**Opdracht: Lab on a Chip**

**Inhoudsopgave**

Inleiding blz. 1

Korte samenvatting presentaties blz. 2

Opdrachten blz. 3

Verdiepingsopdrachten blz. 13

Aantekeningen + Leren toets blz. 20

Slot blz. 30

**Inleiding**

De Lithiumchip; één van de vele ´Lab on a chips´ die een uitkomst kunnen bieden voor huidige problemen. Thuis onderzoek kunnen doen, minder kosten en direct resultaat binnen krijgen zijn hier een paar voorbeelden van.

In dit portfolio onderzoeken wij de Lab on a chip en de bijkomende zaken. We bekijken onder andere de werking en de binnenkant van een chip, en de principes waarop dit is gebaseerd. Wij hopen meer te weten te komen over de toepassingen van de chips (in de hersenen?) en hoe het misschien invloed op onze levens kan hebben!

**Opdrachten**

**Hoofdstuk 2**

2.1 V) Omschrijf in eigen woorden de technieken van chromatografie en elektroforese en geef bij elk de belangrijkste principes aan.

2.1 A) Chromatografie een scheidingstechniek waarmee mengsels van verschillende stoffen gescheiden kunnen worden in hun samenstellende componenten d.m.v. verschil in aanhechtingsvermogen. Dit is een kwantitatieve analyse.

Elektroforese is de naam van een aantal analytisch-chemische scheidingstechnieken, waarbij een te scheiden mengsel onder invloed van een elektrisch veld door een capillair geleid wordt.

2.2 V A) Noem tenminste vier redenen, die je uit de tekst van hoofdstuk 1 kunt halen, waarom metingen met een Lab on a chip gedaan zouden moeten worden.

2.2 A A) De metingen zijn sneller, goedkoper, accurater en bovendien kunnen er meerdere metingen tegelijkertijd gedaan worden.

2.2 V B) Bedenk en beschrijf een toepassing voor een meting in een Lab on a chip

die niet al in de tekst van hoofdstuk 1 of 2 genoemd is.

2.2 A B) Glucosegehalte of het ijzergehalte meten in het bloed.

2.2 V C) Bedenk en beschrijf wat je gaat meten (tellen van..., geleidbaarheid, absorptie, enzovoorts).

2.2 A C) Bij het meten van het ijzergehalte in het bloed kan er gekeken worden naar de geleidbaarheid.

2.2 V D) Welk van de principes (uit hoofdstuk 2) worden toegepast in de Lithiumchip, PCR chip en de spermachip? Maak hiervan een overzichtelijke tabel.

2.2 A D)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Lithiumchip** | **PCR chip** | **Spermachip** |
| Elektroforese | verwarmen en koelen | Meten van ph en geleidbaarheid |
| Druppels vormen |  | Sorteren van cellen |
| Sorteren van cellen |  | Druppels vormen |
|  |  | Elektroforese |

2.3 V A) Beschrijf nauwkeurig welke stappen er in het proces plaatsvinden.

2.3 A A) Spermacel: De kwaliteit van sperma wordt beoordeeld op:

* Aantal cellen per ml
* Beweeglijkheid
* vorm

Dit moet worden getest in de chip. Dit doe je met behulp van het meten van elekroforese. Het spermavocht heeft een andere geleidbaarheid dan de spermacel zelf. Als er een spermacel door de spanning heen komt, geeft het een elektrisch stroompje af waardoor je kan zien hoeveel cellen doorheen komen.

Lithiumchip: Je wilt de concentratie van lithium in het bloed meten. Dit doe je met behulp van het sorteren van cellen. Je gebruikt hiervoor elektrische stroom. Een cel kan worden vastgehouden door elektrode of afgebogen worden in een kanaal.

