

Braun Tibor

■ ELTE Kémiai Intézet, MTA Könyvtár és Információs Központ | braun@mail.iif.hu

A „labor-egy-kártyán”-tól a „szerv-egy-kártyán” át a „test-egy-kártyán”-ig

A mikrofluidika diadalútja

Bevezetés

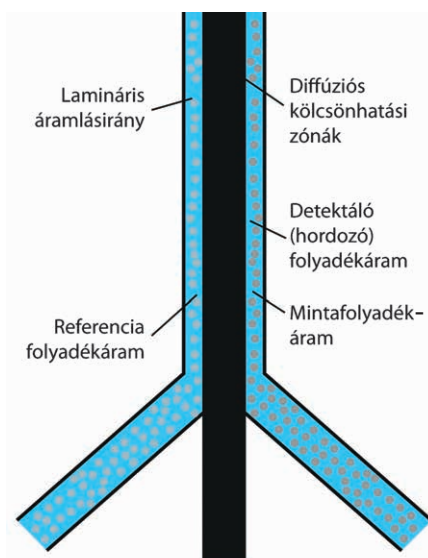
Jelen dolgozat elején nem tudunk néhány etimológiai, illetve fordítási kérdést elkerülni. Ez már azért sem lehetséges, mert a fenti címszavak zöme, mint feltételezhető, az angol nyelvből származik. Angolul ezek elnevezése „Lab-on-a-Chip”, „Organ-on-a-Chip” és „Body-on-a-Chip”. Ezen utóbbi még „Human-on-a-Chip”-ként is használatos. Ezeknek még a magyar nyelvben nincs általánosan elfogadott megfelelője. A fentiekben, mint látható, a „chip” szó a közös nevező, bár ennek fordítása a magyar nyelvben a szakirodalomban néha az eredeti „chip”-ként, illetve magyarítottan „csip”-ként is szerepel, illetve használatos. Ez ellen jelen szerzőnek több kifogása is van főleg abból a szempontból, amiből a dolgozatban a jobb áttekintés miatt használatra kerülnek. Az első kifogás az, hogy úgy véljük, a *chip* fogalmat és kifejezést már az angol nyelv, és ezáltal a magyar nyelv is, az elektronikában és a számítástechnikában értelmezésileg is monopolizálta. Ennek alátámasztására vegyük a „chip” wikipédiabeli definícióját[1]: „integrált áramkör, szilíciumlapra épített kicsiny elektronikai eszközök és az ezeket összekötő vezetékhalózat összessége”. A második kifogás a fenti definícióban szereplő méret, azaz a *kicsiny* ellen van. Az angol *chip*-et ugyanis az internetes SZTAKI angol–magyar szótár így fordítja: szilánk, repeszdarab, kőszilánk, fahulladék, fémhulladék, forgács, fémgforgács, szelet. Az e dolgozatban szereplő eszközök e méretjellemzésnek nem felelnek meg. Úgy véljük ugyanis, az utóbbinak a kártya, illetve a kártyaméret a jobb, helyesebb megfelelője. A kár-

tya a magyar nyelvben közismert szó, aminek hallatán a méret is valószínűleg mindenkinél világossá válik. Tartozunk még itt az angolban használt „-on-a” fordításával. Ezt szintén a jobb érthetőség érdekében „egy”-ként fordítottuk. Mindezek miatt tartottuk a legmegfelelőbbnek a dolgozat főcímében szereplő fordításokat használni.

Mikrofluidika

A mikrofluidika [2,3] egyik legjelentősebb jellemzője az, hogy a folyadékok kis átmérőjű csatornáknak való áramlása során a felület/térfogat hányadosa arányosan nő a méret csökkenésével, és ez számos új mérési lehetőséget nyújt, amint a továbbiakban látni fogjuk.

A mikrofluidika a tudomány és a technológiai rendszerek olyan területe, amelyik kis folyadéktérfogatok (10^{-9} – 10^{-10} liter) áramlásával, feldolgozásával és kezelésével foglalkozik tíztől több száz mikrométer átmérőjű, a fenti eljárásokkal mikrokártyákba véselt, illetve préselt csatornáknak. Mikrofluidikai berendezésnek nevezhetünk minden olyat, amelyik legalább egy ilyen méretű csatornát használ. A jelentősen csökkentett folyadéktérfogatok, illetve azok mozgatási, áramoltatási tulajdonságai számos rendkívül hasznos lehetőséget nyújtanak folyadékok és például sejtek nagyon kis térfogatainak áramoltatására, illetve az ezzel járó folyamatok és detektálások nagy érzékenységgű és felbontóképességgű megvalósítására. Gyors mérésekhez ezeknek az eszközöknek csekély a helyigénye. Mindehhez a mikrofluidika a rá jellemző két tulajdonságát veszi igénybe: a kis térfogatok



1. ábra. Laminaris áramlás [4]

áramoltatását és a szűk csatornáknak létrejövő laminaris áramlást (1. ábra). Ezáltal alapvetően új lehetőségeket teremt a kémiában, a biokémiában, az orvosi biológiában és a gyógyszerkutatás során.

