

醫學工程導論 教材

台北科技大學電通所

李仁貴

生物晶片簡介

- 廣義地說，生物晶片是指在玻璃、矽片、塑膠等材質上，利用微電子、微機械等工業技術來製成應用於生物化學分析的產品，其作用對象可以為基因、蛋白質或細胞組織等。
- 生物晶片技術的主要特點是其分析可信度及精確性高、分析速度快，所使用的樣品及試劑少，可獲得整體性(平行化)的實驗數據。

www.gene-chips.com

www.Lab-on-a-chip.com

[DNA Microarray Protocol Links](#)

http://www.protocol-online.net/molbio/DNA/dna_microarray.htm

DNA遺傳訊息

DNA由A（Adenine, 腺嘌呤）、G（Guanine, 鳥糞嘌呤）
C(Cytosine, 胞嘧啶)、T (Thymine, 胸腺嘧啶)組成。

每條DNA含有兩股互補的AGCT序列。(DNA & cDNA)

在化學鍵結互相牽制平衡的狀態下形成「雙螺旋結構」。
生物遺傳訊息就存在AGCT的排序中。

DNA : deoxyribonucleic acid 脫氧核糖核酸

cDNA : Complementary DNA

生物晶片分類

1. 基因晶片 (DNA chip or Microarray)
2. 蛋白質晶片 (Protein Chip)
3. 微流體晶片 (Micro-fluidics)
4. 實驗室晶片 (Lab-on-a-chip)

基因晶片分類

基因晶片依DNA樣品製備的方式不同又可分為二種。

- 第一種是Affymetrix公司研發出的**光學光刻法(photolithography)**與化學合成法相結合的**光引導原位合成法(light-directed synthesis)**。
- 第二種是Stanford大學所使用的接觸式點樣法，係利用預先合成好的DNA以機器手臂快速、高密度的固定到玻璃片上，這種高密度整齊排列的晶片，很多人稱它為**微陣列技術 (Microarray)**。

微陣列技術 (DNA microarray)

“國際標準”的基因微點陣技術是將探針 (Probe)，將數千或數萬個DNA或cDNA，以高密度點陣固定在經表面化學塗布處理過的玻璃載體表面上，而受測的樣品則是cDNA標地核酸 (target)。再將玻璃片與樣品進行雜交試驗 (Hybridization)。

由於DNA為雙股螺旋結構具有互補的專一特性，就如同拉鍊般的性質，樣本中的標地核酸，會雜交固定在cDNA微點陣玻璃上含有互補的核酸序列的探針的點；再經過清洗將沒有雜交的樣本核酸去掉，就可以記錄下有雜交反應的點的位置。因此，只需要一次的實驗，cDNA微點陣能夠將成千上萬的基因表現的樣式 (Gene Expression Pattern) 記錄下來。

生物晶片的工作原理及應用

生物晶片按其用途可分為樣品製備、生化反應、結果檢測三大類，而縮微晶片實驗室(Lab-on-a-chip)是上述三類晶片的集成。

1. 樣品製備晶片(微流體晶片)

典型的樣品製備晶片包括三維結構過濾器、介電電泳(dielectrophoresis)晶片，它們可用於分離、濃縮特定種類的細胞。

1.1 細胞微過濾用分離晶片

微過濾用晶片是利用在矽片上刻出各種形狀的過濾通道，通道大小為幾個微米。然後，在矽片上黏合上一個玻璃蓋片而完成。舉例來說，血球晶片微過濾器的工作原理是根據人白血球的尺寸比紅血球大的特點，使人外周血流過微過濾器時只讓血漿和尺寸較小的紅血球及血小板通過而攔截住尺寸較大的白血球。另一應用是它可將孕婦外周血中的極少量的胎兒細胞過濾出來，供下一步作產前診斷用。

分離技術

分離技術

關於「分離技術」有幾種不同的意義；

第一類，是將不同的生物分子，從許多組成物中，透過如毛細管電泳(capillary electrophoresis)的方法，達到分離的目的。積極運用微流體晶片開發此方向的公司，有ACLARA Biosciences、Caliper Technologies，以Caliper的LabChip為例，帶有螢光物質的流體，以1毫升/秒的速率，被電滲透幫浦(electroosmotic pump)由上而下帶動，當通過十字管道時，可由控制電場改變成為由右向左的驅動力，此螢光物質被向左驅動，進入分離微管道。毛細管電泳晶片，除了能達到傳統電泳的效果外，它更有快速、自動化、系統整合、更靈敏等優點。

另一類的分離，是要將所要的分子，從稀釋的溶液中抽離出來。例如，有1000個目標分子(target molecules)溶在1ml的溶液中，若能將其濃縮成10nl，而仍有1000個目標分子，是此類“分離”的意義。例如Ochid Biocomputer公司使用含有磁性的DynaL micro-magnetic bead來分離，其他方法亦可使用如離子交換原理、專一性高的ligand-receptor結合等。

細胞分離技術(1)

1.2.1 離心法(centrifugation)

離心法是將細胞懸浮液置於離心管內，利用高速旋轉而產生一離心力來使細胞分離。因此離心力作用依細胞的密度、形狀及大小而有不同的沈澱速率，基於此利用不同細胞間的沈澱速率不同，而達到分離作用。另外為維持細胞活性，選用適當細胞懸浮液的密度、離心速度及時間皆是離心法所要考量的重要條件。

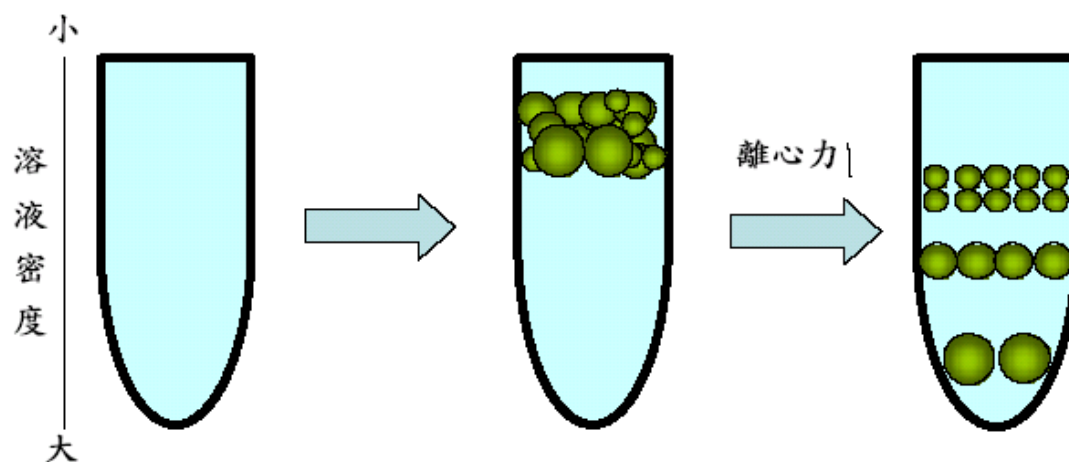


圖 1.1 Rate-zonal 離心法流程圖

細胞分離技術(2)

1.2.2 親和性分離法(affinity separation)

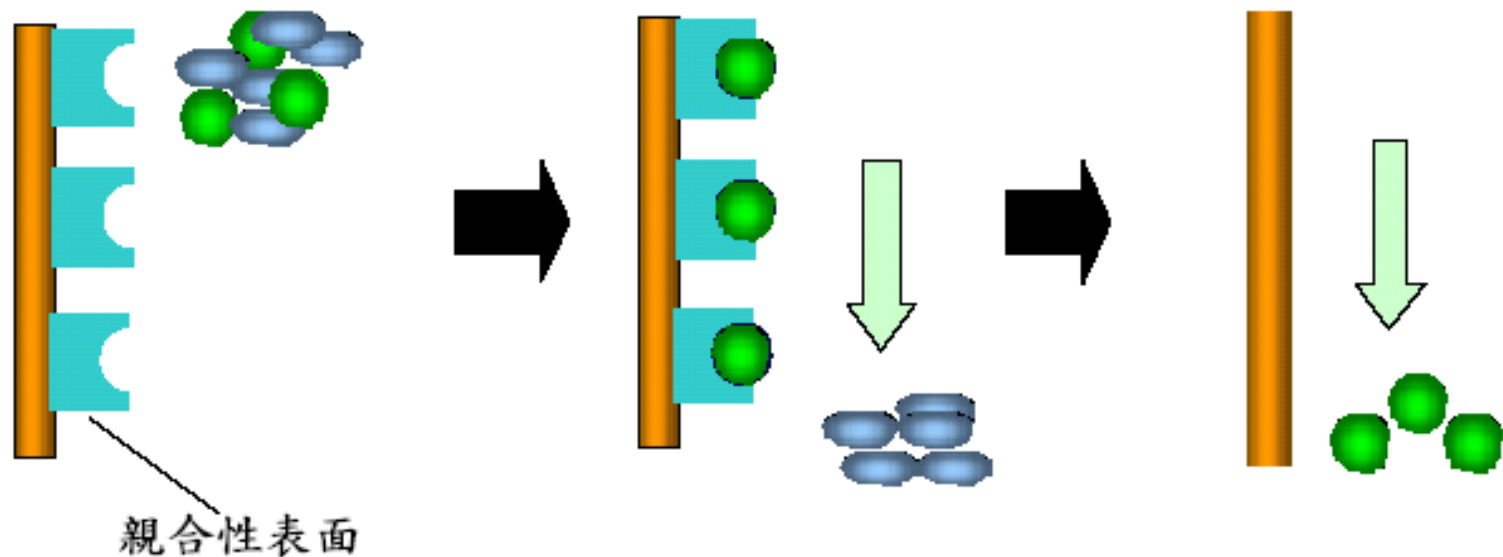
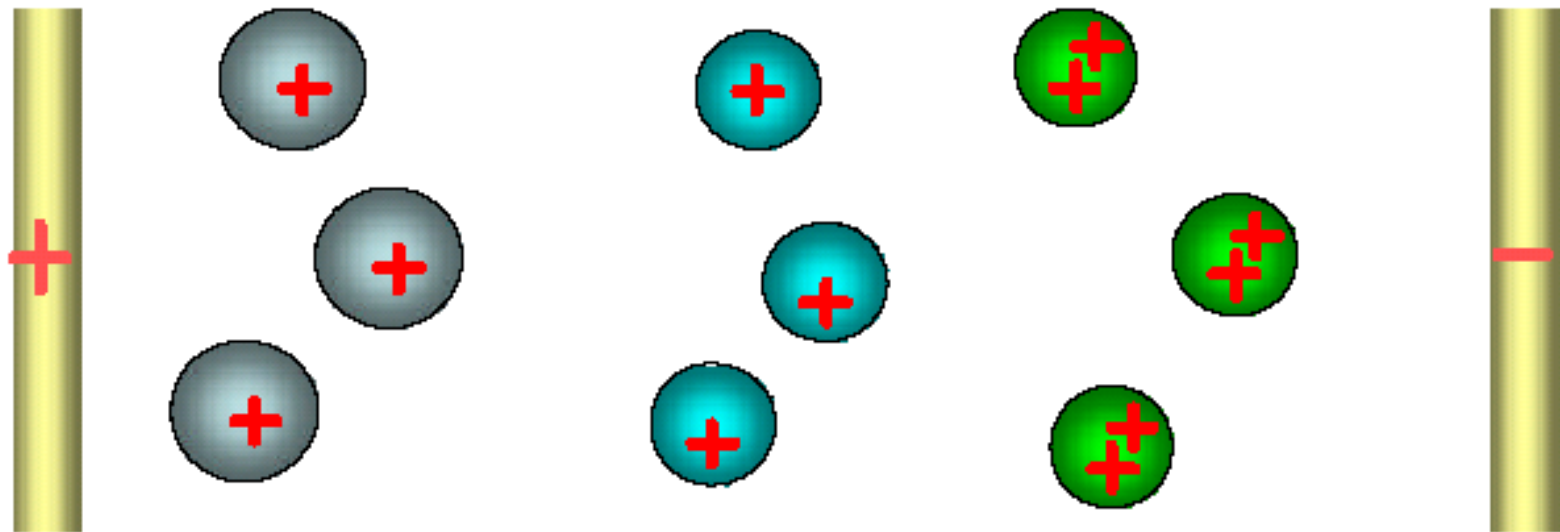


圖 1.3 親和性分離法流程圖

細胞分離技術(3)

1.2.3 電泳法(electrophoresis)

帶電的顆粒在電場作用下向著其電性相反的電極移動，稱為電泳(electrophoresis)[13~15]。電泳分離法為在分離通道中施加一電場，使各種成分依照電荷性質及分子構形上的不同，受電場力影響並隨著電場方向移動，而達到樣本中各種成分分離的效果，如圖 1.4。



介電電泳分離晶片

處於同一交變電場中的不同種類細胞的介電性質不同，所受的介電力方向的大小也將不同。對於兩種具有不同介電性質的細胞，可以藉由選擇適當的細胞懸浮液及所加電場頻率，使得它們的電極化能力分別大於或小於周圍懸浮液的電極化能力。

舉例來說，利用此介電電泳晶片便可將細菌或病毒從血液檢品中分離出來。細胞介電分離技術具有許多特點。

第一 **不需要抗體**，因此，細胞不會在分離過程中，因抗體反應而發生生物性質改變。

第二 **所用交變電場對細胞的作用**是“非破壞性”的。初步研究証明細胞經過這類電場作用後，其生長及分裂性質不會改變。

第三這類技術的使用靈活、**電場強度、頻率、相位**都容易調控，**可自動化**。

第四，該技術還可與其它方法結合使用，以達到最佳的細胞分離效果。

細胞分離技術(4)

1.2.4 流式細胞分選儀(flow cytometry)

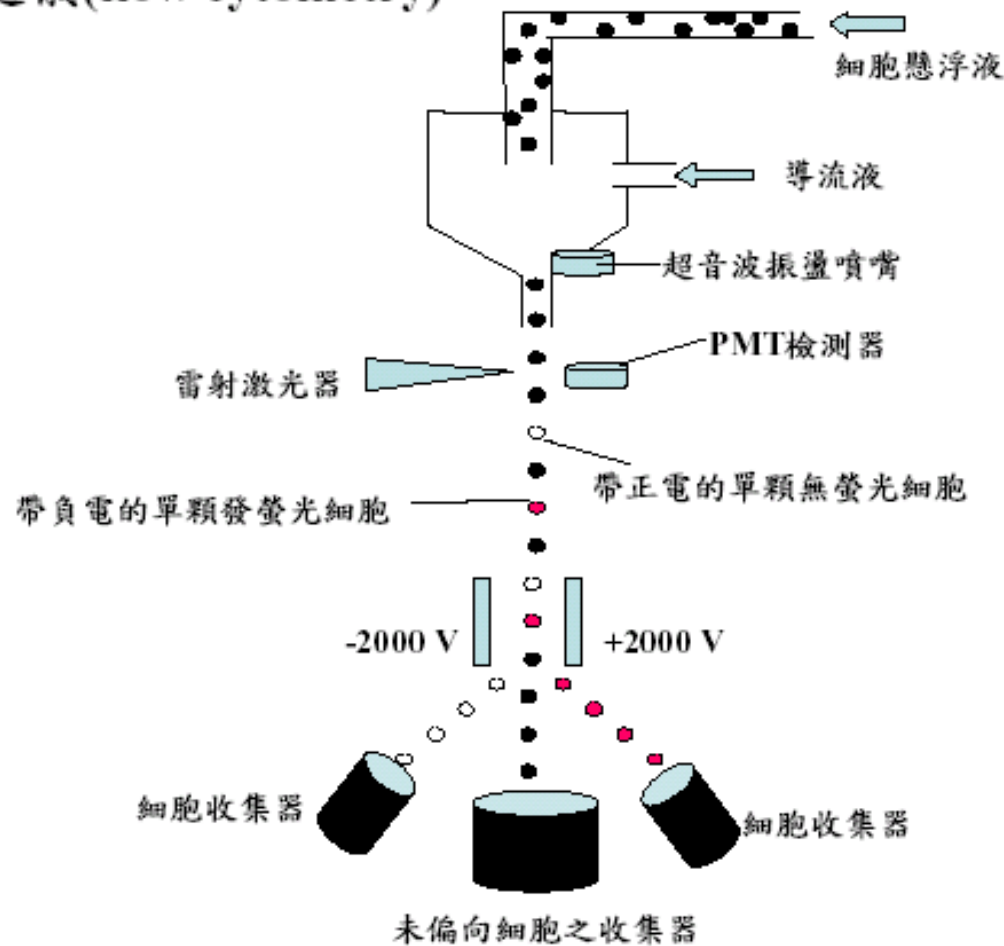


圖1.5 流式細胞分選儀

細胞分離技術(5)

1.2.5 磁場細胞分選儀(high gradient magnetic cell sorting)

