

Auf dem Weg zum integrierten chemischen Schaltkreis

Detlev Belder*

Elektrophorese · Hochdurchsatz-Screening ·
Chip-Laboratorien · Mikrofluidik · Tröpfchen

Unter dem Schlagwort Chip-Laboratorien (lab-on-a-chip) versteht man eine neue Technologie, bei der durch Anwendung der Mikrosystemtechnik chemische Prozesse und Systeme auf den Mikromaßstab verkleinert werden.^[1] Man träumt davon, den Erfolg der Mikroelektronik zu wiederholen und ganze Chemie- und Analyselaboratorien auf einem einzigen mikrostrukturierten Chip unterzubringen. Die Verheißungen solch mikrofluidischer Laboratorien sind groß: In miniaturisierten Systemen sind deutlich höhere Reaktions- und Analysengeschwindigkeiten zu erwarten, und zudem sind solche „Westentaschenlabors“ ressourcenschonend, sicher und möglicherweise sogar portabel. Die faszinierendste Aussicht ist jedoch, dass man durch Anwendung der Mikrosystemtechnik ganz neue Systeme erschaffen kann, die die Leistungsfähigkeit konventioneller Labore deutlich übertreffen – ähnlich wie beim Siegeszug der Mikroelektronik, bei der durch Systemintegration nicht nur klassische Rechenmaschinen verbessert und verkleinert wurden, sondern eine ganz neue Technologie erschaffen wurde.

Zentrale Bauelemente eines chemischen Chip-Labors sind die mikrofluidischen Strukturen, in denen chemische Prozesse in haarfeinen Kanälen und Mikrokavitäten ablaufen. Derzeit gibt es zwei Formate von Mikrofluidiksystemen:

- A) Kontinuierliche Mikrofluidiksysteme mit mischbaren Lösungen in homogener Phase. Hier sind bereits viele makroskopische Verfahren miniaturisiert worden, angefangen von Reaktoren in Mikrokanälen bis hin zu bereits kommerzialisierten Chip-basierten Trennverfahren, wie der Chip-Elektrophorese oder der Chip-Chromatographie.
- B) Mikrofluidiksysteme mit Tröpfchen, die gezielt aus zwei nicht mischbaren Phasen generiert werden können.^[2]

In den segmentierten Flüssen der Variante B wirken einzelne Tröpfchen, die in einem nicht mischbaren Lösungsmittel schwimmen, als einzeln anwählbare Mikrobehälter. Systeme auf Tröpfchenbasis sind besonders vielversprechend für die Durchführung chemischer Reaktionen, da sie eine effektive konvektive Durchmischung ermöglichen. Dies ist bei kontinuierlichen Mikrofluidiksystemen mit kleinen Reynolds-Zahlen wegen des dort vorherrschenden laminaren

Flusses schwierig. Zudem ist bei Tröpfchensystemen die Wärmeabgabe wegen des hohen Oberflächen/Volumen-Verhältnisses erleichtert, und es kann eine Vielzahl von Reaktionen innerhalb kurzer Zeit ausgeführt werden. In solchen Mikrotröpfchen können Stoffe auch über längere Zeit aufbewahrt werden, ohne dass sich die Zonen durch Diffusion verbreitern würden. Kürzlich wurden sogar Systeme beschrieben, mit denen sich einzeln anwählbare Tröpfchen über elektrische Potentiale bewegen lassen und z. B. gezielt vereinigt werden können,^[3] was faszinierende Möglichkeiten für mehrstufige Reaktionen eröffnet.

Eine Vereinigung der beiden Mikrofluidikbereiche ist äußerst vielversprechend^[4] und wäre ein wichtiger Schritt zur Entwicklung eines integrierten chemischen „Schaltkreises“. Mit einem solchen integrierten System könnte man z. B. eine Vielzahl von Reaktionen in Mikrotröpfchen durchführen, um die Reaktionsprodukte anschließend nach Überführung in ein homogenes System elektrophoretisch, chromatographisch oder massenspektrometrisch zu analysieren. Hierfür sind miniaturisierte Verfahren erforderlich, die Mikrotröpfchen in eine homogen strömende Phase überführen^[5] und umgekehrt. Solch ein hypothetisches integriertes Chip-Labor mit einer gedachten Tröpfchen-Schnittstelle ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

Den ersten Schritt auf diesem Weg haben kürzlich Roman et al. beschrieben.^[6] Mit ihrem Mikrofluidiksystem gelang die Kopplung eines tröpfchenbasierten, segmentierten Flusses mit der Elektrophorese, indem parallel zum segmentierten Fluss mit hydrophober Trägerphase ein wässriger Strom geführt wurde. An der Grenze der beiden nicht mischbaren Phasen bildete sich eine so genannte virtuelle Wand aus. Wässrige Tröpfchen koaleszierten an dieser Grenzfläche mit