Valószínűnek tűnik, mint említettük, hogy a mikrofluidika létrejöttét és megvalósítását a legjelentősebb és legjellemzőbb módon a mikroelektronikának köszönheti. A legelső kutatásokban és mikrofluidikai alkalmazásokban a mikrocatornák kialakítását kvarc- és üvegekártyákra valósították meg. Azonban kiderült, hogy ezeket a kártyákat rendkívül eredményesen helyettesíthetik a préselt és öntött műanyag kártyák. A mikrofluidikai kutatásokban és fejlesztésekben kvarc- és üvegekártyák helyett, illetve mellett a poli(dimetiloxan-dimetilsziloxán)-ból (PDMS) készült kártyákat is bevezették. A PDMS optikailag

átlátszó, lágy elasztomer. Párhuzamosan azonban más polimerek, például polikarbonátok, illetve poliolefinok igénybevétele is folyt és folyik. Az a könnyedség, amivel az új és még újabb elképzeléseket a PDMS-sel ki lehetett próbálni, és öntéssel, vagy préseléssel mikrofluidikához alkalmassá tenni, a PDMS-t a kutatások és technológiai megvalósítások kulcsfontosságú anyagává tették a mikrofluidika fejlődése során. A PDMS-kártyák hasznos tulajdonsága a rugalmasságuk is.

Mint említettük, a folyadékok áramlásának két formáját különböztethetjük meg csövekben, illetve csatornában: a lamináris és a turbulens áramlást. A lamináris áramlás esetében a fluidum valamely jellemző helyzetének sebessége állandó környezeti körülmények esetében nem lehet az idő véletlen függvénye.

Ennek következményeként konvektív anyagátadás csak az áramlás irányában jöhet létre. A Reynolds-szám a folyadék tehetetlenségi és viszkozitási erői hányadosának arányát jelzi, és azt is, hogy egy áramlás lamináris-e. Laminárisnak mondjuk az áramlást, ha a viszkozitási erők uralják a folyadék áramlását a csatornában. Eredetileg a számot *Osborne Reynolds* javasolta 1883-ban áramlások jellegének a leírására. A kis Reynolds-szám lamináris, vagy réteges áramlást jelez, azaz olyat, amiben a folyadékáramok egymással párhuzamosan áramlanak, s csak konvektív és molekuláris diffúzióval keverednek (**1. ábra**). A nagy Reynolds-szám turbulens áramlásra jellemző, azaz olyanra, aminél különböző folyadék-„csomagok” gyors keveredést idéznek elő a csatornában. A lamináris és turbulens áramlás közötti átmenet jellemzően $Re = 2000$ – 4000 értéknél történik. A Reynolds-számot (Re) a következő képlet írja le:

$$Re = \nu \rho l / \mu,$$

ahol ν a folyadék áramlásának átlagos sebessége a csatornában, ρ a folyadék sűrűsége és l a csatorna keresztmetszete, μ a kinematikus viszkozitása. Például víz áramlására egy $100 \mu\text{m} \times 100 \mu\text{m}$ méretű csatornában 10 cm/s sebességgel körülbelül 10 -es Reynolds-szám a jellemző. Ez az áramlás így messzemenően lamináris. Viszont egy $2 \times 2 \text{ mm}$ -es csatornában 10 m/s sebességgel áramló víz Reynolds-száma $20\,000$.

Ugyancsak példaként említhető, hogy a diffúziós anyagátadás 100 -szor gyorsabb, ha a rendszer 10 -szer kisebb, például analitikai elválasztások esetében. Ugyanez érvényes a hőátadásra is. Ezért a mikrofluidikai lamináris áramlás elősegítésére több különböző erő vehető igénybe, például a

nyomás hatása és az elektrooszmózis alkalmazása.

