

Wie simulieren wir ein Lab-on-a-chip?

Autoren:

Robert Wille, Andreas Grimmer,
Medina Hamidović u.a..

Mitherausgeber:

Elitsa Panayotova und Madeleine Corcoran



Zusammenfassung

Viele chemische und *biomedizinische* Experimente werden in Laboren durchgeführt, die viel Platz, teure Maschinen und spezielle Substanzen benötigen. Was wäre aber, wenn dieser gesamte Prozess auf einem winzigen Chip Platz finden könnte? Dies würde viel Zeit, Platz und Geld sparen!

Sogenannte Labs-on-a-Chip (auch Biochips genannt) gibt es bereits, allerdings ist ihre Entwicklung sehr aufwendig. Die Wissenschaftler/innen müssen noch viele Variablen manuell berechnen, weshalb viele verschiedene mögliche Chips entworfen werden, von denen sich einige sogar als komplett unbrauchbar erweisen.

Dieser Ansatz nach der Versuch-und-Irrtum-Methode kostet viel Zeit und Geld. Was wäre aber, wenn wir einen virtuellen Biochip erstellen könnten, bevor wir ihn physisch anfertigen – damit wir wissen, dass wir immer den richtigen herstellen?

Dazu haben wir eine Computersimulation für einen Lab-on-a-Chip entwickelt und seine Prognosen mit bereits bestehenden Biochips verglichen. Wir haben herausgefunden, dass unser Ansatz in seinen Prognosen hervorragend ist, wodurch Chipentwickler/innen ihn anwenden können, um zuverlässig nützliche Biochips für viele verschiedene Experimente zu fertigen.

Einleitung

Hast Du Dich schonmal gefragt, wie ein Labor Dein Blut testet? Um nach einer Krankheit zu suchen, sind nicht nur eine Reihe von Arbeitsschritten erforderlich, wie mischen, *inkubieren* und erhitzen, sondern auch viele teure Chemikalien, Maschinen und viel Platz. Was wäre aber, wenn dieser gesamte Prozess auf einen winzigen Chip passen würde? Wir könnten dadurch viel Platz, Geld und Blut sparen. Sogenannte Labs-on-a-Chip gibt es bereits und sie können in der Tat ein ganzes Labor ersetzen. Aber wie funktioniert das?

Der winzige Chip sieht aus wie ein Stromkreis, aber statt Elektrizität, fließt Flüssigkeit (z.B. Öl) in einem Netzwerk von Kanälen (Bild 1). Zu Beginn des Experiments fügen die Wissenschaftler/innen eine weitere Flüssigkeit hinzu (die sich nicht mit der ersten vermischt). Dies geschieht in Form winziger Tröpfchen – zum Beispiel einer infizierten Blutprobe.

Um zu testen, ob ein Medikament die Infektion heilen kann, fügen die Wissenschaftler/innen Medikamententröpfchen hinzu (die sich auch nicht mit der ersten Flüssigkeit vermi-

schen). Dann müssen die beiden Arten von Tröpfchen aufeinandertreffen – sie müssen für die Inkubation zusammen gebracht werden. Wie kommt das zustande?

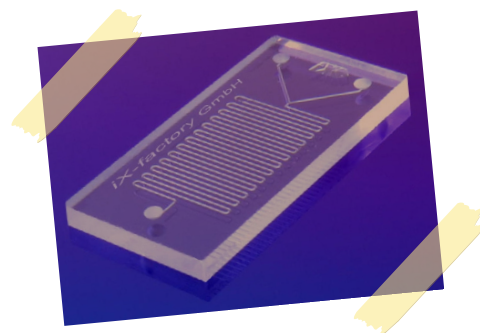


Bild 1:

Der Biochip. Flüssigkeiten fließen in den winzigen Kanälen, die nur 50 μm (Mikrometer – entspricht einem millionstel Meter) tief und 150 μm breit sind. Das ist wirklich sehr eng! Die Breite eines menschlichen Haares reicht zum Beispiel von 10 μm – 200 μm .

Der *mikrofluidische Widerstand* macht dies möglich. Ähnlich wie bei einem Stromkreis, bei dem die Spannung vom Strom und vom elektrischen Widerstand abhängt, hängt die *Durchflussrate* im Chip-Netzwerk von dem, durch die Pumpe eingebrachten Druck und vom Mikrofluidwiderstand ab.

Der mikrofluide Widerstand selbst hängt von der Länge und dem Durchmesser des Kanals und dem Vorhandensein von Tröpfchen ab: je enger der Kanal, desto höher der Widerstand. Tröpfchen bevorzugen immer den Kanal mit dem

niedrigsten Widerstand (Bild 2).

Das hört sich einfach an, aber es ist sehr schwer, einen solchen Chip zu entwerfen! Derzeit entwickeln Wissenschaftler/innen Biochips mittels einer Vielzahl an Berechnungen, fertigen diese dann an und beobachten, ob es funktioniert. Falls nicht, fangen sie wieder von vorne an. Dies ist teuer und ineffizient. Deshalb wollten wir einen anderen Ansatz ausprobieren – was wenn wir den Biochip simulieren könnten, bevor wir ihn herstellen?