PCR chip: Je meet met behulp van verwarmen en koelen. Dit kan door het doorvoeren van een verwarmde of gekoelde vloeistof langs een kanaal voeren. Of het kan met behulp van een kleine gloeispiraal

2.3 V B) Beschrijf welk glaswerk je gebruikt, de handelingen die je verricht en hoe

je vaststelt of de gewenste reactie heeft plaatsgevonden.

2.3 A B) Je gebruikt het glaswerk PDMS. Fit is een elastisch en transparant polymeer. Het heeft veel voordelen: Het is doorzichtig, er worden weinig chemicaliën aangetast en het is goedkoop. Omdat het glas doorzichtig is kun je zien of de gewenste reactie heeft plaatsgevonden.

2.4 V) Wat wordt er bedoeld met microfluïdica?

2.4 A) De microfluïdica bestudeert het gedrag van vloeistoffen en gassen op de micrometerschaal. Een micrometer is een miljoenste van een meter ofwel een duizendste van een millimeter.

2.5 V) Waarvoor dienen elektroden, bijvoorbeeld bij de electrolyse van water? Voor welke toepassingen worden ze in Lab on a chips gebruikt?

2.5 A) Elektroden zijn er om elektrisch te kunnen meten. Het zou kunnen worden gebruikt om elektrisch geladen deeltjes te meten in een vloeistof.

2.6 V) Zoek met behulp van Binas (tabel 6, 5e of 6e editie) of tabel 1.5 in Biodata de grootte op van een wit bloedlichaampje, een bacterie, een virus en de diameter van een DNA molecuul. Raadpleeg ook Powers of Ten in de Nederlandse Wikipedia en url10.

2.6 A) Diameter wit bloedlichaampje: 2,0 • 10-5 m

Diameter Bacterie: 2,0 • 10-6 m

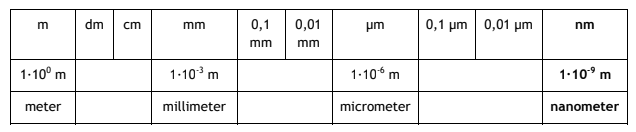
Diameter Virus: 2,0 • 10-7 m

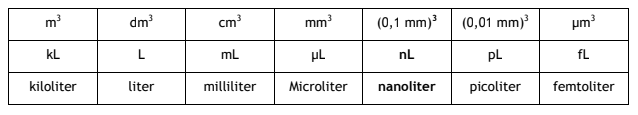
Diameter DNA-molecuul: 2,0 • 10-9 m

2.7 V) In de machten van 10 wordt met een zgn. logaritmische schaal gewerkt. Wat is dat voor een schaal? En waarom doet men dat?

2.7 A) Bij een logaritmische schaal wordt niet de numerieke waarde zelf, maar een logaritme van deze verhouding gegeven. Dit maakt het makkelijker om op een kleine schaal een groot gebied weer te geven.

2.8 V) Maak je eigen poster van de machten van 10, waarin je duidelijk maakt op welke schaal Lab on a chip zich afspeelt.

2.8 A) 



**Hoofdstuk 3**

3.1 V) In een injectiespuit past 15 mL vloeistof. Hoeveel cm3 is dat? Hoeveel liter? En hoeveel m3?

3.1 A) 15 ml is 0,015 liter en is 0,000015 m3 en is 15 cm3

3.2 V) Een rechthoekig kanaaltje in een chip is 0,30 mm x 0,30 mm breed en 120 mm lang. Bereken het volume in m3 en in L. Hoeveel nL is dat?

3.2 A) 1,08 .10-7 m3, 1,08. 10-4 L en 1,08. 105

3.3 V) Een rond kanaaltje in een chip heeft een diameter van 0,30 mm en een lengte van 120 mm. Bereken het volume in m3 en in L. Hoeveel nL is dat?

3.3 A)πr2h= π x 0,152 x 120 = 8,48 mm3

8,48 mm3 = 8,48 x10-9m3 = 8,48 x 10-6 liter

3.4 V) Waar ergens op de slang van Bais bevindt zich de technologie van de Lab on

a chip? Zie ook paragraaf 3.1. Je mag het antwoord in graden geven: deze aanduiding draait kloksgewijs van 0 bovenin tot 360 graden als je weer boven bent.