Nyomással való működtetésre mikrofluidikai kártyáknál általában külső vagy a kártyákba beépített pumpákat vesznek igénybe. Elektrooszmotikus nyomás akkor jön létre, amikor egy poláros folyadék érintkezik a szilárd kártyacsatorna felületével és elektromos tér hatása alá kerül. A poláris folyadékkal való érintkezésnél a csatorna fala elektromos töltést vesz fel. Ez elektromos töltésátrendeződést hoz létre a folyadékban, azaz elektromosan ellentétesen töltött vékony ionréteget hoz létre a csatorna falán. Ezt merev rétegnek (stern layer) is nevezik. Ennek külsején vastagabb töltésréteg képződik, amit diffúz rétegnek nevezünk. Ez a réteg a merev réteg polaritásához hasonló töltéseket tartalmaz. A merev réteg ionjai rögzítettek, míg a diffúz rétegbeliek mobilisak. Amikor a csatornára elektromos erő hat, a diffúz réteg töltése folytán mobilissá válik. Például egy kvarckártyában kialakított csatorna felülete felületi bevonatokkal negatív töltésűvé válik. Amikor ez a felület kapcsolatba kerül a folyadékkal, az abban lévő pozitív ellenionok a felületre koncentrálnak a negatív töltés ellensúlyozására. Ez diffúz réteget eredményez, amit az elektromos tér mozgásba hoz. A létrejövő egyenes irányú áramlás profiljának sebessége a következő képlet szerinti:

$$v = \frac{\zeta \epsilon \gamma E}{4 \pi \mu},$$

ahol v a folyadéktömeg sebessége, ζ a csatornafal zeta-potenciálja, ϵ a folyadék, γ a vákuum dielektromos állandója, E a ráható elektromos tér erőssége és μ a folyadék viszkozitása.

A mikrofluidikai kártyákat különböző formákban gyártják annak érdekében, hogy sokféle mintafeldolgozásra és alkalmazásra megfelelővé váljanak. Ezekben kémiai, biológiai, orvosbiológiai és gyógyszerészeti

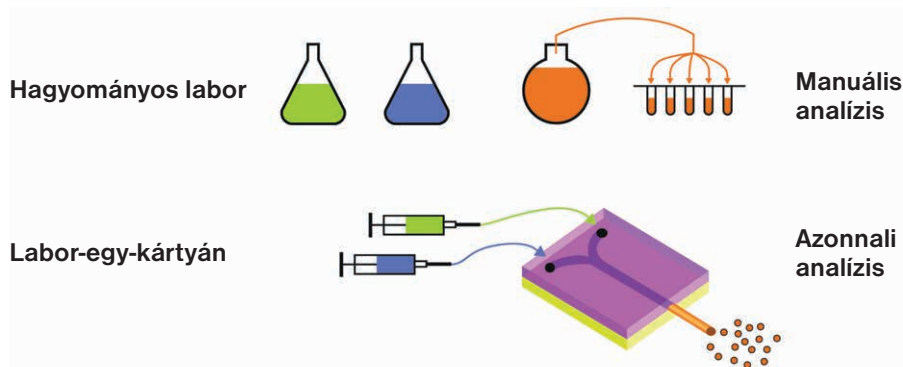
mintaoldatok, illetve reagensek külső megfigyelése, áramoltatása, átírányítása, ágaztatása, keverése, elválasztása stb. oldható meg. A megfelelő eszközökkel ezek egymáshoz és külső berendezésekhez, például pumpákhoz, detektorokhoz csatlakoztathatók [2–5].