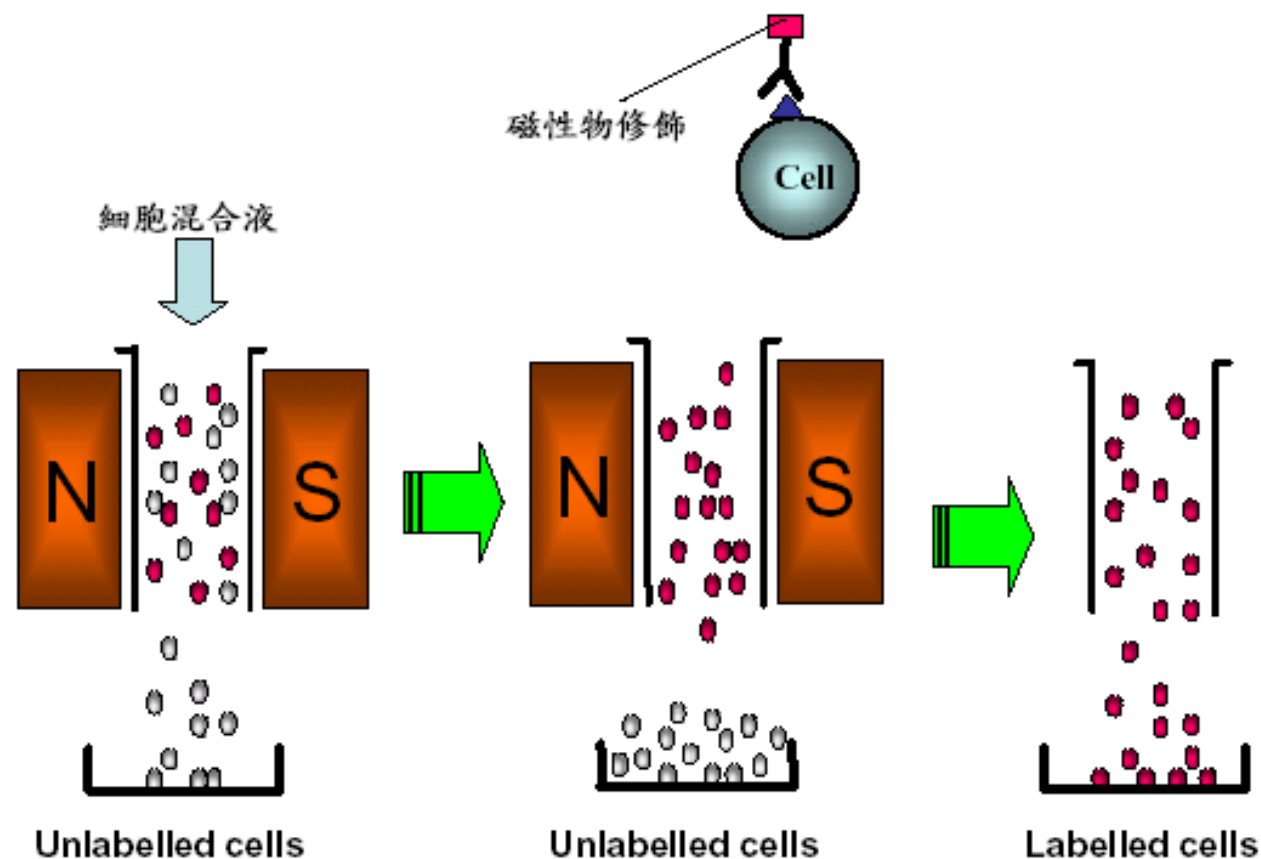


圖1.6 磁場細胞分選儀

微流體晶片 (Microfluidic chip)

所謂微流體晶片 (Microfluidic chip) 或 lab-on-a-chip 晶片，是需將小至幾個微升 (microliter) 甚至奈升 (nanoliter) 體積的液體，導入佈滿毛細管道的晶片中，以機械式或非機械式之幫浦 (pump)，讓液體在微管道中執行混合、分離、或培養、加熱 (heated)、PCR 等實驗室所用的反應。一般微流體的管道，大約相當於一根頭髮的大小。

製程

因為常需涉及微小機電功能，可以導入半導體工業的製程步驟。如早期英國的 Manz 與後來的 Ramsey 都在玻璃材質上，以濕蝕刻的方式完成 CE (capillary electrophoresis) 晶片。而另一種不同於濕蝕刻的方式，稱之為「乾蝕刻」 (dry etching)，相對化學性質的濕蝕刻，乾蝕刻雖花費較高，但其可得較具方正構形的管道。生物晶片的基材並不只限於矽晶片。有更多的可能是以玻璃、石英、PMMA，甚至是塑膠，所以其蝕刻所需嘗試的條件與複雜度更高。

2. 生物化學反應晶片

典型的生化反應晶片是**核酸擴增反應晶片**(PCR Chip)，它是在晶片表面運用微細加工技術刻蝕出反應槽，並在其底部或反面製作微型電極陣列或附加加熱器組。

藉由調控施加於電極或加熱器組的電壓，使反應槽內的溫度可得到精確的控制，形成核酸擴增反應所需的**溫度時間譜**。由於其體積小、表面積大，反應槽的溫度可作迅速改變。因此，通常需數小時的PCR反應可在晶片上10分鐘完成。

例：以95度C高溫將雙股DNA兩股間的氫鍵破壞形成單股DNA。再將溫度調到55度，以反應溶液中的引子與單股DNA雜交。最後將溫度控制在72度使反應溶液中的Tag DNA進行聚合，會使引子朝特定方向延伸。可用於病毒量少的檢測。

PCR: Polymerase Chain Reaction（聚合酶連鎖反應）

3.檢測型晶片

3.1毛細管電泳晶片

毛細管電泳晶片的測序原理與普通毛細管電泳測序原理相同。只是利用各種微細加工技術在矽片、玻璃或塑膠表面刻蝕成三維長槽的反應通道並與另一平面材料黏合形成管道，同時使之陣列化。與常規毛細管電泳相比，毛細管電泳晶片具有更高的分析檢測速度。它可用突變檢測和DNA測序。隨著微加工技術和樣品處理技術的提升，毛細管電泳晶片將可成為高速、高通量的有力分析工具。

3.2 親和結合型晶片 (DNA Chip, Protein Chip)

DNA/Protein晶片是以DNA雜交或蛋白質專一結合特性為基礎，其工作步驟，如上述Microarray流程。

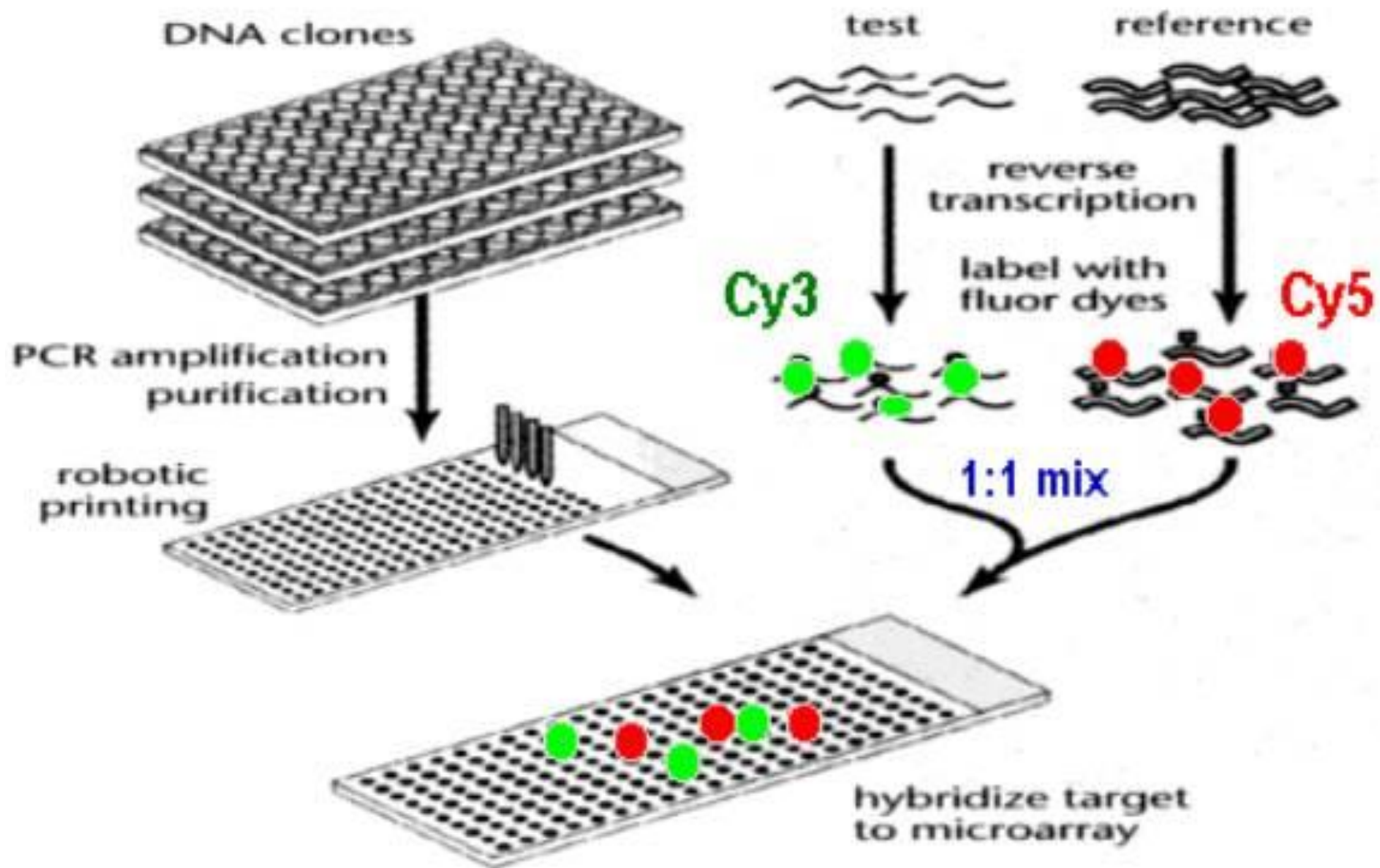
微晶片實驗室 (Lab-on-a-Chip)

- 生物晶片發展的最終目標是要將樣品製備，化學反應到結果檢測的整個分析過程集成化在一個晶片上，以獲得所謂的微型全分析系統 (Micro total analytical system) 或新縮微晶片實驗室 (Lab-on-a-Chip)。

目前已有科學家研製出此一裝置，能從混有大腸桿菌的血液檢品中成功地分離出細菌，在高壓電沖破細胞後，得到純化的DNA，再以另一塊電子增強的DNA雜交晶片分析証實所提取物是大腸桿菌的DNA。

基因晶片實驗流程

- Step 1. 產品設計
- Step 2. DNA sequence收集及資料庫Database建立
- Step 3. DNA probe探針設計，微點陣設計
- Step 4. DNA probe之點陣與固定化
 - Microarrayer printing
 - Immobilization / blocking
- Step 5. 樣品檢體之收集與準備
 - e.g. Tumor cell 收集 (Laser Capture Microdissection)
 - mRNA抽取與純化
- Step 6. Target primer引子設計
- Step 7. RT-PCR擴增與螢光標定
- Step 8. 雜交試驗 (Hybridization)
- Step 9. 螢光掃描與數據分析
 - microarray scanner
 - Data analysis



儀器設備

- **基因庫建立**

- 購入DNA clones / PCR products

- 自動核酸合成儀(DNA synthesizer)

- 自動菌落挑選儀(Colony picking robot)

- 自動液體分注儀(Liquid handling system)

- 恆溫振盪培養箱 / CO₂培養箱(Shaker incubator)

- **PCR反應**

- 聚合連鎖反應器(PCR machine)

- 自動液體分注儀(Liquid handling system)

- 微盤式離心機(Microplate centrifuge)

- 電泳設備(Electrophoresis)

- 電泳膠片影像系統(Gel Documentation)

- **cDNA/RNA 純化**

- 純化微盤耗材(DNA/RNA Purification kit)

- 自動液體分注儀(Liquid handling system)

- 微盤式離心機(Microplate centrifuge)

- 電泳設備(Electrophoresis)

- 電泳膠片影像系統(Gel Documentation)

- **Microarrayer點陣儀**

- 玻璃片(Coated glass slide)

- 點陣針頭組(Pin tools)

- **DNA固定化(immobilization / blocking)**

- 紫外光鍵結儀(UV cross linker)

- **雜交反應**

- 雜交清洗儀(AutoHybridization)

- 雜交盒(Hybridization chamber)

- 恆溫振盪培養箱 Incubator shaker

- **螢光掃描分析儀分析軟體 (Microarray Scanner, analysis software)**

- **定量PCR反應儀(Real-time PCR)**

蛋白質晶片 (Protein Chips)

藉由人類基因圖譜解開、電腦快速進步以及基因晶片 (Gene/DNA chip) 技術漸趨成熟，可預見基因功能研究將可迅速展開，然而生物學家明白 “生物體內的基因表現與蛋白質表現並不能劃上等號”。

蛋白質組 (Proteomics) 研究將成為下一步重要課題。科學家估計人類的基因約3~4萬個，這些基因經過RNA修飾直至蛋白質生成，其可能出現的多樣性應該超過4萬種以上，更加深了研究的複雜性。不過蛋白質晶片如同基因晶片般能提供快速且整體性的分析優勢，可應用於protein-protein interactions, protein-small molecular interactions, and protein-substrate reactions. 相信這是提供解決蛋白質組研究的最佳方法之一。再者，若蛋白質晶片能開發成功，進而取代傳統的臨床檢驗方法。

理論上，蛋白質晶片製備方法與基因晶片方法相似，差異處只是將作用對象改為蛋白質，亦即玻片上點陣樣品和實驗樣品皆為蛋白質(protein/peptide)。

但是在實際的製作與應用卻有非常大的困難，理由如下：

1. **蛋白質的來源取得不易**：這些年來的分子生物研究發展下，已有大量複製或合成DNA的方法及儀器設備。雖然也有蛋白質合成儀等設備，但能合成有功用的蛋白質技術仍有待解決，且採買價格比DNA貴數十倍。
2. **蛋白質容易失去活性**：DNA的穩定性高，可忍受較嚴苛的實驗方法，但是蛋白質若不謹慎處理，則容易斷裂或變性(denature)。
3. **蛋白質晶片載體製作不易**：由於蛋白質對物理或化學性質特別敏感，有些種類的蛋白質容易黏附於載體，但某些則非常挑剔。因此，載體的選擇(substrate)與表面處理(coated slides, blocking...)是一大挑戰。
4. **如何維持晶片上蛋白質的生物活性**：蛋白質的1維、2維、3維結構(protein's conformation)影響其功能，並且蛋白質對所處環境要求也特別敏感，它們有可能在固-液相介面(solid-liquid interfaces)或液-氣相介面(liquid-air interfaces)發生變化。
5. **晶片與檢體間的最佳反應條件(interaction/reaction)**：各式各樣的蛋白質所需的最佳反應條件不一定相同。

醣類晶片 (Carbohydrate Chip)

醣類分子的生理重要性

醣類除了一般人所知是能量的來源之外，另外一個重要的生理功能是參與抗原－抗體的專一性結合。在細胞中能夠攜帶訊息的分子，以DNA及蛋白質最為人所知。

遺傳密碼以ATCG四種分子的線性排列組合儲存於DNA中，而20種氨基酸的不同組成，造就了各式各樣的蛋白質分子。醣類分子與前面兩類分子一樣能夠攜帶特定的訊息。透過不同的分子鍵結位置及結合方式，同樣單糖分子能夠聚合成不同結構的聚合物；再加上單糖分子的種類繁多，使得多醣分子結構能夠攜帶“訊息”。

在細胞中，多醣類分子能夠與蛋白質與脂質形成醣蛋白與醣脂質，進而使得多醣類分子在細胞膜上扮演舉足輕重的角色。

舉幾個簡單的例子：人類的ABO血型以及不同種類感冒病毒，就是以不同結構的多醣分子與對應的專一蛋白質進行結合。

醣類化學的研究困難點

醣類的功能研究，結合了遺傳學、結構生物學、生物化學、有機及分析化學、以及細胞生物學的不同領域。然而醣類化學研究卻無法像DNA或是蛋白質研究有著直接而有效的遺傳分析方法，探討蛋白質－蛋白質或是蛋白質－DNA的交互作用。

其中的困難點是多醣類（或是寡醣分子）的合成有許多不同的酵素參與，使得建構類似像yeast two-hybrid system的體內(*in vivo*)分析系統相當的困難。因此建立能夠以高通量(High throughput)方法來偵測蛋白質－醣類交互作用，將能夠提供研究者不同樹狀結構的醣類所攜帶的生理意義。

醣類微陣列技術的曙光

在2002年三月份的Nature Biotechnology中，Wang等人以微製造方式將48種不同結構的醣類分子點於塗佈硝化纖維素(nitrocellulose)的載玻片上。