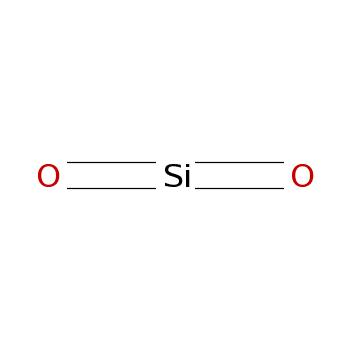
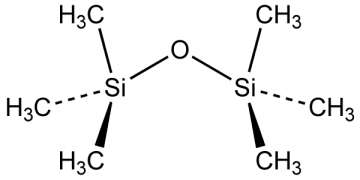
3.4 A)120 graden

3.5 V) Leg uit waardoor een mens vanuit stand recht omhoog springend niet eens zijn eigen lengte haalt, terwijl een vlo vele malen zijn eigen lengte kan hoogspringen. Bedenk daarbij dat spierkracht afhangt van de oppervlakte van de doorsnede van de spier.

3.5 A) Een vlo heeft in verhouding tot de mens vele malen meer spiermassa. Hierdoor heeft de vlo meer spierkracht en kan dus hoger springen.

3.6 V) Wat is er zo eigenaardig aan de structuurformule van PDMS vergeleken met ‘normaal’ SiO2?

3.6 A) De structuurformule van PDMS is vele malen groter dan die van SiO2. Ook heeft SiO2 twee keer een dubbele binding. PDMS heeft verschillende HC groepen aan de Si vastzitten.



PDMS Sio2

3.7 V) Wat wordt bedoeld met lithografie?

3.7 A) Lithografie - in dit geval - is het proces van kanaaltjes maken in de glasplaten van elektronische chips.

3.8 V) Wat is een clean room en waarom is deze noodzakelijk voor nanotechnologie?

3.8 A) Een clean room is een zeer zuivere werkomgeving/lab, wat er voor zorgt dat er onderzoek gedaan kan worden zonder contaminatie aan het product. Deze is noodzakelijk voor (onderzoek bij) nanotechnologie doordat er op een zeer kleine schaal onderzoek gedaan wordt waardoor er snel contaminatie kan plaatsvinden.

3.9 V) Leg uit waarom wij longblaasjes in onze longen hebben. En waarom wij zulke lange en gerimpelde darmen hebben.

3.9 A) Deze vergroten het oppervlakte, waardoor er bijvoorbeeld meer zuurstof of voedingsstoffen opgenomen kunnen worden.

3.10 V) De oppervlakte van een cirkel is πr 2 en van een bol 4πr 2. Het volume van een bol is 4/3πr 3. Bereken de verhouding A/V voor een bolletje met straal 1,0 cm. En doe dit ook voor een regendruppel met een straal van 2,0 mm.

3.10 A)oppervlakte bol= 4π12= 12,56

volume bol = 4/3π13= 4,19

A/V= 12,56 / 4,19 = 3,00

3.11 V) Leg uit waardoor het komt dat een klein kind het veel sneller koud heeft dan

een volwassene, als ze bijvoorbeeld samen buiten gaan zwemmen. Zie ook

voordeel 2.

3.11 A) Een klein kind heeft veel minder oppervlakte/volume, en dus ook minder bloed in zijn of haar lichaam. Bij verbranding ontstaat warmte wat afgegeven wordt aan het bloed. Meer bloed betekent dus ook een warmer lichaam.

3.12 V) Leg uit waarom een boer zijn weiland beter water kan geven met een waterkanon dan met een fijne nevelspuit (hint: denk aan verdamping onderweg).

3.12 A) De waterdruppels uit een fijne nevelspuit zijn veel lichter en verdampen veel sneller dan de zwaardere, grotere waterdruppels uit een waterkanon.