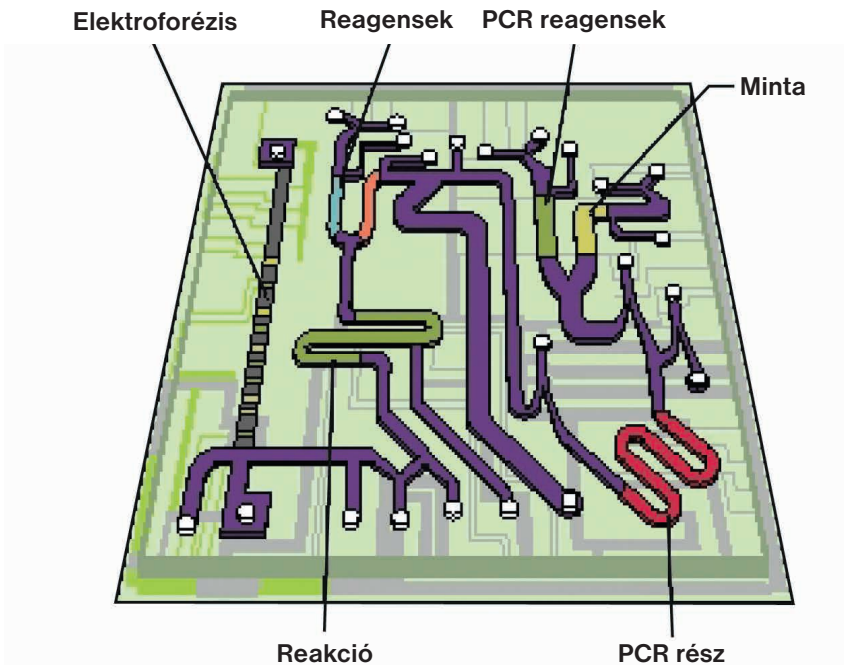
Labor-egy-kártyán

A múlt század ötvenes éveinek végén felfedezték az integrált nyomtatott áramköröket [4]. Az összes elektronikai komponens egyetlen félvezetőre, eleinte germánium-, később szilíciumlapkákra integráltak, s tranzistorokból, ellenállásokból, kondenzátorokból és megfelelő csatlakozóikból álló áramköröket hoztak létre: ezáltal feleslegessé vált az alkatrészek kézi összeszerelése. Az integrált áramkörök építése által ihletve a múlt század kilencvenes éveiben mikrofluidikai kártyákból, csatlakozókból, valamint külső pumpából és detektorokból kialakuló integrált mikrofluidikai berendezések kialakítására adódott lehetőség. Ezeket a szakirodalomban a *Lab-on-a-Chip* névvel jellemezték [5].

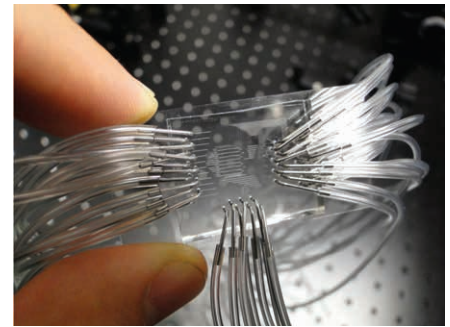
A „labor-egy-kártyán”-t általában kémiai, analitikai, bioanalitikai, orvosanalitikai és gyógyszervizsgálati feladatok megoldására alkalmazták. A következőkben erre néhány példát mutatunk be. A **2. ábra** egyszerű összehasonlítást tesz a normális és a labor-egy-kártyán működésére. A **3. ábrán** az influenzavírus kimutatására alkalmas bioanalitikai labor-egy-kártyán látható [6], míg a **4. ábra** izzadságmintából glükóz meghatározására alkalmas kártyát mutat be [7]. Helytakarékosági okokból már csak egyetlen példát ismertetünk az **5. ábrán**. Ez a berendezés rák-markerek kimutatását teszi lehetővé vérmintákban. A „kémiai-szintézissel-egy-kártyán” megoldással itt nem foglalkozunk. Ugyanis az egy később megírandó dolgozat témája lesz.

2. ábra. Kézi analízis és lamináris áramlás labor-egy-kártyán [5]

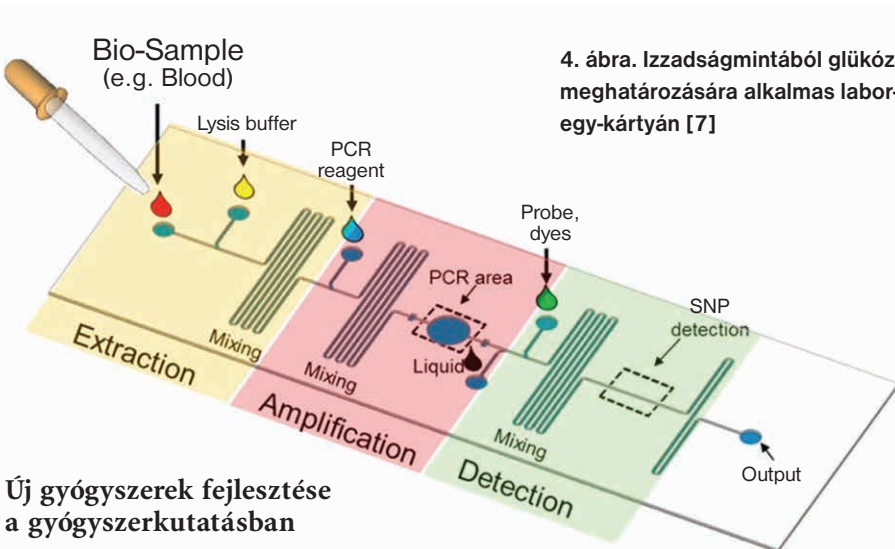




3. ábra. Influenzavírus detektálására szolgáló labor-egy-kártyán [6]



5. ábra. Korai periódusú rák kimutatására alkalmas labor-egy-kártyán [8]



4. ábra. Izzadságmintából glükóz meghatározására alkalmas labor-egy-kártyán [7]

Új gyógyszerek fejlesztése a gyógyszerkutatásban

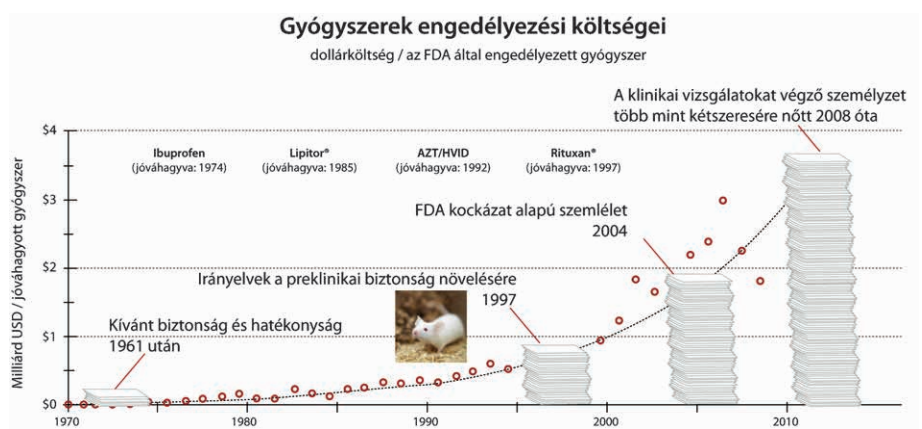
Mint közismert, valamely új molekula útja az első vizsgálatoktól a jóváhagyott gyógyszerekig hosszú és költséges. Mint a 6. ábrán látható, egy új gyógyszer kifejlesztése, beleértve a szintézist, az állatkísérleteket, a klinikai kísérleteket és a biztonsági járulékokat, dollármilliárdokat igényelhet. A fent említettek közül meg kell említsük a sok áldozatot és erőfeszítést igénylő állatkísérleteket, ami labor-állatok nagy számának a feláldozásával jár. Ugyancsak rendkívül hosszú időt és komoly erőfeszítéseket igényelnek az állatkísérleteket követő klinikai vizsgálatok. Hangsúlyosan megemlítendő, hogy az állatkísérleteknél egyáltalán nem biztos, hogy az állati szervezet ugyanúgy reagál, mint az emberi valamely új gyógyszer kikísérletezésénél. Ezért a

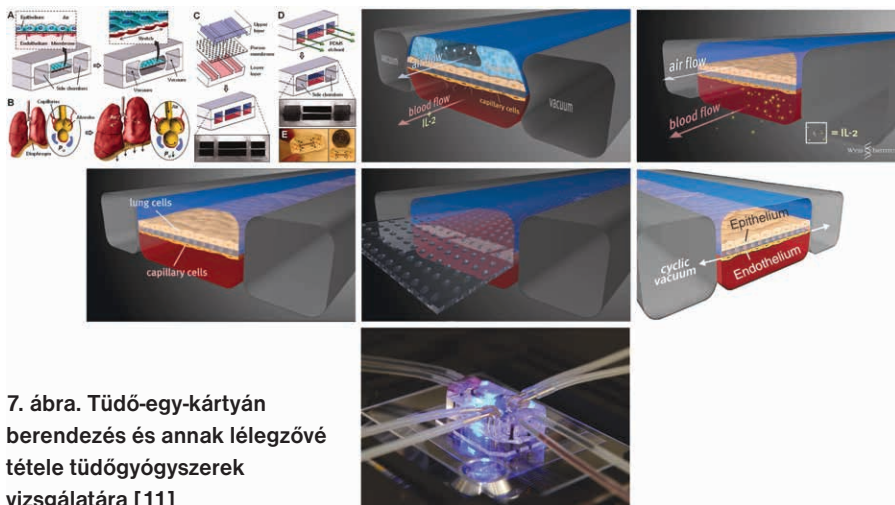
gyógyszeripar már hosszú ideje keres olyan lehetőséget, amiben említett hosszadalmas állatkísérletek helyett az állatot, vagy állatokat olyan in vitro berendezések helyettesítik, amik a kívánt követelményeket mímelni tudják. A már említett mikrofluidika eddig nem látott lehetőségeket nyújt bizonyos sejtkörnyezetek és azokból tenyésztett szövetminták, illetve az azokra gyakorolt hatásoknak vizsgálatára, amik a sejtekre ható mechanikai, kémiai, biokémiai és gyógyszerkémiai hatásokat képesek fiziológias kontextusban reprodukálni.