這些分子主要來自不同的生物樣本，包含了polysaccharides、glycosaminoglycan、glycoprotein、以及半合成的glycoconjugate。這些醣類微陣列在經過打點及乾燥後，仍然具有與對應抗體（蛋白質）的高度專一性結合，證明打點及固定過程仍然使醣類分子具有生物活性。

微機電部分

包括微流體管道設計與驅動幫浦的開發。具代表性的公司有Caliper、Ochid Biocomputer等公司。以Caliper所設計的晶片—LabChip(R)為例，其累積了許多電腦模擬的設計，並將這些功能性的設計，隨時加入整合到新設計的晶片。

台灣工研院電子所，亦同時開發微流體晶片設計，目前已完成晶片雛型品。

台灣工研院電子所開發的微流體晶片，除了包括晶片系統整合的設計導向之外，更重要的一部分元件，在於其驅動幫浦。

其利用已專利並甫榮獲2000年經濟部發明獎的「氣動無接點式雙向幫浦」，可讓溶液在微管道內進行前後退的雙向移動，透過windows界面，動力系統不直接接觸晶片的方式，進行晶片內微流體的驅動。另值得一提的設計，是Orchid biocomputer其設計的三維微流管道，結合簡單的重力與電液驅動力(electrohydrodynamic flow)，使具生物分子的溶液，在晶片中得到預期的流動。

溫控系統與檢測技術

溫控系統與檢測技術

在微流體系統中，溫度的控制是一重要的因子。加熱部分，除了可透過傳統的加熱材質加熱外，目前亦有選擇使用微波加熱器、(鎢絲燈) 氣動式加熱、紅外線配合光學加熱?。然而，加熱板或者是晶片本身，都不能代表流體本身的溫度，如何改進對溫度系統的感應與定義流體的實際溫度，是目前微流體晶片面臨的課題。

檢測技術的部分，「高感度」的檢測系統，是生物晶片重要的一環。截至今日，大多數的系統，仍是使用螢光性的標示。

相對於基因晶片所須在高密度的晶片上得到訊號(signal)，微流體晶片系統所需使用的光學系統，則較簡單。設計光學系統時，除了光源價格與螢光物質搭配的考量外，「系統整合」更是設計的要項。Agilent Technologies公司所設計的Agilent 2100 Bioanalyzer，即是整合微流體與光學設計的標準例子。

微機電（MEMS）是一個結合電子、生命科學、機械工程、工業應用等相關技術的一種科技，利用MEMS技術所開發出來的產品，可以應用在檢測、醫療、電信、矽晶片、微型科技、感測器、軍事、流程控制、環境工程等各種應用領域，每個國家發展MEMS的方向，常常會與各國的產業特性與銷售通路相結合，而發展出不同的MEMS應用。

封裝技術在MEMS的應用上佔了七～八成的成本，因此是MEMS技術上最重要的關鍵，不過由於MEMS封裝依據應用的不同，並沒有標準化，連結（Interconnection）的方式除了電子式外，還可能是光學式或是流體式，對精密度的要求也相當高，對於外在環境的適應性也有較高的要求，單位生產量也較傳統IC封裝為低，封裝的形式多樣且差異很大，科技的進入門檻相對較高，成為MEMS最重要的市場障礙，應用目前的科技來製作雖很困難，但仍具有可行性。

MEMS的核心科技包括高寬深比的微結構、低應力薄膜、非矽材質的微結構、移動式元件、製程整合與MEMS封裝技術。

生物資訊(BioInformatics)

生物資訊學是一門結合生物學、電腦資訊學及統計學的科學。由於電子科技蓬勃發展及人類基因序列的解碼，其所衍生出的大量訊息，必需能加以解釋成有用的生物醫學知識，而能有效的加以運用。

人類的基因序列預估有30億個(base-G.AT.C)，有功能的基因預估有35000個，其中已確認有功能的基因約僅10000個，依據DNA及蛋白質關係，生物學家並估算人類蛋白質至少有80000種以上，胺基酸序列分析及蛋白質的立體結構分析，其複雜程度也不小於基因體研究。

因此，我們要了解這麼多未知的訊息及其相互關係，必須要開發出高通量(high through-put)的分析技術平台，如生物晶片技術等，然而運用這些技術所得的大量結果，如何有效整理、分析及如何解釋成有意義的生物醫學知識，則是另一項重大考驗。

因此，除了需要更先進的電腦硬體外，新的運算邏輯理論(algorithm)及軟體設計也非常重要。

舉例來說，在尋找藥物標的時候，可輸入所需的條件，利用電腦演算後，預測出最有可能的標的物來先進行研究，大大減少過去的試誤學習方式所耗費的時間及金錢。

平面式微介電泳系統之研發與其在 生物微粒分離上之應用

Development of a Planar Dielectrophoretic
System and Its Applications on Bioparticles

研 究 生：林育德

指導教授：張憲彰

摘要

對於生物微粒的分離，非但要求高純度的分離效率外，經分離後細胞本體不會受破壞更是重要的考量。本研究設計了一介電泳晶片，主要根據細胞與分離溶液間不同的介電特性，且利用非均勻性交流電場對細胞具非破壞特性的介電誘發能力，產生非對稱的電極化程度，使細胞受電場力作用後往高或低電場強度的方向移動而分離。此介電泳力之大小和方向依存於細胞和分離溶液的介電特性、外加交流電場強度等參數。

生物感測分析技術

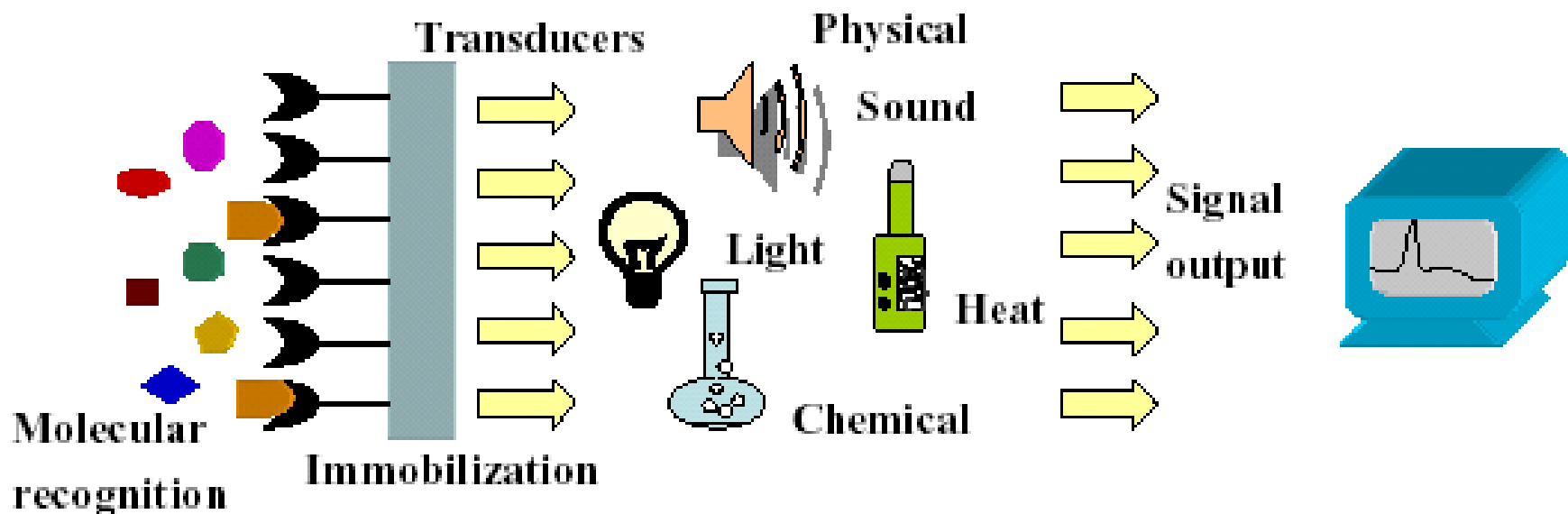


圖 1.7 生物感測分析系統之概念圖

介電泳原理

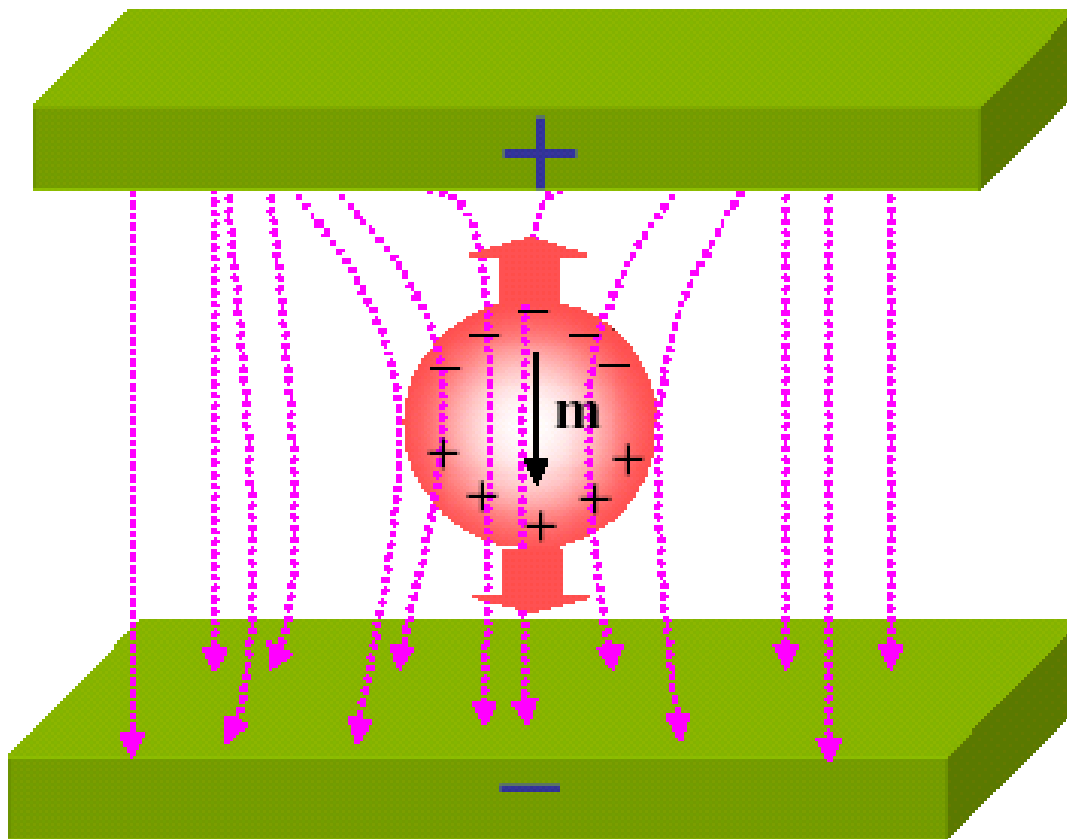


圖1.8 球體於平行電板作用產生電極化。由於球體兩半邊之誘發電荷所受到電場作用之庫侖力相等而平衡，所以球體仍靜止不動的。

介電泳原理

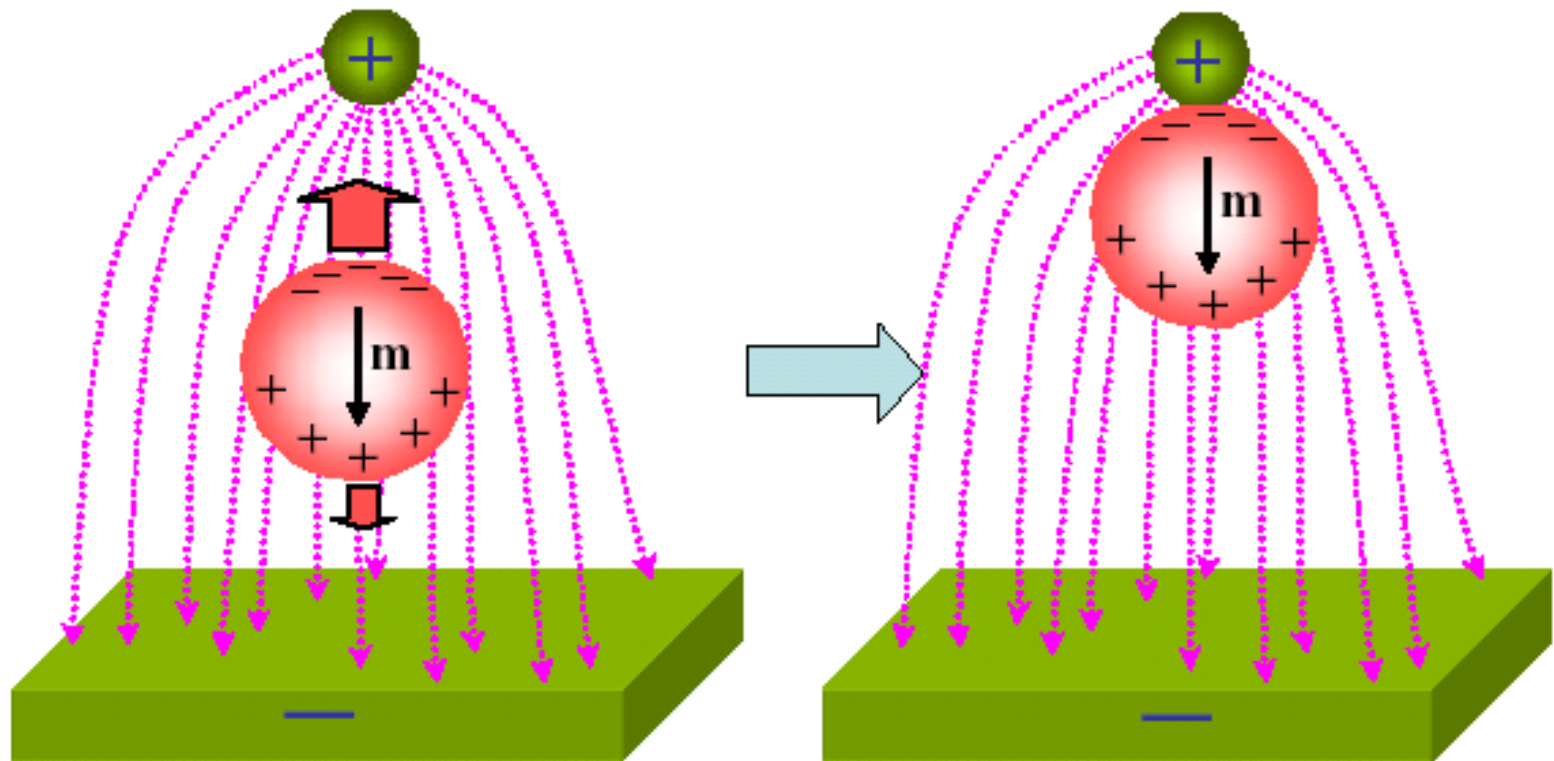


圖1.9 電中性球體於非均勻電場之介電泳現象。由於球體上方誘發之負電荷群在此電場中受較大之庫倫吸引力，而使球體最後會吸附於球型電極上。

介電泳原理

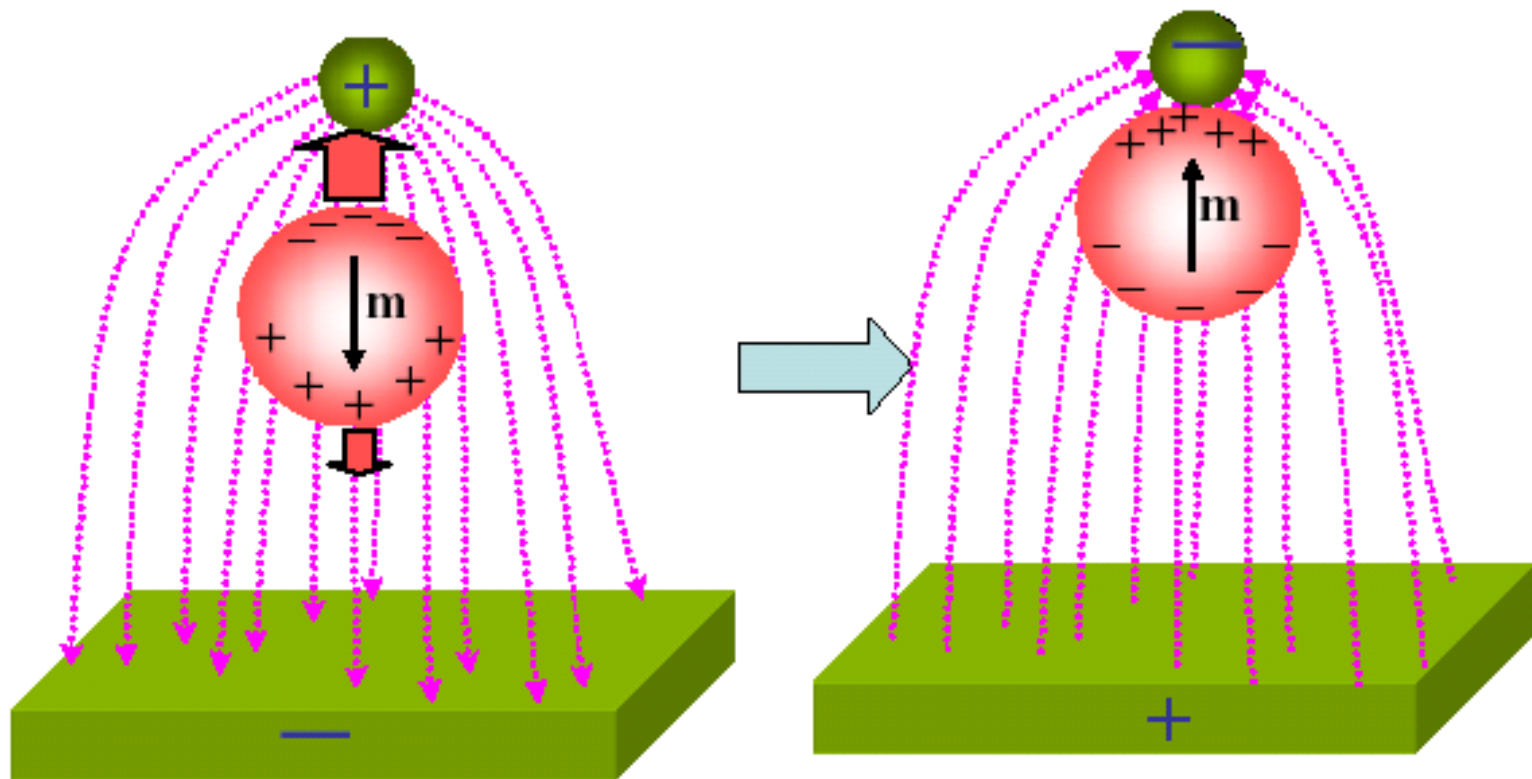


圖1.10 球體於非均勻交變電場作用之結果。當外加電場方向改變時，球體之誘發偶極距方向會與之前相反，這時可視為球體上方被誘發之正電荷群受較大庫倫吸引力(右圖)，所以球體仍持續往上方移動而吸附於球型電極上。

介電泳原理

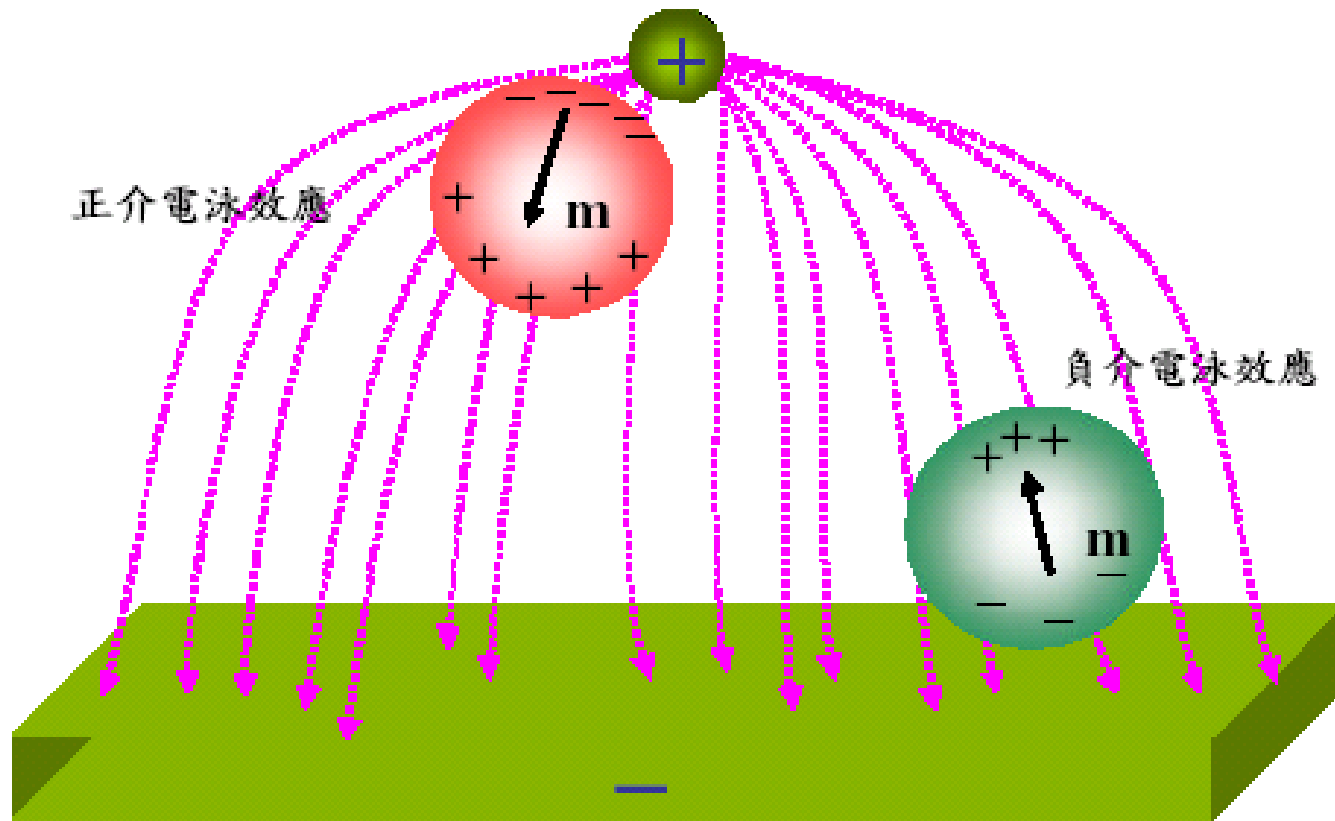


圖1.12 不同介電特性的微粒造成正和負介電泳現象

細胞懸浮液在直流電場之作用

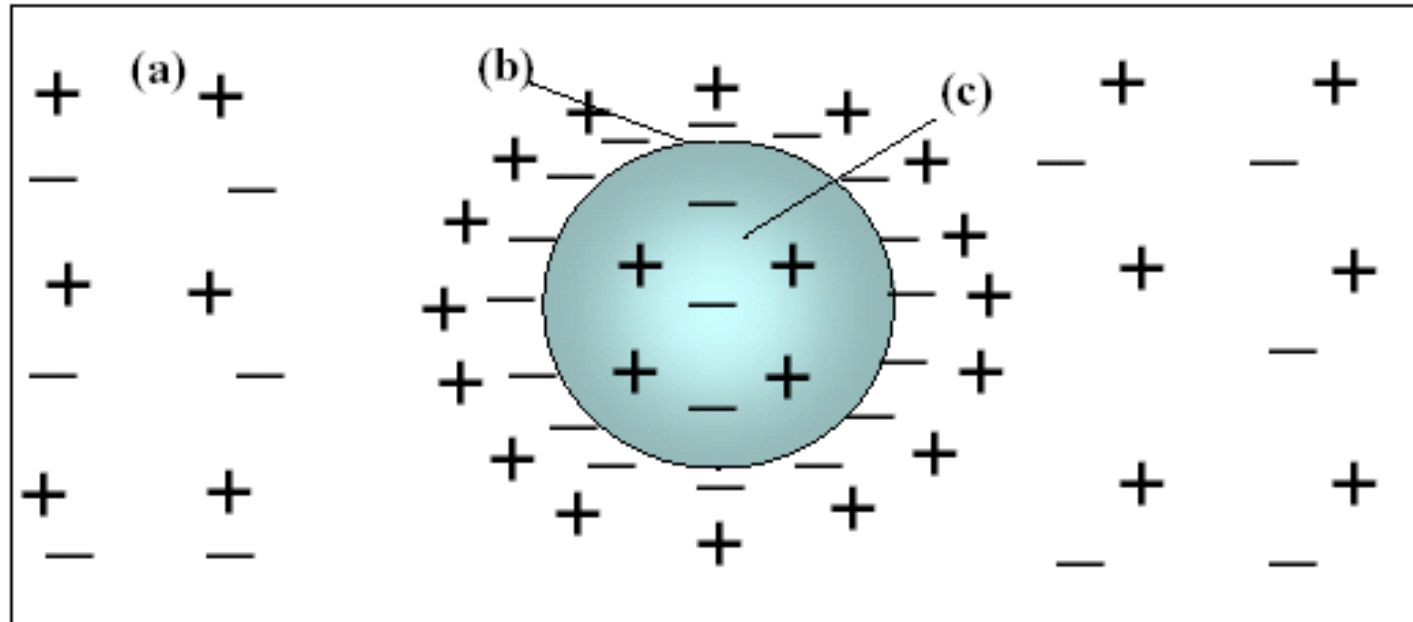


圖1.13 細胞懸浮於中性溶液之電荷分佈。以活細胞為例，各部位之導電率 s (S/m)和介電係數 ϵ_r (設真空中為1)。(A)表示懸浮溶液區域其導電率大概為 10^{-4} S/m，介電係數為80;(B)表示細胞膜之導電率為 10^{-2} S/m，介電係數為60;(C)表示細胞內之導電率為 10^{-7} S/m，介電係數為70[37]。

細胞懸浮液在直流電場之作用

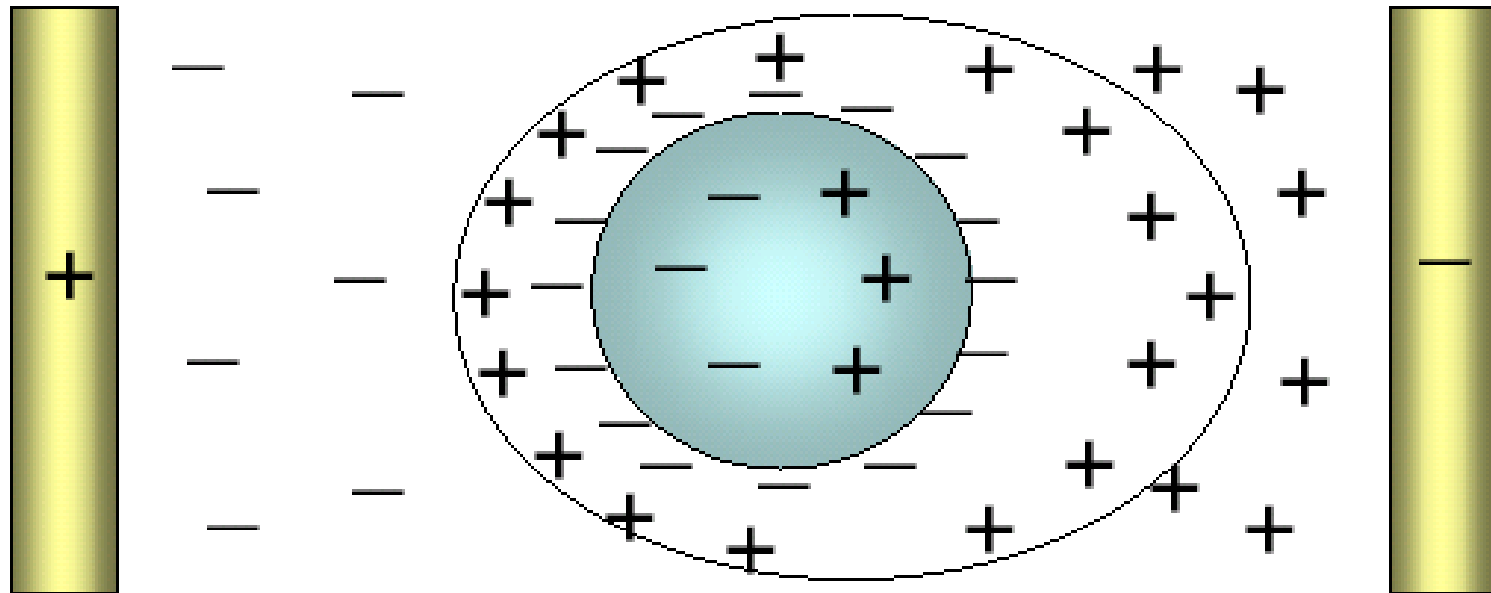


圖 1.14 細胞產生極化及表面電雙層之扭曲現象。當在外加直流電場作用下，造成懸浮溶液中之離子(如： Na^+ , Cl^- , K^+)移動及使細胞產生極化現象，而造成細胞表面之電雙層扭曲變形(distortion)，造成離子溶度分佈不均。