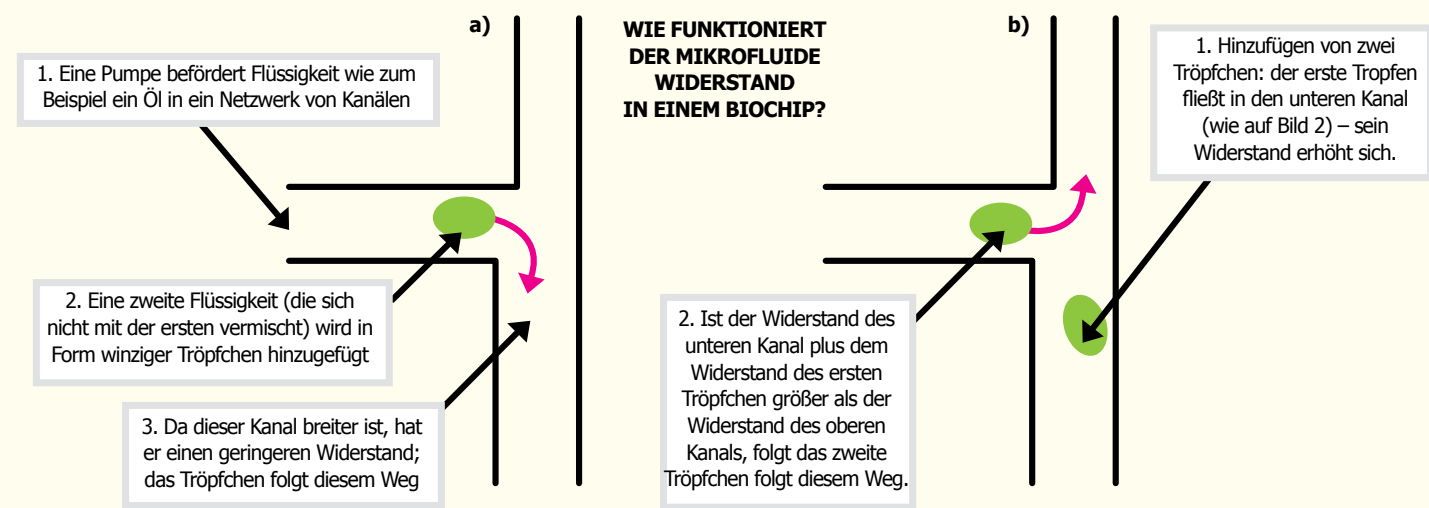


Bild 2:

- a) Das einzelne Tröpfchen bewegt sich in den unteren Kanal (da der untere Kanal breiter ist und daher einen geringeren Widerstand hat)
- b) Das Vorhandensein eines Tropfens erhöht jedoch gleichzeitig den Widerstand. Das erste Tröpfchen, welches schon im unteren Kanal vorhanden ist, erhöht den Widerstand des unteren Kanals. Dies ermöglicht es uns, ein zweites Tröpfchen nach oben in den engeren Kanal zu bewegen

Methoden

Wir haben die Ähnlichkeit zwischen Biochips und Stromkreisen genutzt, um einen Simulator zu entwickeln. Der Druck der Pumpe entspricht der Spannung, die Durchflussrate dem Strom und der mikrofluide Widerstand dem elektrischen Widerstand. Dieser Idee folgend, haben wir berechnet, wie sich ein Biochip verhalten würde.

Wir verwendeten Chips, die wir zuvor zur Fall-Kontrolle entworfen hatten. Die vorherigen Chips wurden entwickelt, um ein Medikament zu finden, mit dem man die *Alzheimer-Krankheit* behandeln kann.

1. Bei unserem vorherigen Experiment mussten wir alle Berechnungen zum Entwurf des Chips manuell ausführen. Wir haben alle Kanalabmessungen, den anzuwendenden Druck und die Durchflussrate berechnet. Dieses Vorgehen ergab insgesamt sechs mögliche Chips.
2. Anschließend haben wir diese sechs Chips hergestellt, getestet und beobachtet, ob sie sich so verhielten, wie wir es erwartet hatten. Danach haben wir die beste Version für die Aufgabe ausgewählt.

Ergebnisse

Mit dem Simulator haben wir die sechs Chips aus unserem vorherigen Experiment getestet. Wir konnten, noch bevor wir die Chips tatsächlich herstellten, bestätigen, was wir ebenfalls herausgefunden hatten, nachdem wir die sechs Originale angefertigt hatten: Einer der entworfenen Biochips funktionierte wie gewünscht. Wir stellten fest, dass unse-

re Simulation das Verhalten der Tröpfchen im realen Biochip perfekt vorhersagte (Bild 3).

Siehe Bild 3 Seite 3

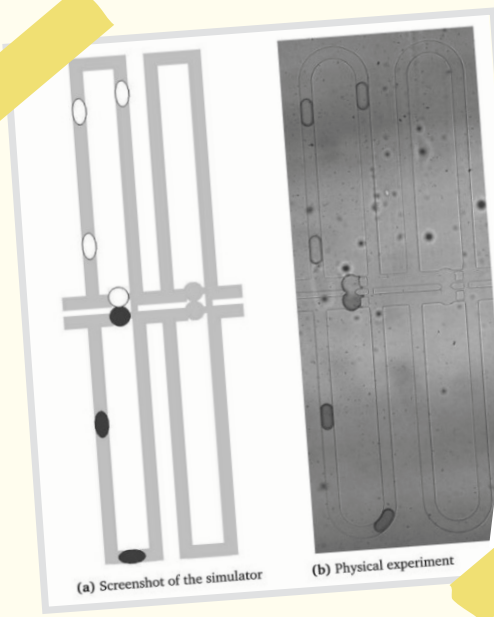


Bild 3:
Auf diesen Screenshots aus unserem Video (siehe <https://youtu.be/f5v9KIGIQB4>) kannst Du sehen, dass der physikalische Chip genau so agiert, wie es der Simulator vorhergesagt hat. Die Tröpfchen bewegten sich gleichermaßen und besetzten die gleichen Positionen..

Diskussion

Wir sind der festen Überzeugung, dass unser Simulator von großem Nutzen für den Entwurfsprozess von Biochips sein kann. Was zuvor einen Monat dauerte und 1200 Dollar kostete, haben wir mit unserem Simulator an einen Tag erreicht und nur 200 Dollar benötigt. Mit unserem Ansatz konnten wir genau den passenden Chip auswählen, bevor wir ihn überhaupt hergestellt haben. Der Beweis dafür, dass unsere Simulator funktioniert.

Darüber hinaus könnten Entwickler/innen unsere Simulation nutzen, um zahlreiche mögliche Chips auszuprobieren. Sie könnten leicht mehrere Variationen eines Biochips testen, bevor er physisch hergestellt wird. Anstatt die Versuch-und-Irr-

tum-Methode anzuwenden, schlägt der Simulator vor, welches Chipdesign das Richtige für die Aufgabe ist.

Entwickler/innen müssen insgesamt weniger Informationen und alles in allem weniger Chips produzieren.

Vielleicht hätte es in der ersten Studie einen siebten Chip gegeben – der sogar noch besser und effizienter als der funktionierende ist. Es wäre aber sehr teuer gewesen, das ohne einen Simulator zu testen. **Die Simulation ermöglicht es Wissenschaftler/innen, alle möglichen Chips zu testen und innerhalb weniger Stunden den passenden zu finden.**

Fazit

Simulationen sind oft sehr hilfreich, da sie es uns ermöglichen bestimmte Ereignisse mit großer Sicherheit vorauszusagen. Sie erlauben es uns außerdem, Faktoren zu kontrollieren, die wir im wirklichen Leben kaum beeinflussen können.

Klingt nach Spaß? Jeder kann unseren Simulator für Biochip-Verhalten hier testen:

http://iic.jku.at/eda/research/microfluidics_simulation/

QUELLEN

Grimmer, A.; Chen, X.; Hamidović, M.; Haselmayr, W.; Ren, C.L.; Wille, R. Simulation before fabrication: A case study on the utilization of simulators for the design of droplet microfluidic networks. RSC Adv. 2018, 8, 34733–34742.

<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2018/ra/c8ra05531a>

What is Lab-on-a-Chip?

<https://www.news-medical.net/life-sciences/What-is-Lab-on-a-Chip.aspx>

Microfluidic droplet production method

https://www.fluigent.com/microfluidic_droplet_production_method/

Glossar der Schlüsselwörter

Alzheimer-Krankheit – chronische Krankheit, die zu einer langsamen Degeneration der Nervenzellen (Neuronen) führt.

Biomedizin – Anwendung der Naturwissenschaften, d. h. der biologischen und physiologischen Wissenschaften, auf die klinische Medizin.

Durchflussrate – das Flüssigkeitsvolumen, das pro Zeiteinheit fließt (z.B. Liter pro Sekunde).

Inkubation – Halten der Substanzen über einen bestimmten Zeitraum auf einer Wunschtemperatur und unter weitere Bedingungen, um eine mögliche Reaktion zu beobachten.

Lab-on-a-chip – ein Gerät, das mehrere Labortechniken in einem einzigen winzigen Chip automatisieren kann. Ein Biochip ist eine Art Labor-auf-einem-Chip, das tausende von chemischen / biochemischen / biomedizinischen Reaktionen gleichzeitig ausführen kann.

Mikrofluidik – Wissenschaft, die das Verhalten von Flüssigkeiten in winzigen Kanälen untersucht.

Widerstand – in der Elektrizität - der Widerstand gegen den Stromfluss; in der Fluidodynamik (und Mikrofluidik) ist der Widerstand die Kraft, welche der Durchflussmenge entgegenwirkt.

Prüfe Dein Verständnis

1 Was sind die Vorteile bei der Verwendung von Biochips?

2 Wie funktioniert der aktuelle Entwurfsprozess für Biochips (ohne unserem Ansatz)?

3 Wodurch macht unsere Simulation diesen Prozess einfacher und besser?

4 Wie lenken Wissenschaftler die Bewegungen der Tröpfchen?