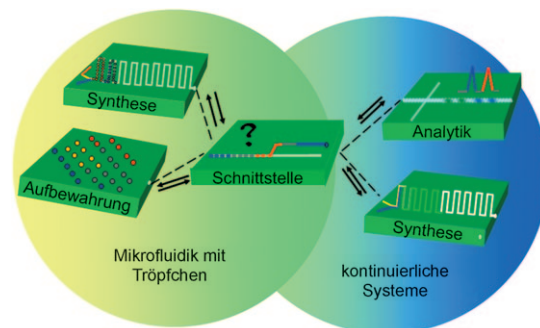


Abbildung 1. Integration von Tröpfchen-basierter Mikrofluidik mit kontinuierlichen Mikrofluidiksystemen durch eine gedachte Tröpfchen-Schnittstelle.

[*] Prof. Dr. D. Belder
Institut für Analytische Chemie, Universität Leipzig
Johannisallee 29, 04103 Leipzig (Deutschland)
Fax: (+49) 341-973-6115
E-Mail: belder@uni-leipzig.de

der wässrigen Phase und konnten so einem weiteren Mikrokanal zugeführt werden, in dem anschließend die Elektrophorese erfolgte (Abbildung 2).

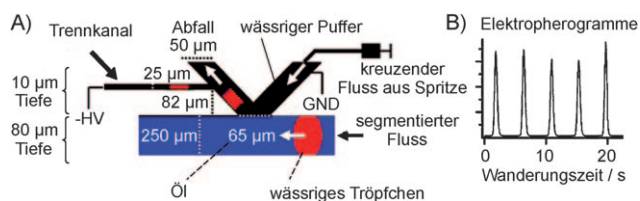


Abbildung 2. A) K-förmige Tröpfchen-Schnittstelle von Roman et al. zur nachgeschalteten Kopplung einer Chip-Elektrophorese an ein Tröpfchen-basiertes Mikrofluidiksystem; HV = Hochspannung, GND = Erdpotential. B) Serielle Elektrophorese einzelner Tröpfchen. Modifizierte Abbildung nach Roman et al.^[6]

Die Realisierung des umgekehrten Ansatzes, also die Entwicklung eines Mikrofluidikbauteils, das die nachgeschaltete Segmentierung einer elektrophoretischen Trennung ermöglicht, gelang jetzt Edgar et al.^[7] Sie demonstrierten, dass elektrophoretisch getrennte Zonen störungsfrei in viele einzelne Tröpfchen segmentiert werden können. Das Prinzip dieses Mikrofluidikdesigns ist in Abbildung 3 gezeigt. In ei-

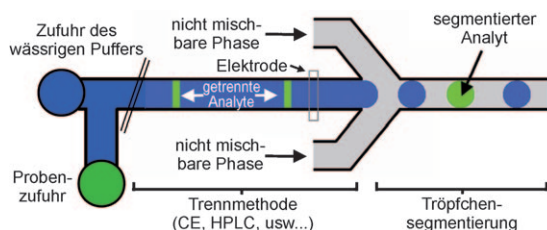


Abbildung 3. Tröpfchen-Schnittstelle nach Edgar et al.,^[7] mit dem elektrophoretisch getrennte Zonen in einzelne Mikrotropfen segmentiert werden können. CE = Kapillarelektrophorese, HPLC = Hochleistungsflüssigkeitschromatographie.

nem Mikrofluidikkanal werden Analyte in einem üblichen wässrigen Elektrolyten elektrophoretisch aufgetrennt. Als Auslasselektrode fungiert eine Indium-Zinnoxid-Schicht auf dem Boden des Kanals. Dahinter mündet der Elektrolytkanal in eine Kreuzung, die von einem Öl über zwei Zuflusskanäle in Richtung des Ablaufs durchspült wird. Nach Anlegen eines elektrischen Feldes im Elektrolytkanal treten an der Phasengrenze wässrige Tröpfchen in die Ölphase ein. Diese Tröpfchen werden dann, aufgereiht wie an einer Perlenkette, in Richtung Auslass bewegt.

Damit werden die elektrophoretisch getrennten Zonen in viele kleine Mikrotropfen aufgeteilt. Bemerkenswert ist, dass die Elektrophorese dabei kaum gestört wird. So sehen vor und hinter der Tröpfchen-Schnittstelle aufgenommene Elektropherogramme einander sehr ähnlich; allerdings wird bei der Detektion hinter der Tröpfchen-Schnittstelle ein segmentiertes Elektropherogramm erhalten, bei dem jedes Analytsignal aus vielen kleinen einzelnen Signalen (Tröpfchen) besteht (Abbildung 4). Diese nachträgliche Segmentierung einer analytischen Auftrennung bietet sehr interessante Möglichkeiten; so können Tröpfchen der einzelnen Fraktionen in Mikrobehältern aufbewahrt werden und z.B.

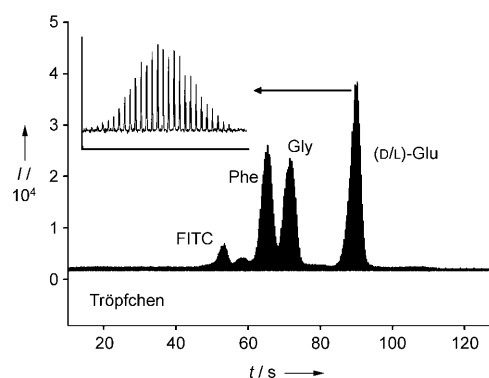


Abbildung 4. Ein hinter der Tröpfchen-Schnittstelle von Edgar et al. erhaltenes Elektropherogramm. FITC = Fluoresceinisothiocyanat.

mit anderen Methoden analytisch untersucht werden oder auch einer chemischen Reaktion zugeführt werden.

Betrachtet man die vorgestellten Arbeiten von Roman et al. und von Edgar et al. im Kontext, so ergeben sich faszinierende Perspektiven zur Integration komplexer Synthese- und Analyselaboratorien auf einem Chip. Mehrstufige Reaktionen einschließlich Aufreinigung und Analytik sollten nach dem Baukastenprinzip auf einem Chip integrierbar sein. Vorstellbar ist z.B., zunächst eine chemische Reaktion mit nachgeschalteter elektrophoretischer Trennung durchzuführen, um mit den in Tröpfchen konservierten Fraktionen eine weitere Synthesestufe anzuschließen, die wiederum in homogener wässriger Phase auf dem Chip, z.B. chromatographisch, elektrophoretisch oder auch massenspektrometrisch,^[8] untersucht werden könnte.

Online veröffentlicht am 23. März 2009

- [1] Aktuelle Übersichten: a) G. M. Whitesides, *Nature* **2006**, *442*, 368–373; b) J. West, M. Becker, S. Tombrink, A. Manz, *Anal. Chem.* **2008**, *80*, 4403–4419; c) D. Psaltis, S. R. Quake, C. Yang, *Nature* **2006**, *442*, 368–373; d) A. J. deMello, *Nature* **2006**, *442*, 394–402; e) D. Janasek, J. Franzke, A. Manz, *Nature* **2006**, *442*, 381–386; f) P. Yager, T. Edwards, E. Fu, K. Helton, K. Nelson, M. R. Tam, B. H. Weigl, *Nature* **2006**, *442*, 412–418; g) T. A. Franke, A. Wixforth, *ChemPhysChem* **2008**, *9*, 2140–2156; h) S. Haeberle, R. Zengerle, *Lab Chip* **2007**, *7*, 1094–1110.
- [2] a) H. Song, D. L. Chen, R. F. Ismagilov, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7494–7516; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7336–7356; b) S.-Y. Teh, R. Lin, L.-H. Hung, A. L. Lee, *Lab Chip* **2008**, *8*, 198–220; c) M. Joanicot, A. Ajdari, *Science* **2005**, *309*, 887–888.
- [3] D. R. Link, E. Grasland-Mongrain, A. Duri, F. Sarrazin, Z. Cheng, G. Christobal, M. Marquez, D. A. Weitz, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2618–2622; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2556–2560.
- [4] D. Belder, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3587–3588; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3521–3522.
- [5] A. Günther, M. J. Jhunjunwala, M. Thalmann, M. A. Schmidt, A. F. Jensen, *Langmuir* **2005**, *21*, 1547–1555.
- [6] G. T. Roman, M. Wang, K. N. Shultz, C. Jennings, R. T. Kennedy, *Anal. Chem.* **2008**, *80*, 8231–8238.
- [7] J. S. Edgar, G. Milne, Y. Zhao, C. P. Pabbati, D. S. W. Lim, D. T. Chiu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2757–2760; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2719–2722.
- [8] P. Hoffmann, U. Häsig, P. Schulze, D. Belder, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5000–5003; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4913–4916.