細胞懸浮液在直流電場之作用

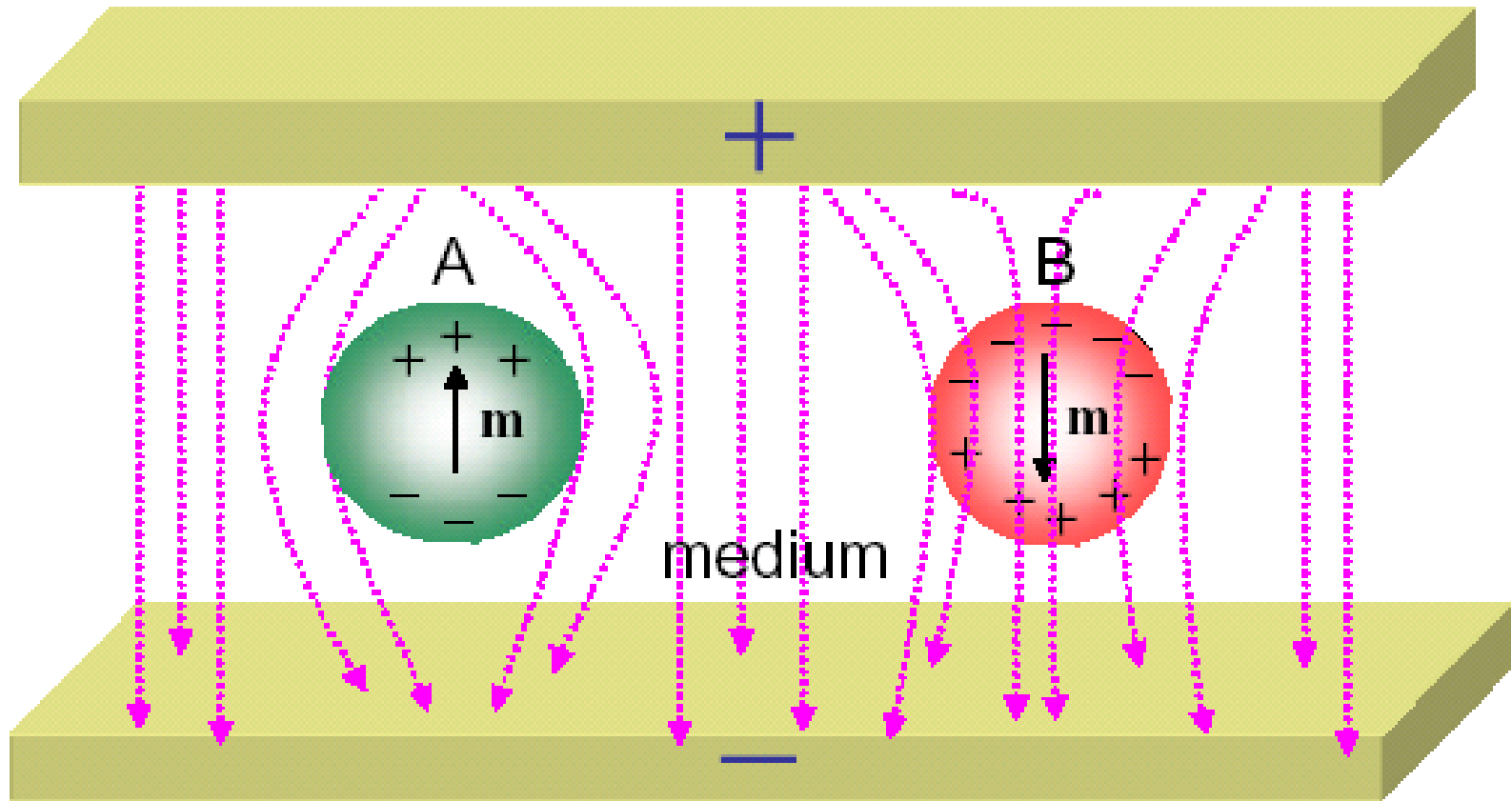


圖 1.16 溶液與細胞電極化現象的簡化圖

細胞懸浮液在直流電場之作用

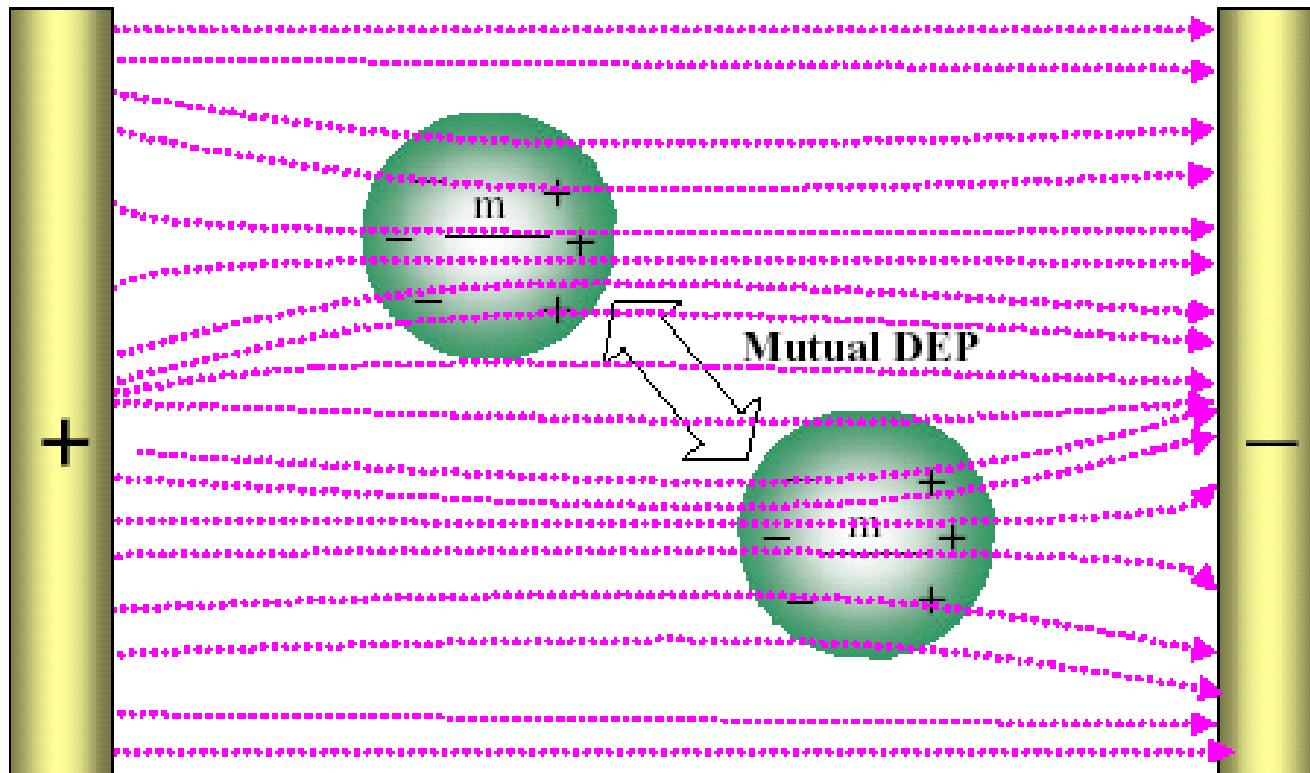
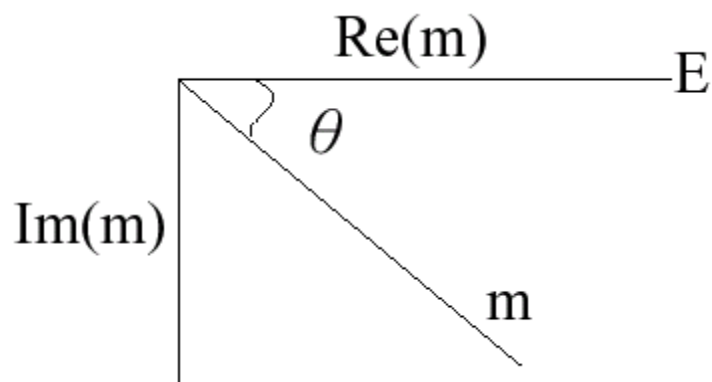


圖1.19 相互介電泳力。由於細胞與細胞之間所誘發之電荷會因庫倫力而相互吸引，造成細胞互相吸附最後成串珠狀。

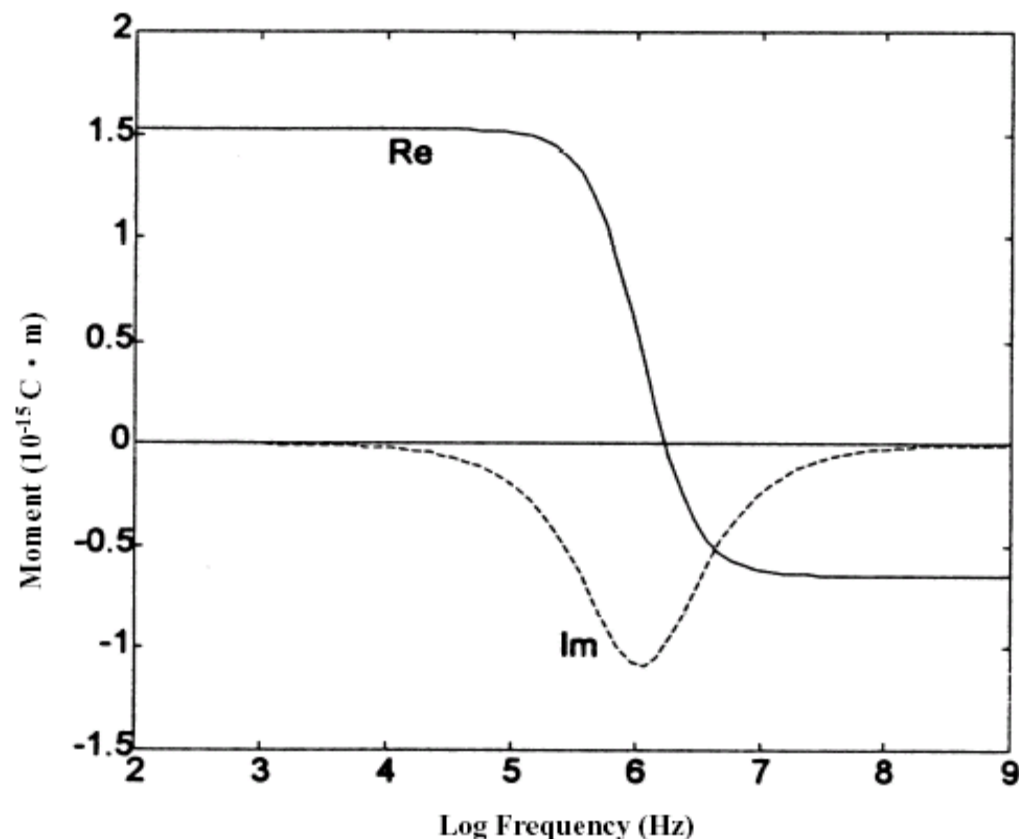
誘發偶極矩與電場關係



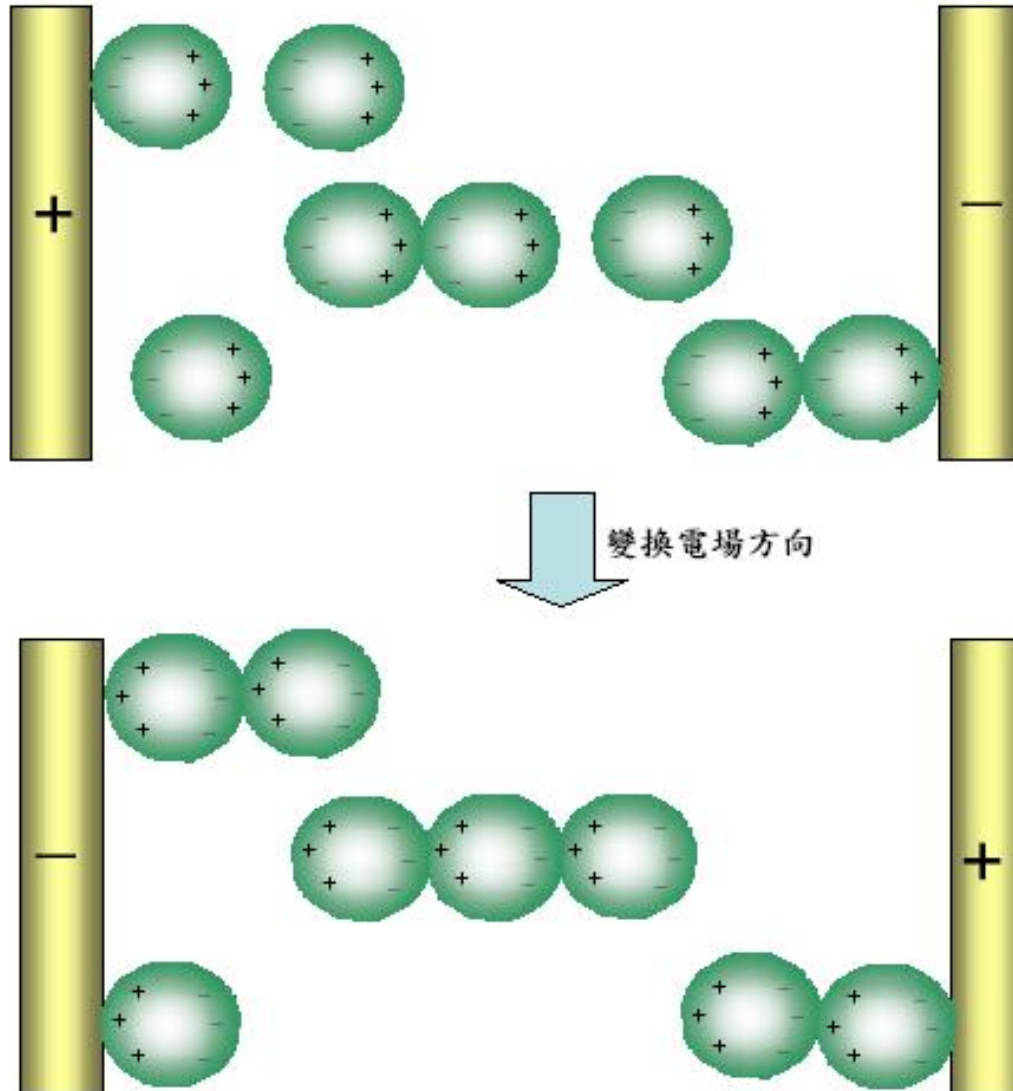
$$\sigma_p^* = 10^{-2} + i\omega 10\epsilon_0$$

$$\sigma_m^* = 10^{-4} + i\omega 79\epsilon_0$$

其中 $\epsilon_0 = 8.845 \times 10^{-12} \text{ C}^2/\text{N} \cdot \text{m}^2$



在交流電場之作用



實驗結果

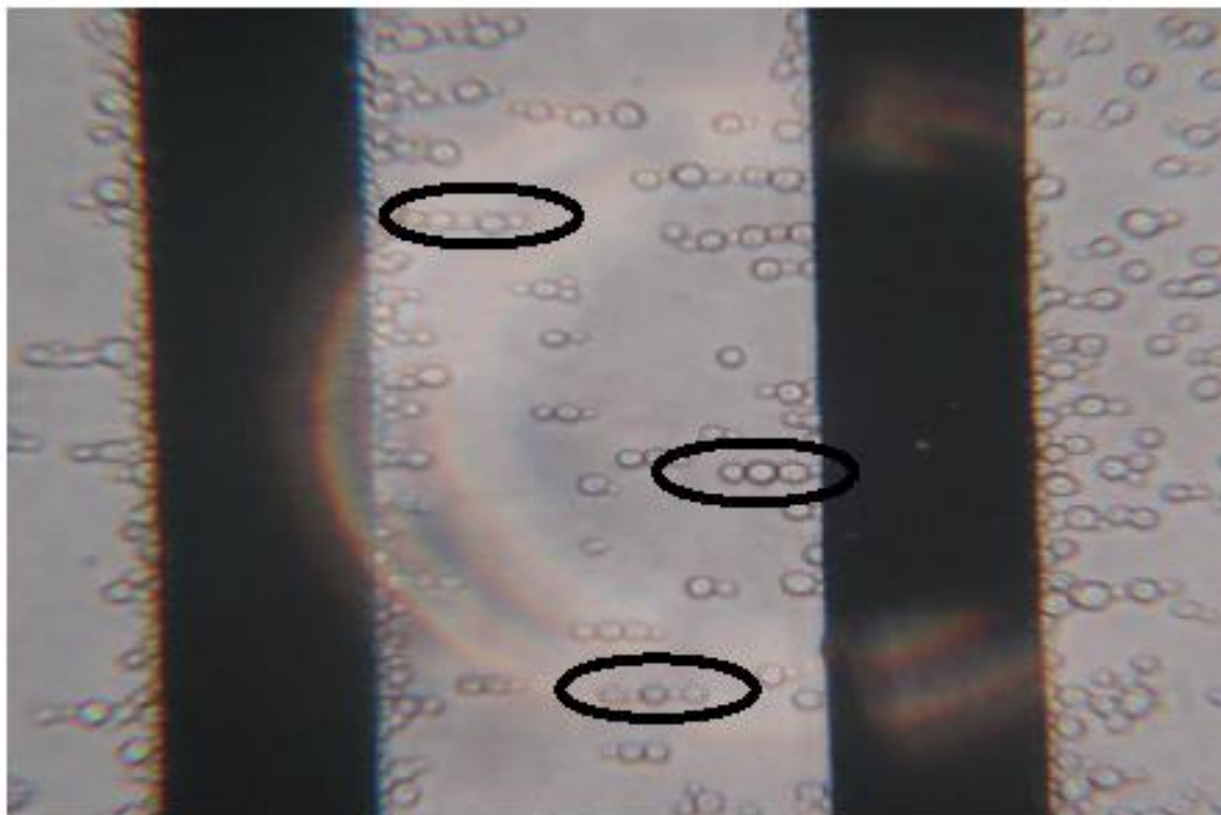
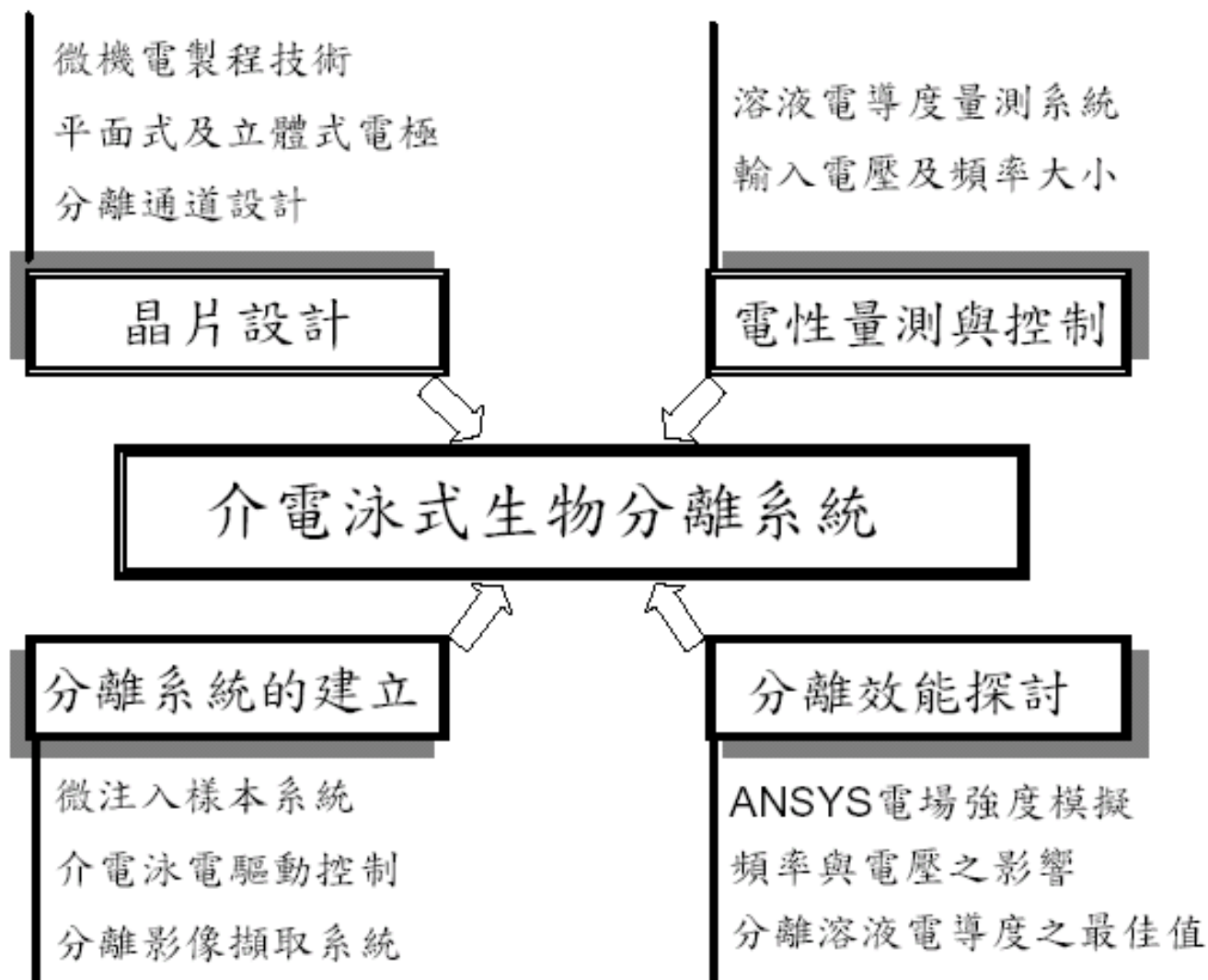


圖1.21 細胞互相吸引呈串珠狀(pearl chain)

系統關連圖



測試晶片

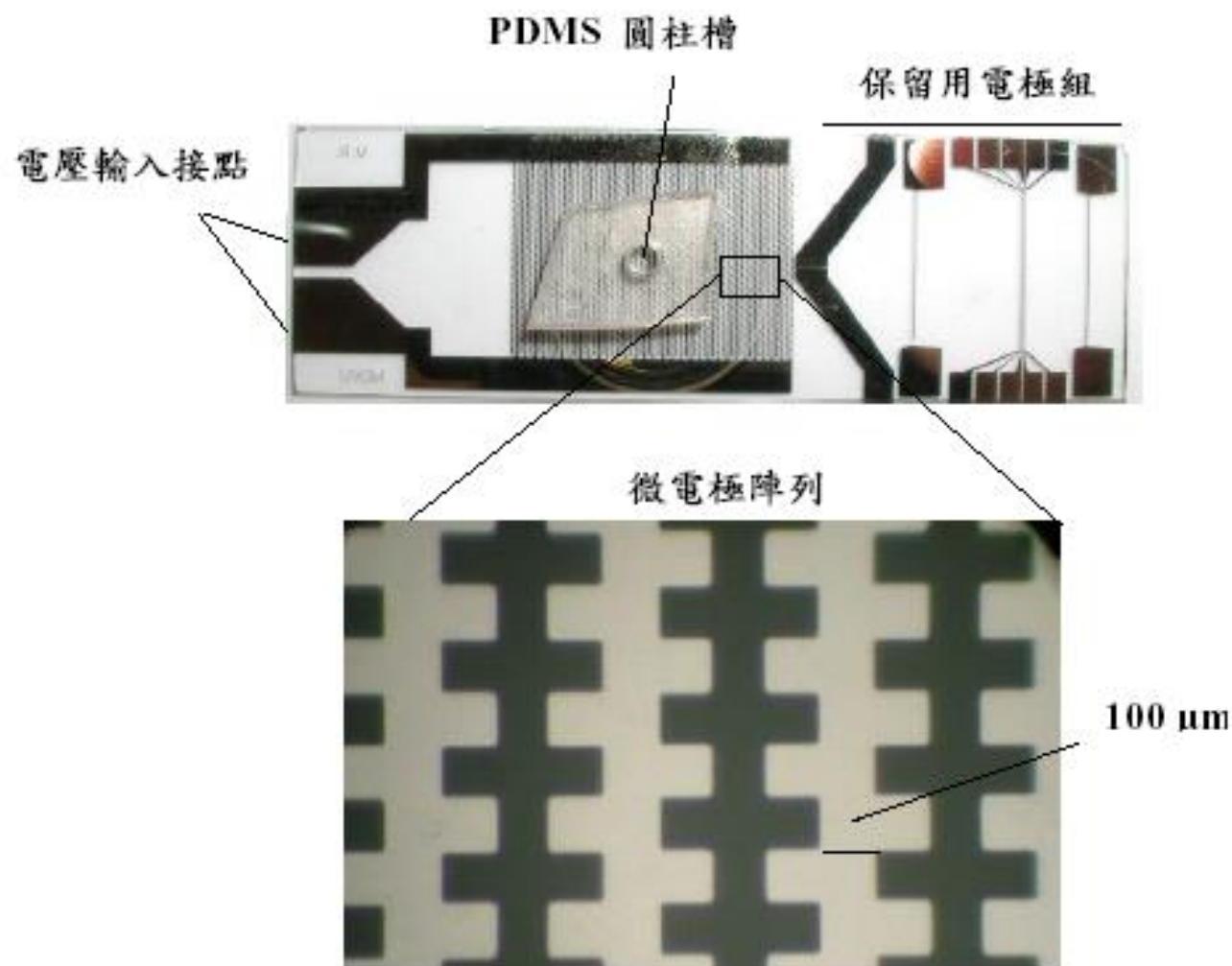


圖 2.2 分離參數測試晶片實體圖

實驗結果

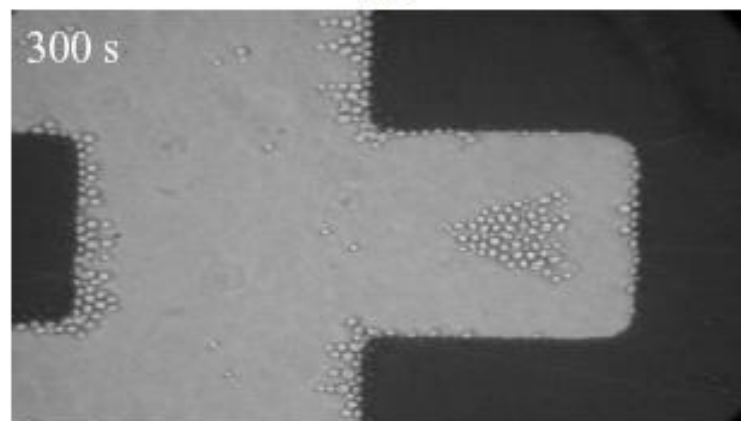
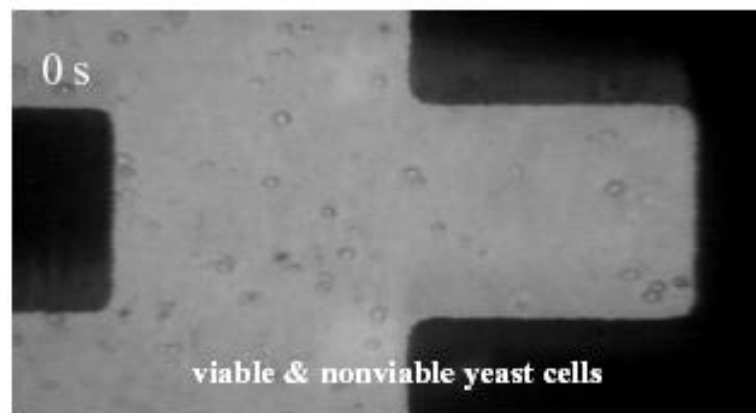


圖3.12 活與死酵母菌最佳分離結果。利用5 $\mu\text{S}/\text{cm}$ 之KCl溶液，經輸入10 $\text{V}_{\text{p-p}}$ 的正弦信號20 MHz，300秒後此兩種細胞以正負介電泳力分離。

表 3.4 頻率與溶液電導率與死酵母菌之介電泳力變化整理

DEP 頻段 導電度	負介電泳	正介電泳	部分往電極集中
100 $\mu\text{S}/\text{cm}$	20 MHz~13 MHz	13 MHz~100 kHz	100 kHz~1 kHz
50 $\mu\text{S}/\text{cm}$	20 MHz~13 MHz	13 MHz~100 kHz	100 kHz~1 kHz
25 $\mu\text{S}/\text{cm}$	20 MHz~13 MHz	13 MHz~50 kHz	50 kHz~1 kHz
10 $\mu\text{S}/\text{cm}$	20 MHz~14 MHz	14 MHz~50 kHz	50 kHz~1 kHz
5 $\mu\text{S}/\text{cm}$	20 MHz~13 MHz	13 MHz~50 kHz	50 kHz~1 kHz

表 3.5 活與死酵母菌細胞之最佳分離條件

DEP 電壓與頻率	活酵母菌	死酵母菌
500 kHz, 10 $\text{V}_{\text{p-p}}$	Positive DEP	Positive DEP
20 MHz, 10 $\text{V}_{\text{p-p}}$	<i>Positive DEP</i>	<i>Negative DEP</i>

雙向微流體驅動系統之研究

Study of Bi-directional Microfluid
Driving Systems

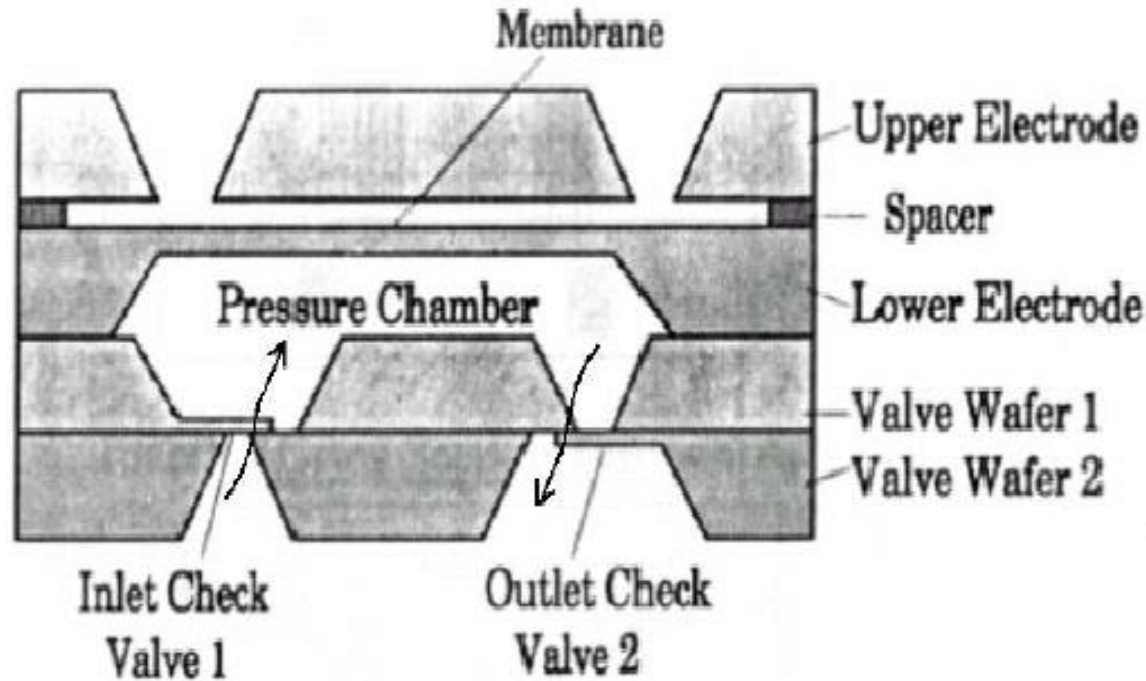
研 究 生：吳偉達

指導教授：林裕城

微流體驅動裝置

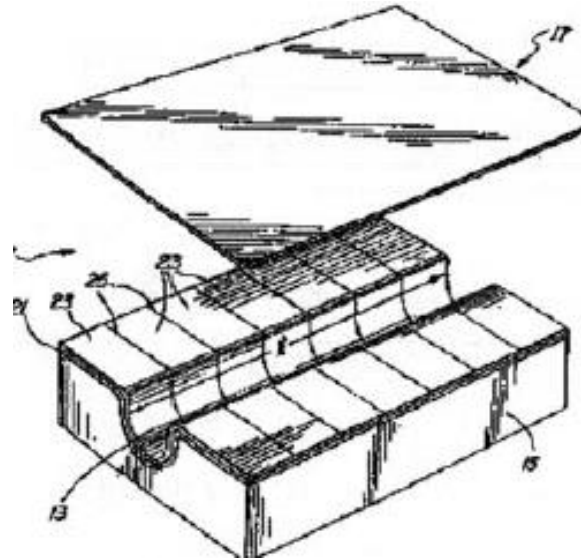
1. 晶片內建機械式微幫浦(on-chip mechanical micropump)
2. 晶片內建電極動力式微幫浦(on-chip electrokinetic micropump)
3. 晶片外接伺服系統(external servo-system)

靜電式微幫浦



微幫浦本體包括四層矽晶結構，導入50V，400Hz電力可產生上二層結構之間の間歇靜電吸引，配合兩片單向被動閥(passive check valve)，利用循環交換方式完成幫浦動作，工作流量大約是350 μ l/min。

蠕動式微幫浦



在晶片上微管道內壁序列密集佈植一塊塊可變形的導體帶(flexible conductive strips)，當電壓脈波通過管道上方時，利用靜電「循序」吸引導體帶一塊塊「循序」上凸形成微管道的蠕動現象，藉此推動管道內的流體前進。使用的電壓脈波相位必須小心的控制，峰值約100V，工作流量100 μ l/min。

晶片內建電極動力式微幫浦

電極動力微幫浦是一種非機械式微幫浦，裝置內無須佈置任何可動元件。常見的操作原理有三種：電滲透(electroosmosis, EO)；液電動力(electrohydrodynamics, EHD)及電泳(electrophoresis, EP)。

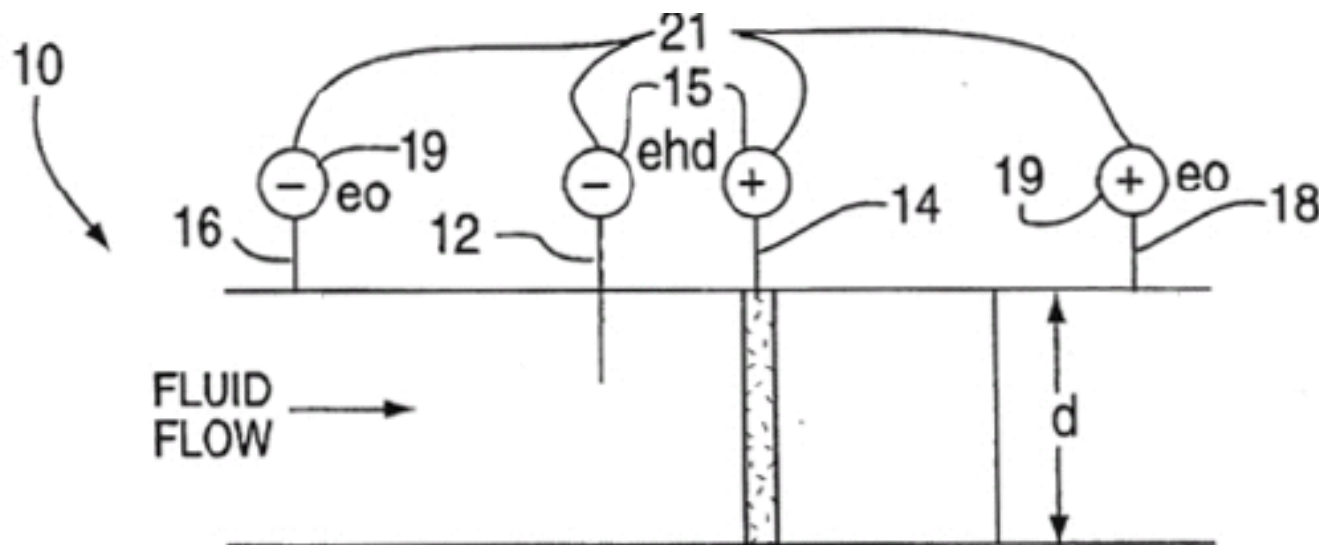
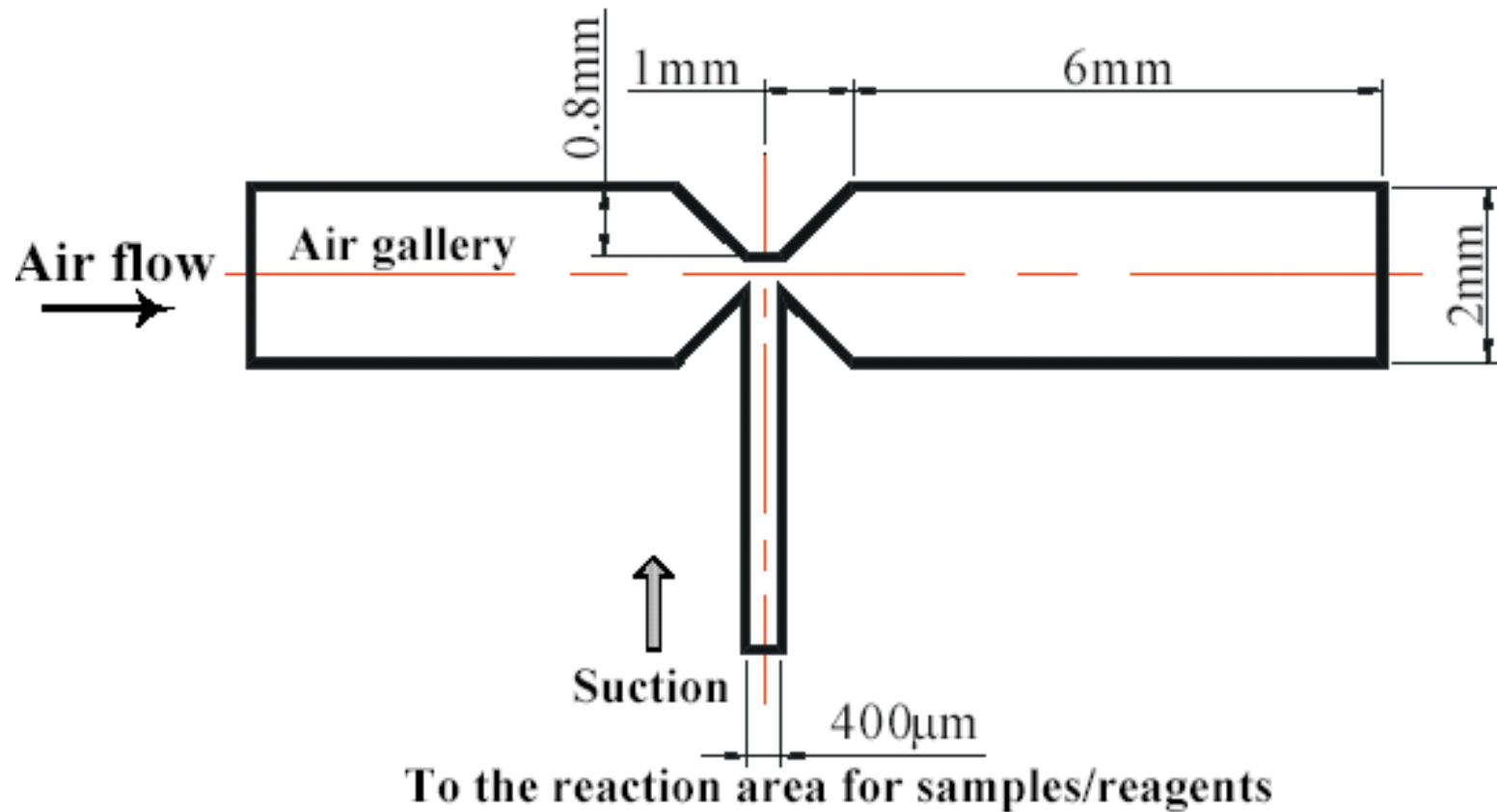


圖 1.2.3 電極動力微幫浦[10]

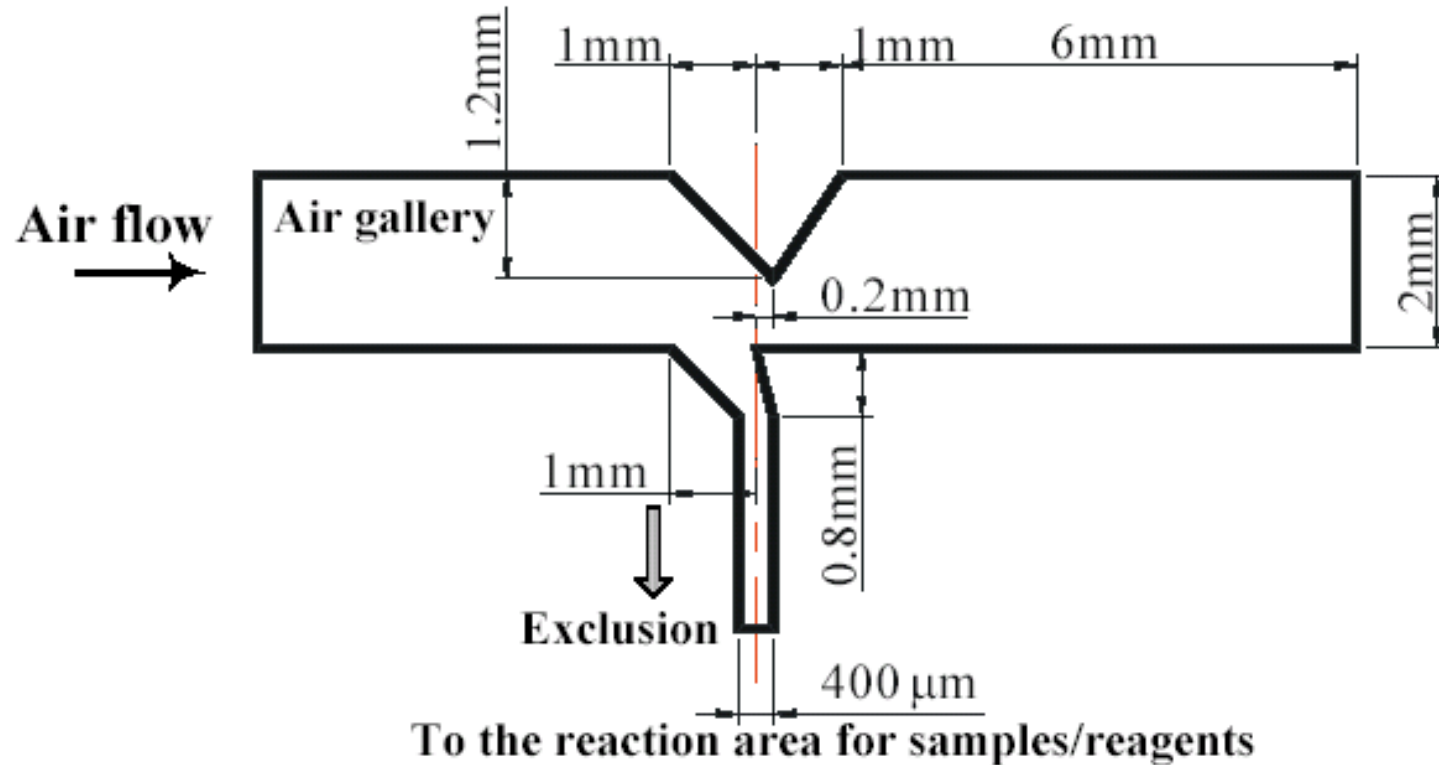
原理

在晶片上的微管道內交錯佈置兩組、共四支電極。中間一組電極距離較近且雙雙深入微管道中之流體內。導通高電壓後，距離較近的兩電極可藉由居間的流體形成電流迴路，同時帶動周遭流體逆電流方向流動，此即液電動力效應(EHD pumping)。分置兩端的另一組電極距離較遠，電極僅接觸到管道壁，導通數百至數千伏特高電壓後，首先造成管道壁的電性極化(electrical charged)，正負電極所在位置的材料表面因而佈滿負正電荷，此時流體內若含有帶負電粒子就會被吸引往堆滿正電荷的負電極方向滲透，同時帶動流體亦往負電極方向流動，此即電滲透效應(EO pumping)。

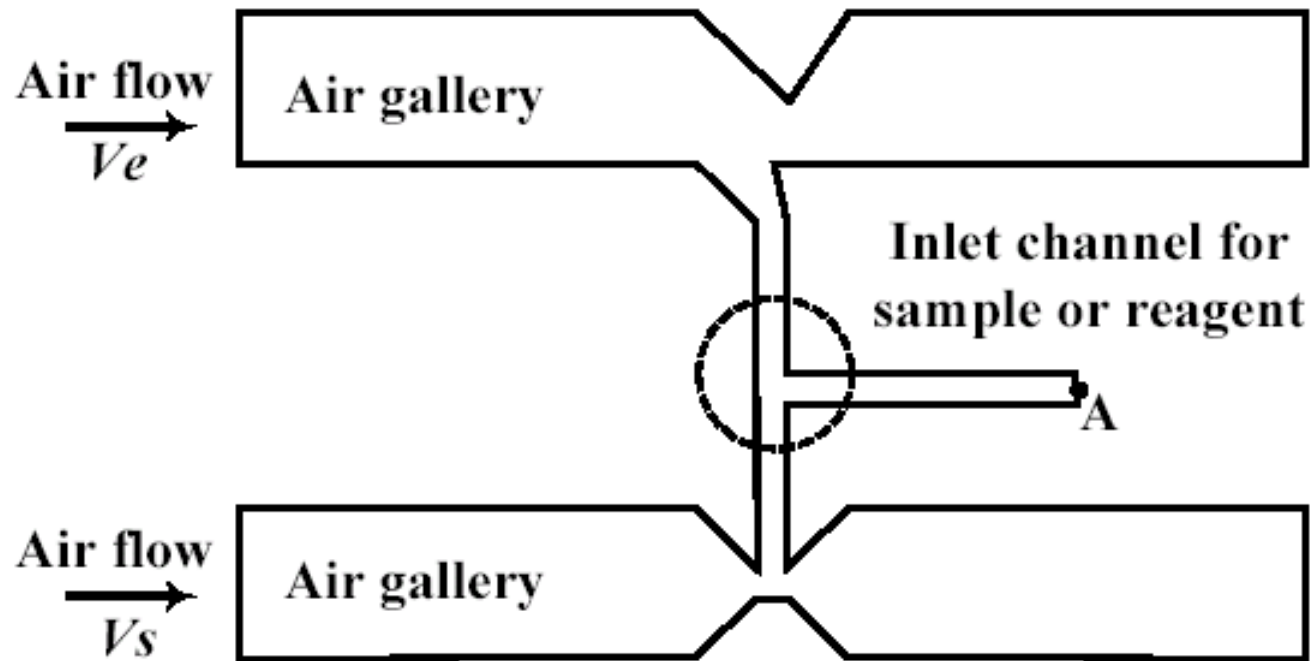
吸入元件(Suction Component)



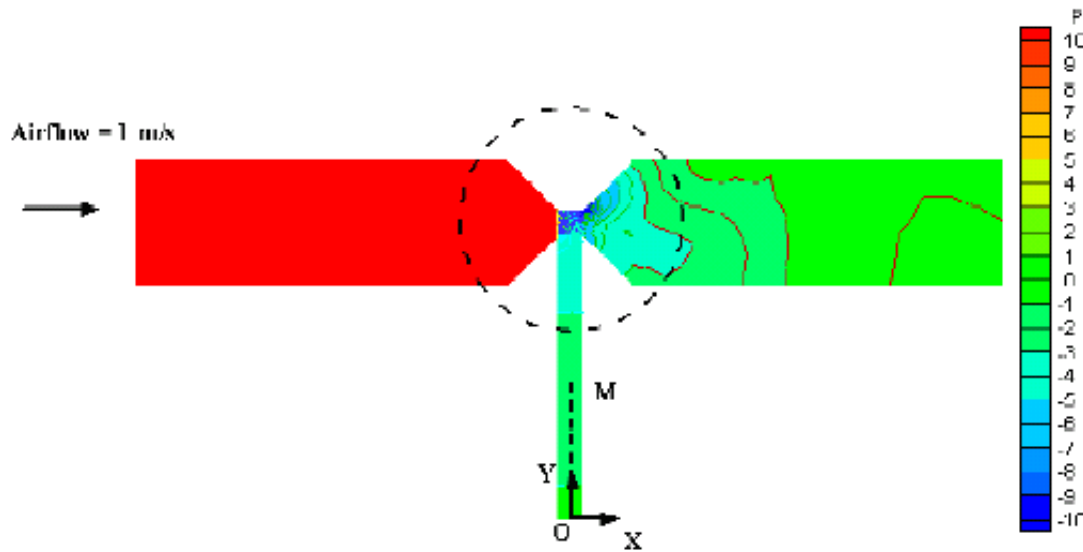
推出元件(Exclusion Component)



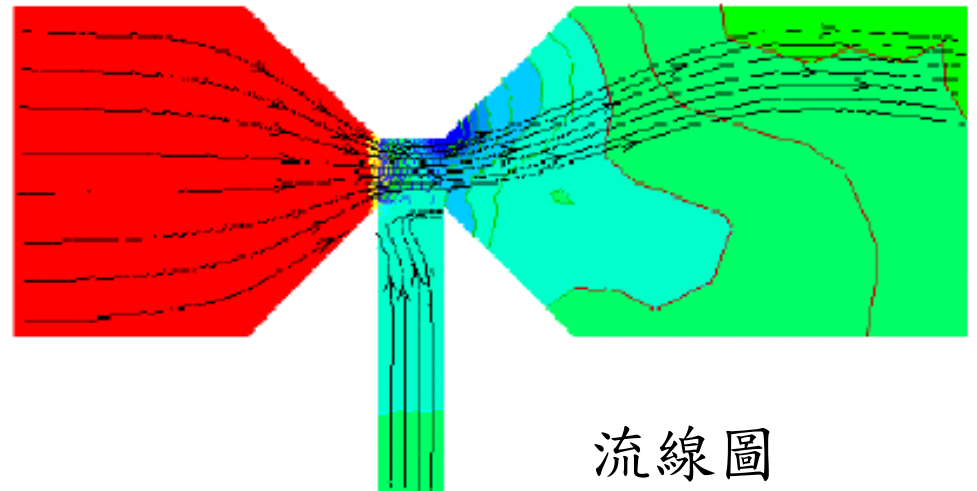
雙向微流管控制模組



模擬結果

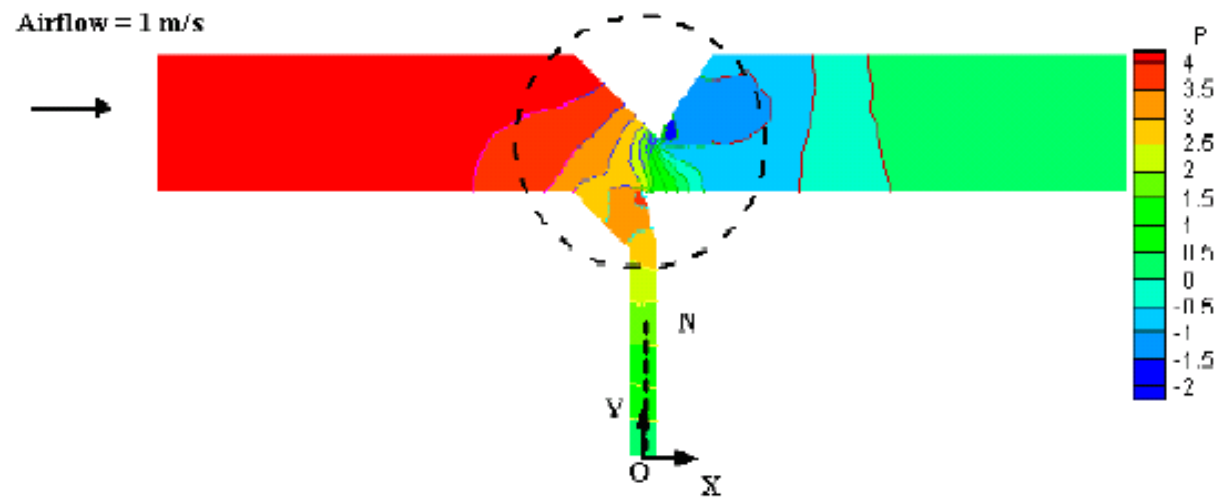


壓力分佈圖

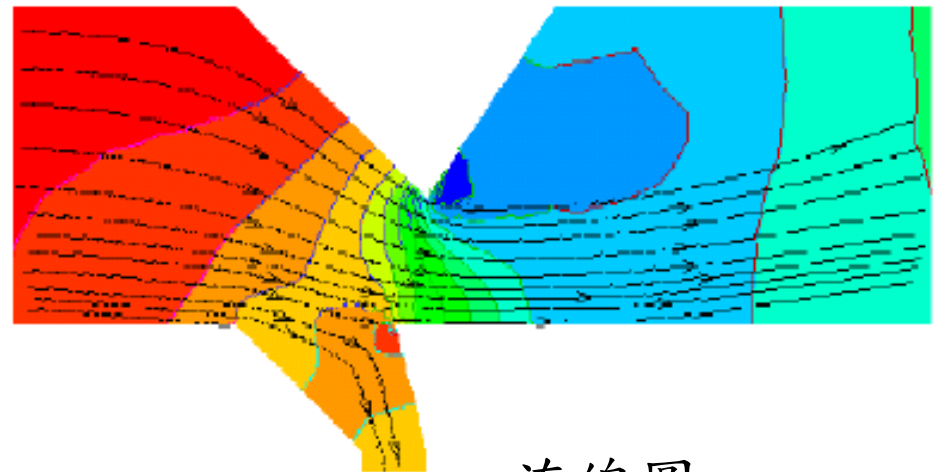


流線圖

模擬結果

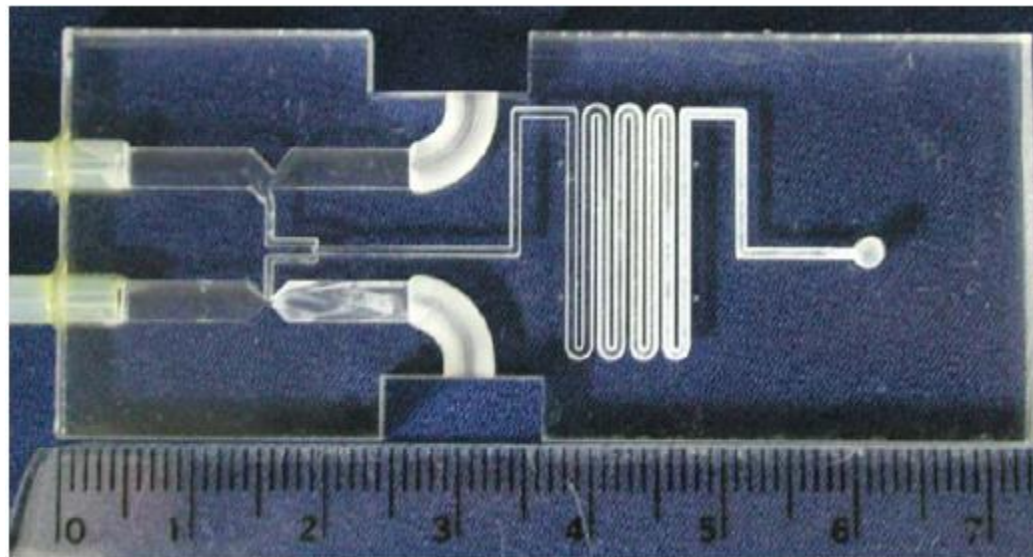
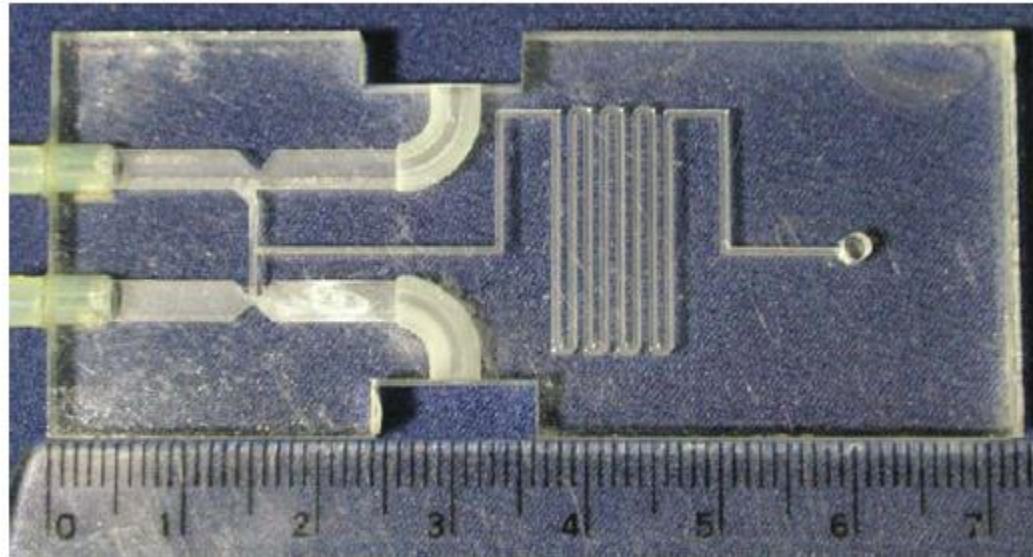