„Szerv-egy-kártyán”

Számos ilyen rendszer és berendezés használatát javasolták az utóbbi években. Helyhiány miatt itt is egyetlen példát szeretnénk bemutatni egy olyan multifunkcionális mikroberendezésre, amely az emberi alveoláris-kapilláris felület találkozásaként alapját képezheti élő tüdő funkcionalitásának modellezésére. Mint az a 7. ábrán látható, az e célra fejlesztett kártya két párhuzamos mikroszatornából áll, amit egy vékony (10 µm), pórusos polidimetilsziloxánból álló flexibilis mikromembrán választ el. Az elválasztó membránt ECN (fib-

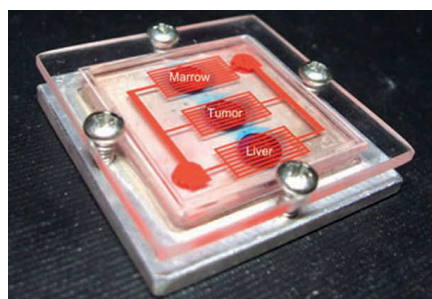
6. ábra. Új gyógyszerek fejlesztési költsége (példa: 1970–2010)





7. ábra. Tüdő-egy-kártyán berendezés és annak lélegzővé tétele tüdőgyógyszerek vizsgálatára [11]

ronectin, vagy kollagén) fedi be, amire a membrán másik felületére emberi alveoláris epiteliális sejteket rétegeztek, illetve tenyésztettek. Amint a sejtek kifejlődtek, levegőt vezettek be az epiteliális csatornába annak érdekében, hogy levegő-folyadék felületet hozzon létre annak érdekében, hogy minél pontosabban hozza létre az alveoláris epiteliális közteret. A beosztásos csatorna konfiguráció a mikrokártyán lehetővé teszi a folyadékáramlás (például vér) manipulációját és sejtek, valamint tápanyagok szállítását az epitéliumhoz és az endotéliumhoz egymástól függetlenül. A normális belélegzéskor az intrapleurális nyomás csökken, ami az alveolák tágulását okozza. Ez levegőt juttat a tüdőbe, ami előidéz az alveoláris epitélium és a közeli epitélium tágulását a mellettük lévő kapillárisokba. A szubatmoszferikus nyomásgyakorlás által okozott tágulás két szélesebb, oldalsó mikrokamra beépítésével jön



8. ábra. Egyszerű test-egy-kártyán [17]

létre a kártyában. Amikor vákuumoztatják ezeket a kamrákat, létrehozható a vékony fal rugalmas deformálása a sejteket tartalmazó mikroszatornák két oldalán. Lényegében egy kártya, amin tüdősejtekből megépítettek egy mesterséges tüdőt, kitűnően helyettesítheti új tüdőterápiás gyógyszerek állatokon (például egereken) végzendő hatás- és toxicitási vizsgálatait. Bár

itt nincs helyünk azok részletesebb ismertetésére, de feltétlenül meg kell említenünk, hogy kidolgozásra kerültek már „szív-egy-kártyán” [12,13], „lép-egy-kártyán” [14], „artériák-egy-kártyán” [14] kártyák, sőt „máj-egy-kártyán” [15], „vese-egy-kártyán” [16] és több más „szerv-egy-kártyán” berendezés is.

Test-egy-kártyán

A mikrofluidika diadalmenete annak a gondolatmenetnek a végén folytatódott, ami felvetette, hogy az egyéni szervek-egy-kártyán logikus folytatása az lehet, hogy például a tüdőt, májat, vesét, lépét modellezző és az említett szerveknek megfelelő sejt kultúrákkal látják el, s így összeállítható egy, az egész testet modellezző, utánczó, emberi vagy állati teljes test. Egy ilyen installáció egyetlen egybefüggő méréssel, szimultán módon mutatni tudná, hogyan reagál a szervek láncolata egy új gyógyszer, oldóanyag vagy toxin hatására. A 8. ábrán egy háromszervi, egyszerű „test-egy-kártyán” berendezést láthatunk. De e téren a tudományos kutatás már azt is megvalósította, hogy a kártyán nyolc szerv szimultán vizsgálata is lehetővé váljon [17]. Bonyolultabb vizsgálatokra alkalmas kártyalehetőségeket mutat be a 9. és 10. ábra [18, 19].

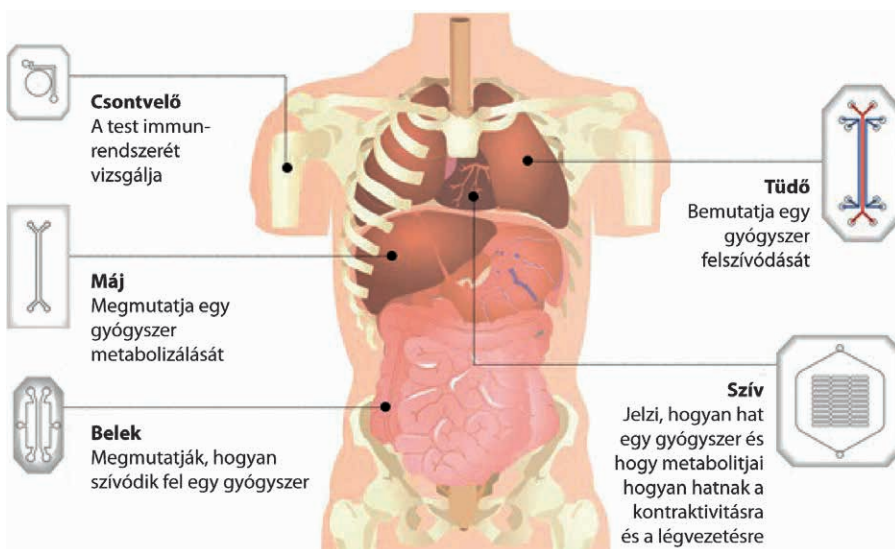
Utószó

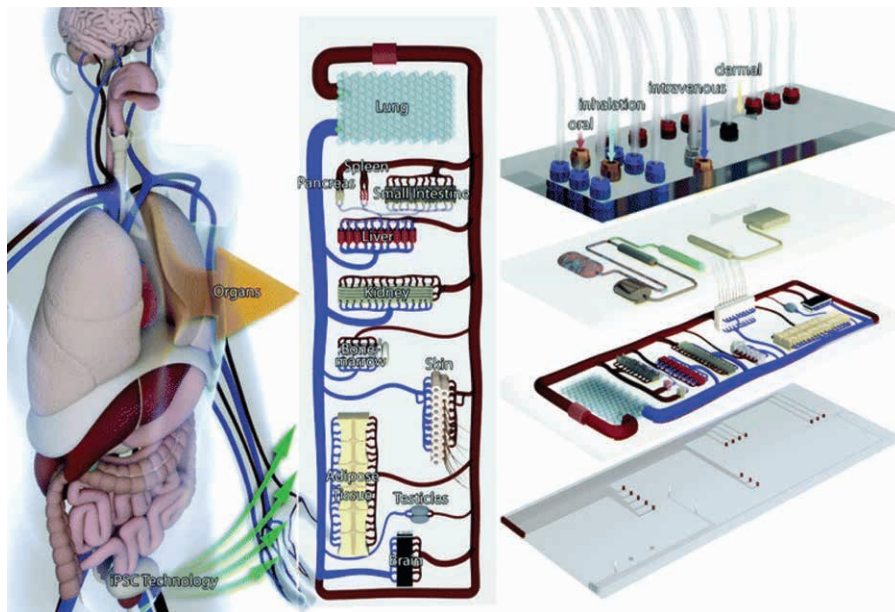
A „labor-egy-kártyán” mikroméretű kártyák már a múlt század nyolcvanas éveitől kezdődően forradalmasítani tudták az analitikai, bioanalitikai és orvosanalitikai vizsgálatokat például azáltal is, hogy elmozdíthatók és felhasználhatók voltak a minták vételi színhelyén. Mint láttuk, a századfordulón végzett kutatások lehetővé tették a „szerv-egy-kártyán” és a „test-egy-kártyán” komplex méréseket, ami jelentősen forradalmasítja a gyógyszerkutatás fejlődését. Bár ez a kutatás még fejlődése legelején tart, az azokhoz fűződő remények újabb, fejlettebb mikrofluidikai lehetőségek megvalósítását helyezik kilátásba. ●●●

IRODALOM

[1] [https://hu.wikipedia.org/wiki/Chip_\(egy%C3%A9rtelm%C5%B1s%C3%ADt%C5%91_lap\)](https://hu.wikipedia.org/wiki/Chip_(egy%C3%A9rtelm%C5%B1s%C3%ADt%C5%91_lap))
[2] <https://en.wikipedia.org/wiki/Microfluidics>
[3] Braun Tibor: A Nobel-díjra érdemes taxisofőr, Lexica Kiadó, Budapest, 2016, 120.
[4] https://en.wikipedia.org/wiki/Laminar_flow
[5] P. C. H. Li, Microfluidic Lab-on-a-Chip for Chemical and Biological Analysis and Discovery, Taylor and Francis, Boca Raton, 2005.
[6] T. R. Reid, The Chip: How Two Americans Invented the Microchip and Launched a Revolution, Simon and Schuster, New York, 1984.