3.15 V)Welke argumenten kun jij bedenken voor- en tegen de stelling: Lab on a chip valt onder de nanotechnologie? Hoe kunnen wetenschappers ervoor zorgen dat deze techniek niet meedeelt in de negatieve gevoelens rondom nanotechnologie?

3.15 A) De binnenkant van de chips werkt op nanoschaal. Het assembleren en de werking van de chip valt dus ook onder nanotechnologie.

3.17a V)Voordat een Lab on a chip ontwikkeld wordt is het belangrijk om na te gaan

of dit zinvol is. Bedenk tenminste twee redenen waarom je Lab on a chip zou willen

ontwikkelen en twee redenen om dat juist niet te doen.

3.17a A) Wel: 1, het gebruiken van een Lab on a chip is goedkoper dan regulier bloedonderzoek en 2, het is veel makkelijker om zelf te doen, wat op zijn beurt ook weer kosten bespaart.

Niet: 1, op dít moment (zonder zorgverzekeringsfinanciering en weinig gebruik) is het nog duurder en 2, -

3.17b V) Zoek bij twee verschillende toepassingen van Lab on a chip welke argumenten de ontwikkelaars noemen om Lab on a chip in deze situatie te gebruiken. Geef vervolgens ook aan wat jouw mening daarover is.

3.17b A) De Lab on a chip is sneller en goedkoper over een langere periode.

**Hoofdstuk 4**

4.1 V A)In figuur 4.1 is een grafiek getekend van de detectie van Na+ en Li+. In welke volgorde worden deze ionen door de chip gedetecteerd? Is dit wat je verwacht op grond van het Periodiek Systeem van de Elementen? Hoe verklaar je dit?

4.1 A A) De lichtere deeltjes zullen eerder aankomen. Dit is ook terug te zien in de grafiek.

4.1 V B) De Lithiumchip wordt ook gebruikt om Ca2+ te detecteren. Wat verwacht je op grond van het periodiek systeem dat Ca2+ doet ten opzichte van Na+, K+ en Mg2+?

4.1 A B) Ca2+ zal later aankomen dan de genoemde stoffen vanwege het zwaardere gewicht.

4.2 V) Bij het tellen van spermacellen worden microbolletjes aan het sample toegevoegd. Stel dat de concentratie toegevoegde bolletjes 2.106 per ml is en je telt in een halve minuut 35 bolletjes en 700 zaadcellen. Bereken op basis van dit resultaat de concentratie zaadcellen. Is dit sperma in orde of voldoet het niet aan de norm?

4.2 A) 70 bolletjes per minuut en 14000 zaadcellen per minuut. Verhouding 1:200 dus de verhouding is niet voldoende.

**Hoofdstuk 5**

5.1 V) Uit hoeveel watermoleculen bestaat een echte waterdruppel eigenlijk? In figuur 5.1 zijn maar 12 watermoleculen getekend die samen een druppeltje moeten voorstellen. In een 3D tekening zouden het er een paar meer zijn, maar dan nog is het beslist geen reëel plaatje.

Maak een berekende schatting van het aantal watermoleculen in een bolvormige waterdruppel met een diameter van 2 mm. Denk ook aan het getal van Avogadro. Gebruik hiervoor ook het gegeven uit figuur 5.2.

5.1 A) 6,022 140 857 (± 0,000 000 074) × 10²³ / 18 = 3,3456...E22

3,3456...E22 × 1 gram = 3,35 × 10²²

5.2 V) Leg uit waardoor de capillaire werking een grotere rol speelt naarmate de

binnendiameter van de buis kleiner is. (Tip: de totale adhesiekracht is evenredig met het oppervlak van de vloeistofkolom tegen de buiswand en de totale zwaartekracht is evenredig met het volume van de vloeistofkolom.)

5.2 A) De zwaartekracht in een dunnere buis is minder, waardoor de stof in de buis hoger kan komen/hoger kan worden getrokken.

5.3 V) