایی کشت را دارد.

یو و همکاران یک دستگاه میکروسیال مجتمع ساختند که از ژنراتورهای دارای گرادیان پیوسته غلظت محرک و محفظه‌های کشت سلولی موازی تشکیل شده بود. در محفظه‌ها فرآیند رقیق‌سازی و پخش مایع کشت سلولی در مقیاس میکرو، تحریک سلولی و نشانه‌گذاری سلولی در یک دستگاه جمع شده بود (۴۲). آن‌ها از این دستگاه برای غربالگری با غلظت بالا و استخراج حداکثر اطلاعات از پاسخ سلول‌های تومور به غلظت‌های مختلف دارو با کمترین مقدار نمونه و در کوتاه‌ترین زمان استفاده کردند. همچنین آن‌ها از این دستگاه برای توصیف آپوپتوز ناشی از دوکسوروبیسین[15] در سلول‌های انسانی هپاتوسولارکارمیا[16]



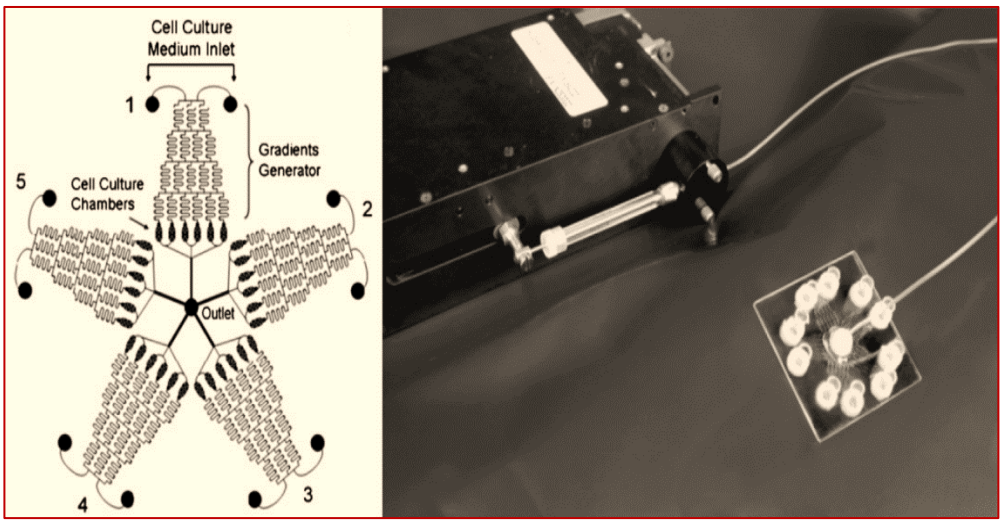
شکل ۶- دیاگرام دستگاه میکروسیال یو و همکاران (۴۲)

[9] Charge coupled device
[10] Laser induced fluorescence
[11] Isotachophoresis
[12] Zone electrophoresis
[13] Genotyping
[14] Solid phase extraction to microchip electrophoresis
[15] Doxorubicin
[16] Hepatocellular carcinoma (HepG2)

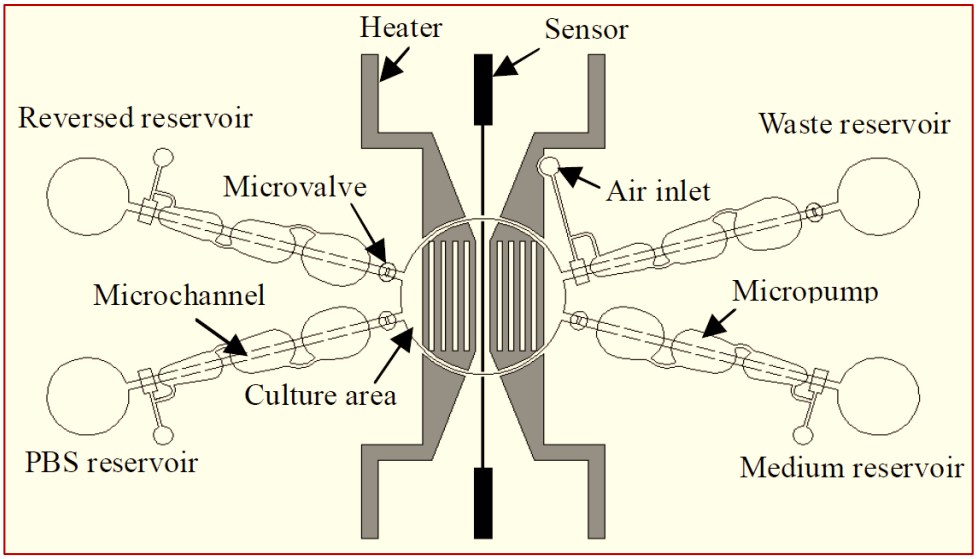
(HepG2) استفاده کرده و با آن تغییر در پارامترهای تحریک مربوط به آپوپتوز را موردبررسی قرار دادند (شکل ۶) (۴۳).

لی و همکاران یک تراشه میکروسیال با شبکه‌های مولد گرادیان موازی که بر روی یک صفحه شیشه‌ای حکاکی شده بود را ساختند. میکروچیپ شامل ۵ ژنراتور گرادیان و ۳۰ محفظه سلول بود که با گرادیان در غلظت دارو در محیط کشت سلول‌ها تزریق می‌شد. گلوتاتیون (GSH)[17] درون سلول‌ها و زنده‌بودن سلول‌ها از تحلیل تصاویر فلورسانس تشخیص داده می‌شد. نتایج نشان دادند که سطح بالای GSH درون‌سلولی بر حساسیت شیمی‌درمانی تأثیر منفی دارد، درحالی‌که کاهش GSH سلولی می‌تواند به‌عنوان یک روش مؤثر برای بهبود حساسیت در شیمی‌درمانی باشد. تراشه‌ی مجتمع میکروسیال قادر به انجام مشخصه یابی چند پارامتری دارو شناختی با یک عملیات آسان است، بنابراین دارای پتانسیل بالای تحقیق در عملیات غربالگری داروها به شمار می‌رود (شکل ۷) (۴۴).

وو و همکاران یک پلتفرم جدید محیط کشت سه‌بعدی (3-D) مبتنی بر پرفیوژن برای توان عملیاتی بالای محیط کشت با استفاده از فناوری میکروسیال ارائه دادند. پلتفرم محیط کشت



شکل ۷- دیاگرام و تصویر دستگاه لی و همکاران (۴۴)



شکل ۸- شماتیک دستگاه کشت اتوماتیک هانگ و لی (۴۶)

[17] Glutathione

سه‌بعدی بر اساس لیتوگرافی SU-8 است و از فرآیند تکرار پلی دی متیل سیکلوسان ساخته شد. کشت سه بعدی سلول‌های سرطانی با موفقیت انجام پذیرفت. نتایج نشان دادند که طول عمر سلول به بزرگی ۹۵ تا ۹۸ درصد درکشت سلولی ۴۸ ساعته بود (۴۵).

هانگ و لی یک تراشه‌ی جدید که قابلیت کشت سلولی اتوماتیک با استفاده از فناوری نانوسیال را داشت، ارائه کردند (شکل ۸). این محیط کشت سلولی دارای میکروهیترها، یک حس‌گر دمای میکرو، میکرو پمپ‌ها، میکرو شیر، میکروکانال‌ها و یک محیط کشت سلولی و چندین مخزن بوده و با استفاده از فرآیند ساخت سیستم‌های الکترومکانیکی ساخته شده است. یک فرآیند نوعی کشت سلولی برای سلول‌های سرطانی ریه انسانی (A549) با موفقیت با این دستگاه انجام شد تا توانایی این سیستم میکروسیال را در این زمینه نشان دهد (۴۶).

دسته‌بندی سلول‌ها شامل تکنیک‌های زیادی است که برای جمع‌آوری یک گروه از سلول‌ها با مشخصات مشابه استفاده می‌شود. لو و همکاران دستگاه میکروسریال هوشمندی را ساختند که شامل میکرو لوله‌های نیکل، میکرو شیرها و کانال‌ها برای گرفتن و دسته‌بندی سلول‌های خاص بود. به‌عنوان یک نمونه سلول‌های سرطانی A549 به‌طور کاملاً مؤثر گرفته و دسته‌بندی شدند بازده این گیراندازی بین ۶۲ تا ۷۴ درصد بود (۴۷).

دستگاه‌های مبتی بر کاربردهای بر اساس پروتئین

به‌طورکلی، توسعه دستگاه‌های میکروسیال یکپارچه که به‌طور خاص برای تجزیه‌وتحلیل پروتئین طراحی‌شده‌اند، برای تراشه‌های سنتی CE، نسبت به برخی از کاربردهایی که قبلاً ذکر شد، کمتر رشد کرده‌اند.

یکی از جذاب‌ترین تلاش‌های معاصر، نقشه‌برداری از پروتئین‌ها و تعیین ارتباط آن‌ها با شرایط طبیعی و پاتولوژیک است. هضم پروتئین یک عملیات ضروری قبل از شناسایی است. سپس توالی پروتئین‌ها می‌تواند با استفاده از طیف‌سنج جرمی MALDI-TOF-MS[18] و جستجو در پایگاه داده انجام شود. تلاش‌های زیادی برای افزایش سرعت هضم پروتئین صورت گرفته است. یک تراشه شامل راکتور آنزیمی که هضم پروتئین را تسریع می‌کند، توسط لیو و همکاران ارائه شده است. فاز ثابت بستر تریپسین در داخل میکروکانال توسط یک روش سل ژل تهیه شده است. از چنین راکتور میکروسیالی برای هضم کم پروتئین fmol ۱۶ در هر آنالیز استفاده می‌شود. پتانسیل آنالیزی این میکرو رآکتور همراه با تبادل قوی کاتیون و کروماتوگرافی مایع الکترواسپری فازمعکوس یونیزاسیون متوالی طیف‌سنج جرمی[19] (RPLC ESI-MS/MS) برای شناسایی نمونه‌های واقعی از سیتوپلاسمای بافت کبد انسانی نشان داده شده است (۴۸).

فنگ و همکاران یک میکرو رآکتور یکپارچه نانولیتر مبتنی بر تریپسین که با میکرو RPLC-MS/MS برای آنالیز پروتئومیک تفنگ ساچمه‌ای[20] جفت شده بود را گزارش داده‌اند. پروتئین‌ها به‌سرعت توسط میکرو رآکتور هضم شده و پروتئین هضم شده‌ی حاصل به‌طور مستقیم به میکرو ستون RPLC برای جداسازی وارد می‌شود (۴۹). نوع جدیدی از راکتور تریپسین غیر متحرک توسط ما و همکاران ارائه شده است. با بررسی واکنش‌ها فعالیت آنزیمی تریپسین غیر متحرک محاسبه گردید. نتایج نشان داد که سرعت هضم حدود ۶۶۰۰ بار سریع‌تر از حالتی است که در محلول آزاد انجام می‌شود (۵۰).

یک نانورآکتور بر اساس سیلیکای مزوپروس[21] برای هضم کارآمد پروتئین‌ها در مزوکانال‌ها توسط کیاو و همکاران ارائه شده است. این نانو رآکتور دارای مزایای زمان کوتاه هضم با حفظ فعالیت آنزیمی است و راه امیدوارکننده‌ای برای پیشبرد و توسعه پروتومیک‌ها را به دست می‌دهد (۵۱).

در مطالعه‌ای، میو و همکاران با استفاده از یک دستگاه میکرو فلوئیدیک به‌اصطلاح H-cell نسبت به تعیین ضرایب انتشار پروتئین در غلظت‌های مختلف، pHها، قدرت‌های یونی و ویسکوزیته‌های حلال مختلف اقدام کردند. در این مطالعه، انتقال پروتئین در کانال‌های H-cell بین دو جریان لایه‌نازک در دوشاخه مختلف که حاوی غلظت پروتئین اولیه متفاوت هستند، اتفاق می‌افتد. ضرایب انتشار پروتئین بر اساس میزان جرم پروتئین منتقل‌شده، ابعاد کانال و زمان تماس بین دوشاخه‌ی جریان محاسبه می‌شود. در این پژوهش، میزان انتشار لیزوزیم، سیتوکروم C، میوگلوبین، اوآلبومین، سرم گاوی آلبومین و

[18] Matrix assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF-MS)
[19] Reversed-phase liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry
[20] Shotgun proteomic analysis
[21] Mesochannels

اتانرسپت بررسی شده است. همچنین دقت روش ارائه‌شده با ضرایب انتشار اندازه‌گیری شده با استفاده از تکنیک‌های دیگر در سایر مقالات که اندازه‌گیری در آن‌ها با شرایط حلال مشابه انجام شده است، مورد مقایسه قرار گرفته است (۵۲).