9. ábra. Több szervből kialakítható test-egy-kártyán [18]





10. ábra. Kidolgozás alatt álló, nyolc szervből álló test-egy-kártyán [19]

[7] M. Brivio, W. Verbooma, D. N. Reinhoudt, Miniaturized continuous flow reaction vessels: influence on chemical reactions, *Lab Chip* (2006) 6, 329.

[8] <http://machinedesign.com/news/flu-bug-finder-chip>

[9] Ch-W. Huang, Y-T. Lin, S-T. Ding, L-L. Lo, P-H. Wang,

E-Ch. Lin, F-W. Liu, Y-W. Lu, Efficient SNP Discovery by Combining Microarray and Lab-on-a-Chip Data for Animal Breeding and Selection, *Microarrays* (2015) 4, 570.

[10] <http://phys.org/news/2014-05-ultra-sensitive-nano-chip-capable-cancer-early.html>

[11] D. Huh, D. C. Leslie, B. D. Matthews, J. P. Fraser, S. Jurek, G. A. Hamilton, K. S. Thornele, M. A. McAlexander, D. E. Ingber, A Human Disease Model of Drug Toxicity-Induced Pulmonary Edema in a Lung-on-a-Chip Microdevice, *Science Translational Medicine* (2012) 4, 159.

[12] <http://news.berkeley.edu/2015/03/09/human-hearts-on-a-chip-to-aid-drug-screening/>

[13] A. Mathur, P. Loskill, K. Shao, N. Huebsch, S. G. Hong, S. G. Marcus, N. Marks, M. Mandegar, B. R. Conklin, L. P. Lee, K. E. Healy, Human iPSC-based Cardiac Microphysiological System For Drug Screening Applications, *Scientific Reports* (2015) 5, 8883.

[14] M. Baker, Tissue models: A living system on a chip, *Nature* (2011) 471, 661.

[15] K. Domansky, W. Inman, J. Serdy, A. Dash, M. H. M. Lim, L. G. Griffith, Miniaturisation for chemistry, physics, biology, materials science and bioengineering, *Lab Chip* (2010) 10, 51.

[16] K. J. Jang, A. P. Mehr, G. A. Hamilton, L. A. McPartlin, S. Chung, K. Y. Suh, D. E. Ingber, Human kidney proximal tubule-on-a-chip for drug transport and nephrotoxicity assessment, *Integr Biol (Camb)* (2013) 5, 1119.

[17] M. Baker, Tissue models: A living system on a chip, *Nature* (2011) 471, 661.

[18] <http://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/feature/organ-on-chip-technology-to-revolutionise-drug-development/20065894.article>

[19] U. Marx, H. Walles, S. Hoffmann, G. Lindner, R. Horland, F. Sonntag, U. Klotzbach, D. Sakharov, A. Tonevitsky, R. Lauster, Human-on-a-chip developments: a translational cutting-edge alternative to systemic safety assessment and efficiency evaluation of substances in laboratory animals and man? *Altern Lab Anim.* (2012) 5, 235.

Holl András

Kémiai tárgyú folyóiratok és publikációk az MTA Könyvtárának repozitóriumában

Örömmel számolhatunk be arról, hogy a Magyar Kémiai Folyóirat az első számtól (1895-től) kezdve digitális formában olvasható az MTA Könyvtár és Információs Központ repozitóriumában, a REAL-ban.

A 2016-os évi digitalizálási kampányunk programjába sikerült a Magyar Kémiai Folyóiratot beilleszteni, valamint sikerült a Magyar Kémikusok Lapjából is 16 évfolyamot digitalizálni. A

költségkeret kimerülése és a felvágható, digitalizálásra felhasználható további folyóirat-anyag hiánya ez évre, sajnos, csak ennyit engedett meg. A folytatást tervezzük. Átvettük továbbá mindazokat a folyóirat-számokat, amelyek a Magyar Kémikusok Egyesületének honlapján elérhetőek voltak. A KöKÉL esetében teljes számok nem álltak rendelkezésre a honlapon – az újabb számok esetében csak a borító hiányzik, a régebbieknél előfordul, hogy nem minden cikk, nem minden rovat áll rendelkezésre digitális formában. Itt érdemes lesz a teljes folyóiratot digitalizálni.

Elérhetőségek a REAL-ban

Magyar Kémiai Folyóirat	http://real-j.mtak.hu/view/journal/Magyar_K=E9miai_Foly=F3irat.html
Magyar Kémikusok Lapja	http://real-j.mtak.hu/view/journal/Magyar_K=E9mikusok_Lapja.html
Középiskolai Kémiai Lapok	http://real-j.mtak.hu/view/journal/K=F6z=E9piskolai_K=E9miai_Lapok.html