壓力分佈圖



流線圖

實做成品



基因微陣列排印與掃描技術之研究

研 究 生：黃俊豪

指導教授：陳兆勛 博士

cDNA陣列晶片製作流程

cDNA 微陣列實驗過程可分為六大步驟：(1) 排印過程 (Printing)。(2) 排印玻片的後續處理 (Post Processing of Arrays)。(3) 備製螢光標定物質 (Preparation of Fluorescent DNA Probe from mRNA)。(4) 雜交反應 (Hybridization)。(5) 影像掃描 (Scanning)。(6) 影像資料分析 (Data Analysis)。

排印介面

(1)接觸式 (2)非接觸式

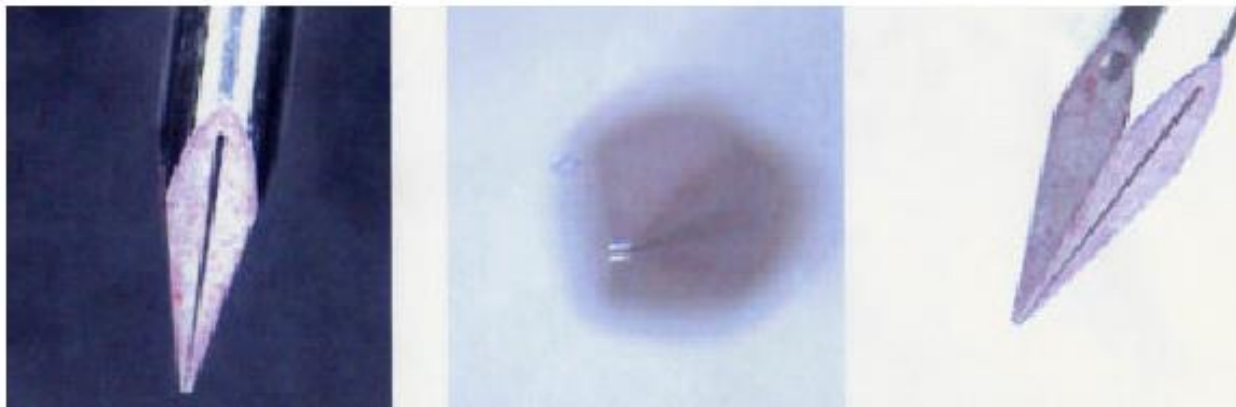


圖 2.1 接觸式點印狹縫針頭 (TeleChem International Inc.)

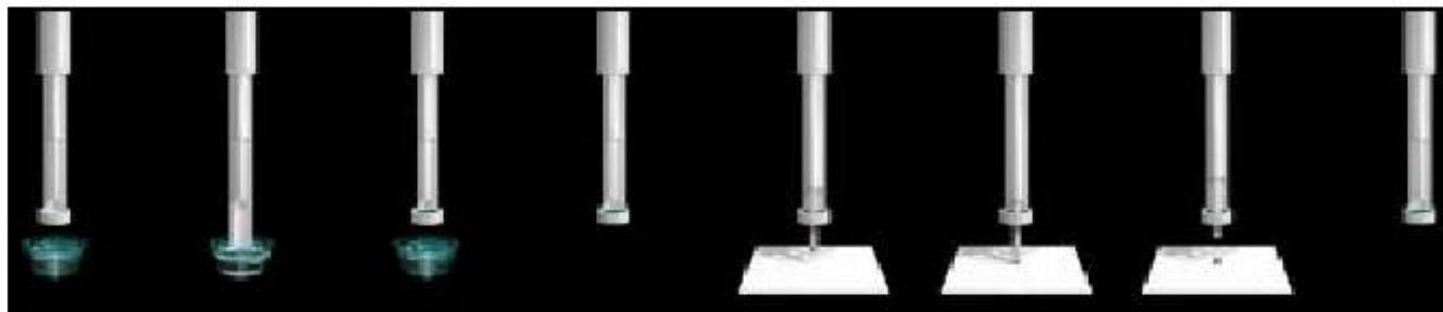


圖 2.2 接觸式 Pin and Ring 點印介面(Genetic Microsystem ,Inc.)

螢光標的物反轉錄(mRNA)過程

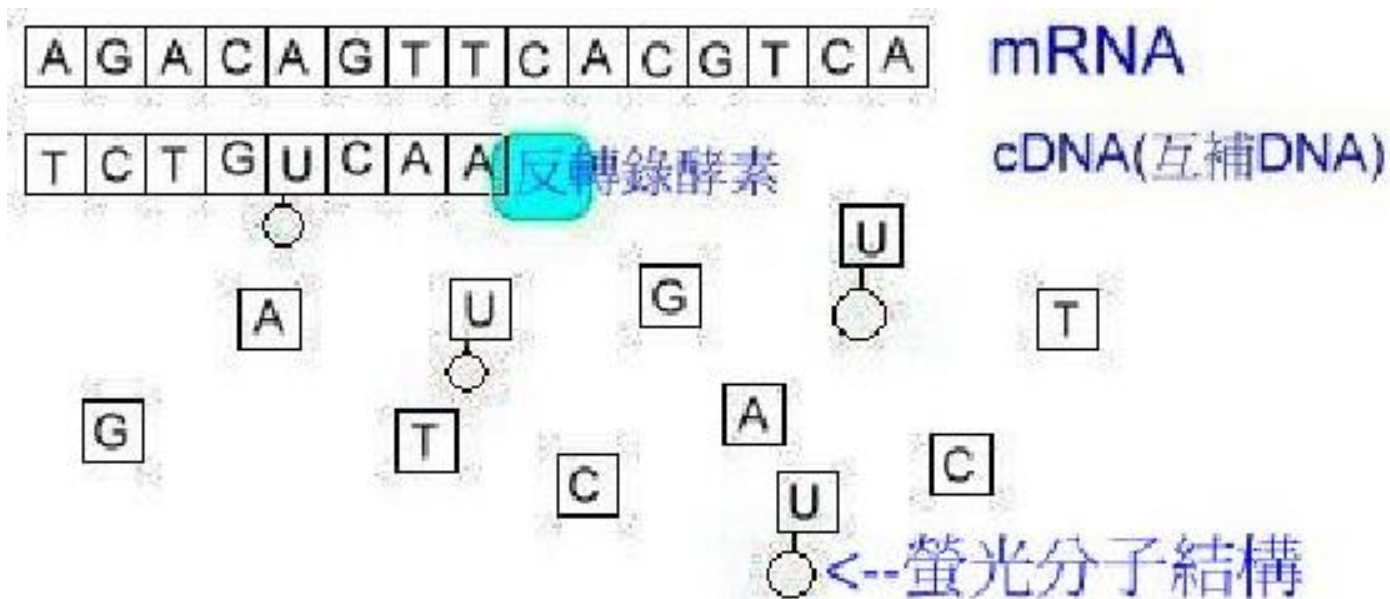
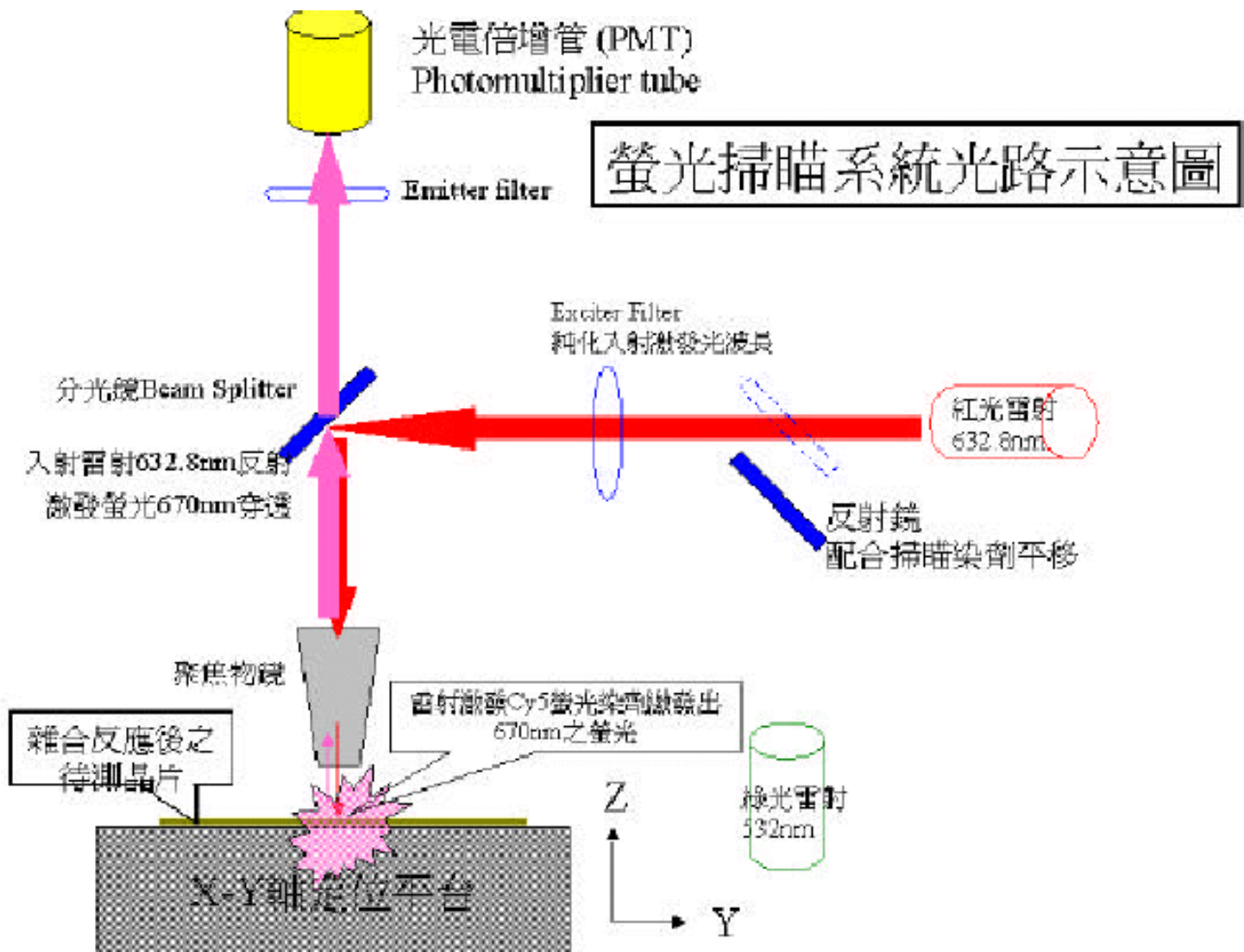
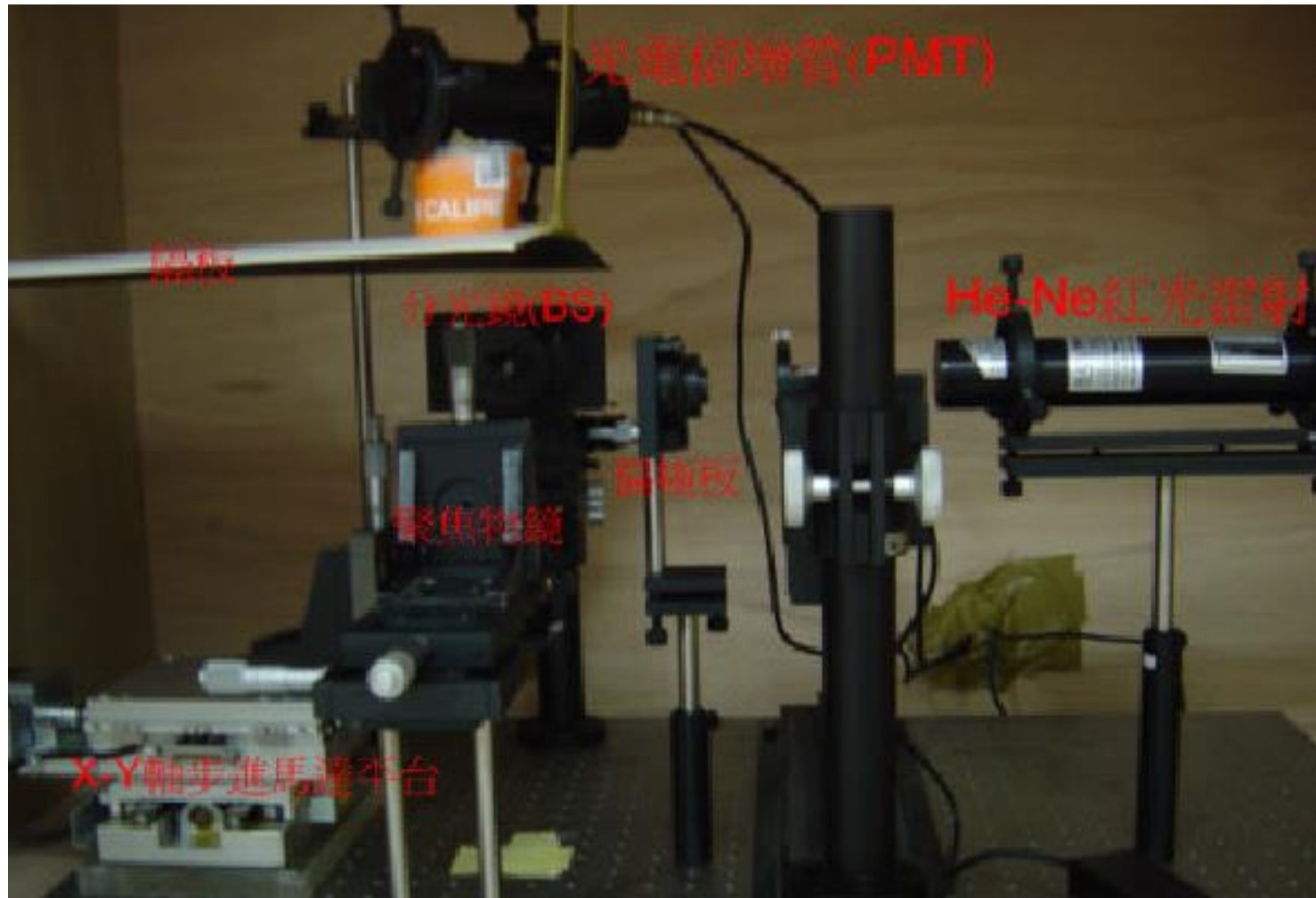


圖 2.3 微陣列實驗螢光標定物反轉錄過程示意圖

影像掃描示意圖



影像掃描實體圖



微陣列排列系統