بحث و نتیجه‌گیری

در این مقاله تلاش گردید تا پیشرفت‌های اخیر در ساخت دستگاه‌های میکروسیالی در زمینه‌های تشخیص در بیولوژی موردبررسی قرار گیرد. سرعت پیشرفت این علم به‌گونه‌ای است که آنچه امروز در آزمایشگاه ساخته می‌شود به‌سرعت وارد چرخه اقتصاد و بازار می‌گردد. از این منظر، این فناوری علاوه بر آنکه در بسیاری از موارد سبب تسهیل در این امور گردیده، ازلحاظ اقتصادی هم دارای جایگاه ویژه‌ای است. درواقع هرچند در حال حاضر محصولات این فناوری دارای جایگاه ویژه‌ای در بازار می‌باشند، اما به نظر می‌رسد با توجه به‌سرعت پیشرفت این فن‌آوری سهم این دانش در بازار آینده به‌صورت تصاعدی افزایش می‌یابد. باید توجه داشته باشیم که این دانش در بسیاری از موارد رقیبی بی‌بدیل برای فناوری‌های موجود و سنتی است و به نظر می‌رسد در آینده‌ای نزدیک با توجه به مزایای این فناوری بتواند جایگاه بسیاری از آن‌ها را تسخیر نماید. مزایایی همچون سرعت زیاد آنالیز، حجم اندک دستگاه‌های آنالیزی، نیاز اندک به نمونه جهت آنالیز، امکان پرتابل بودن دستگاه آنالیزی و هزینه اندک ساخت تجهیزات، چشم‌انداز بسیار روشنی را برای دانش و فناوری آزمایشگاه بر روی تراشه یا میکروسریال رقم می‌زند. لذا به نظر می‌رسد سرمایه‌گذاری بر روی این فناوری در کشور ضروری و اجتناب‌ناپذیر است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را از مرکز تحقیقات فمتوی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز به خاطر فراهم آوردن زمینه‌های این مطالعه را اعلام می‌نمایند.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

References

1. Jain KK. Nanodiagnostics: application of nanotechnology in molecular diagnostics. Expert Review of Molecular Diagnostics. 2003(2) 3: 153-161.
2. Kumiko M, Nazrul I. Nanotechnology systems of innovation—An analysis of industry and academia research activities. Technovation. 2007(11); 27: 661-675.
3. Sahoo S K, Parveen S, Panda J J. The present and future of nanotechnology in human health care. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. 2007(1); 3: 20-31.
4. Andersson H, Van den Berg A. Microtechnologies and nanotechnologies for single-cell analysis. Current Opinion in Biotechnology. 2004(1); 15: 44-49.
5. Sonker M, Sahore V, Woolley A T. Recent advances in microfluidic sample preparation and separation techniques for molecular biomarker analysis: A critical review. Analytica Chimica Acta. 2017; 986: 1-11.
6. Fan Y Q, Gao F, Wang M, Zhuang J, Tang G, Zhang Y J. Recent Development of Wearable Microfluidics Applied in Body Fluid Testing and Drug Delivery. Chinese Journal of Analytical Chemistry. 2017(3); 45: 455-463.
7. Liu Z M, Yang Y, Du Y, Pang Y. Advances in Droplet-Based Microfluidic Technology and Its Applications.Chinese Journal of Analytical Chemistry. 2017(2); 45: 282-296.
8. Grundtvig I P R, Daugaard A E, Woodley J M, Gernaey K V, Krühne U. Shape optimization as a tool to design biocatalytic microreactors. Chemical Engineering Journal. 2017; 322: 215-223.
9. Ramírez A, Sebastián V, M Reyes, Santamaría J, Monzón A. In-situ preparation of a highly accessible Pt/CNF catalytic layer on metallic microchannel reactors. Application to the SELOX reaction. -Applied Catalysis A: General. 2019; 505: 193-199.
10. YinLim W, TongGoh B, MeiKhor S. Microfluidic paper-based analytical devices for potential use in quantitative and direct detection of disease biomarkers in clinical analysis. Journal of Chromatography B. 2017;1060: 424-442.
11. Arduini F, Micheli L, Moscone D, Palleschi G, Piermarini S, Ricci F and et al. Electrochemical biosensors based on nanomodified screen-printed electrodes: Recent applications in clinical analysis. TrAC Trends in Analytical Chemistry. 2016; 79: 114-126.

12. Lin X, Leung K H, Lin L, Lin L, Lin S, Leung C H and et al. Determination of cell metabolite VEGF165 and dynamic analysis of protein–DNA interactions by combination of microfluidic technique and luminescent switch-on probe. Biosensors and Bioelectronics. 2016; 79: 41-47.
13.Ju J, Zeng C, Zhang L, Xu N. Continuous synthesis of zeolite NaA in a microchannel reactor. Chem Eng J. 2006; 116: 115-121.
14. Luan W, Yang H, Tu S T, Wang Z M. Open-to-air synthesis of monodisperse CdSe nanocrystals via microfluidic reaction and its kinetics. Nanotechnology. 2007; 18: 175603-175608.
15. Mu L, Liu Y, Cai S Y, Kong J L. A smart surface in a microfluidic chip for controlled protein separation. Chem Eur J.2007; 13: 5113-5120.
16. Duan J C, Liang Z, Yang C, Zhang J, Zhang L H, Zhang W B and et al. Rapid protein identification using monolithic enzymatic microreactor and LC–ESIMS/MS. Proteomics. 2006; 6: 412-419.
17. Tang D, Yuan R, Chai Y. Magnetic control of an electrochemical microfluidic device with an arrayed immunosensor for simultaneous multiple immunoassays. Clin Chem.2007;53: 1323-1329.
18. Luo C X, Fu Q, Li H, Xu L P, Sun M H, Ouyang Q and et al. PDMS microfludic device for optical detection of protein immunoassay using gold nanoparticles. Lab Chip. 2005; 5: 726-729.
19. Cheng P, Wu H Y, Hong F J. Phase-change heat transfer in microsystems. J Heat Transfer. 2007; 129: 101-107.
20. Xia Z Z, Yang G Z, Wang R Z. Experimental investigation of capillary-assisted evaporation on the outside surface of horizontal tubes. Int J Heat Mass Transfer. 2008; 51: 4047-4054.
21. Lee C Y, Chuang C W. A novel integration approach for combining the components to minimize a micro-fuel cell. J Power Sources2007;172: 115-120.
22. Xiao Z, Yan G, Feng C, Chan P C H, Hsing I M. A silicon-based fuel cell micro power system using a microfabrication technique. J Micromech Microeng.2006;16:2014-2020.
23. Tu S T, Yu X, Luan W, Löwe H. Development of micro chemical, biological and thermal systems in China: A review. Chemical Engineering Journal2010;163:165–179.
24.Whitesides GM. The origins and the future of microfluidics. Nature. 2006;442:368-373.
25. Domachuk P, Tsioris K, Omenetto F G, Kaplan D L. Bio-microfluidics: biomaterials and biomimetic designs. Adv Mater. 2010;22:249-260.
26. Valencia P M, Farokhzad O C, Karnik R, Langer R. Microfluidic technologies for accelerating the clinical translation of nanoparticles.Nat Nanotechnol. 2012;7:623-629.
27. Mu X, Zheng WF, Sun JS, Zhang W, Jiang XY. Microfluidics for manipulating cells. Small. 2012; 9:9-21.
28. R Kangning, Chen Y, Wu H. New materials for microfluidics in biology. Current Opinion in Biotechnology2014;25:78-85.
29. Pollack M G, Fair R B, Shenderov A D. Electrowetting-based actuation of liquid droplets for microfluidic applications. Applied Physics Letters. 2000(11);77:1725-1726.
30. Choi K, Ng A H, Fobel R, Wheeler A R. Digital Microfluidics. Annual review of analytical chemistry. 2012;5: 413-440.
31. Fair R B. Digital microfluidics: is a true lab-on-a-chip possible? Microfluidics and Nanofluidics. 2007;3:245-281.
32. Lien K Y, Lin W Y, Lee Y F, Wang C H, Lei H Y, Lee G B. Microfluidic systems integrated with a sample pretreatment device for fast nucleic-acid amplification. J Microelectromech Syst.2008(17);288-301.
33. Yu C Y, Liang W S, Kuan I, Wei C H, Gu W G. Fabrication and characterization of a flow-through PCR device with integrated chromium resistive heaters. J Chin Inst Chem Eng. 2007(17); 333–339.
34. Liu Y J, Yao D J, Lin H C, Chang W Y, Chang HY. DNA ligation of ultramicro volume using an EWOD microfluidic system with coplanar electrodes. J Micromech Microeng. 2008; 18:045017.
35. Zhang C S, Xing D. Microfluidic gradient PCR (MG-PCR): a new method for microfluidic DNA amplification. Biomed Microdevices2010; 12:1-12.
36. Chen X, Cui D F, Liu C C. On-line cell lysis and DNA extraction on a microfluidic biochip fabricated by microelectromechanical system technology. Electrophoresis. 2008;29:1844-1851.
37. Liu B F, Xu B, Zhang G, Du W, Luo Q M. Micro-separation toward systems biology. J Chromatogr. 2006;1106:19-28.
38. Wu D P, Qin J H, Lin B C. Electrophoretic separations on microfluidic chips. J Chromatogr A. 2008; 1184:542-559.
39. Shen Z, Liu X J, Long Z C, Liu D Y, Ye N N, Qin J H and et al. Parallel analysis of biomolecules on a microfabricated capillary array chip. Electrophoresis. 2006;27:1084-1092.
40. Liu D Y, Shi M, Huang H Q, Long Z C, Zhou X M, Qin J H and et al. Isotachophoresis preconcentration integrated microfluidic chip for highly sensitive genotyping of the hepatitis B virus. J Chromatogr B2006;844:32-38.
41. Long Z C, Shen Z, Wu D P, Qin J H, Lin B C.Integrated multilayer microfluidic device with a nanoporous membrane interconnect for online coupling of solid-phase extraction to microchip electrophoresis. Lab Chip. 2007;7:1819-1824.

42. Ye N N, Qin J H, Shi W W, Liu X, Lin B C. Cell-based high content screening using an integrated microfluidic device. Lab Chip2007;7:1696-1704.
43. Ye N N, Qin J H, Shi W W, Liu X, Lin B C. Characterizing doxorubicin-induced apoptosis in HepG2 cells using an integrated microfluidic device. Electrophoresis. 2007;28:1146-1153.
44. Liu D, Wang L H, Zhong R T, Li B W, Ye N N, Liu X and et al. Parallel microfluidic networks for studying cellular response to chemical modulation. J Biotechnol. 2007;131:286-292.
45. Wu M H, Huang S B, Cui Z F, Cui Z, Lee G B. A high throughput perfusion-based microbioreactor platform integrated with pneumatic micropumps for three-dimensional cell culture. Biomed Microdevices. 2008;10:309-319.
46. Huang C W, Lee G B. A microfluidic system for automatic cell culture. J Micromech Microeng.2007;17:1266-1274.
47. Liu Y J, Guo S S, Zhang Z L, Huang W H, Baigl D, Xie M and et al. A micropillar-integrated smart microfluidic device for specific capture and sorting of cells. Electrophoresis. 2007;28:4713-4722.
48. Liu Y, Qu H Y, Xue Y, Wu Z L, Yang P Y, Liu B H. Enhancement of proteolysis through the silica-gel-derived microfluidic reactor. Proteomics2007;7:1373-1378.
49. Feng S, Ye M L, Jiang X G, Jin W H, Zou H F. Coupling the immobilized trypsin microreactor of monolithic capillary with -RPLC–MS/MS for shotgun proteome analysis. J Proteome Res.2006;5: 422-428.
50. Ma J F, Liang Z, Qiao X Q, Deng Q L, Tao D Y, Zhang L H. Organic–inorganic hybrid silica monolith based immobilized trypsin reactor with high enzymatic activity. Anal Chem 2008;80:2949-2956.
51. Qiao L, Liu Y, Hudson S P, Yang P Y, Magner E, Liu B H. A nanoporous reactor for efficient proteolysis. Chem Eur J. 2008;14:151-157.
52. Yu M, Silva TC, van Opstal A, Romeijn S, Every HA, Jiskoot W, et al. The Investigation of Protein Diffusion via H-Cell Microfluidics. Biophys J. 2019;116(4):595–609.

Review Article

A Review of Microfluidic Chips Applications in Biological Diagnosis

Saeed Parhoodeh[1*], Ghader Allahverdi[2]

1. Department of Physics, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran
2. Department of Biochmistry, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran

Received: 04 Dec 2018 Accepted: 30 Jun 2019

Abstract

Recent advances in science and technology caused the Revolution in many different fields of science and Industry. The term lab on chip or performing difficult analyses only in a short time and in a small space is an expression which becomes very common in recent years. Today, the things which were wishes in the past, are becoming real and inserted in the real life of humankind. In this article, it is tried to study and discuss a special kind of lab on chip technology, which is called microfluidic (or microchannel). Although this is a vast technology, and it was inserted in many branches of Science and Industry, but here, we have discussed only the applications of this technology in medical and biological diagnostic fields. In this article, we have especially surveyed the devices which were made based on this technology for DNA analysis, devices for detection based on separation, devices for cell sorting and handling and devices for protein-based applications.

Keywords: Lab on a chip, Microfluidic, Microchannel, Nanotechnology, Biology

***Corresponding Author: : Parhoodeh Saeed,** Department of Physics, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran
Email:saeed.parhoodeh@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-9843-0046

Journal of Fasa University of Medical Sciences 9 (2019): 1346-1356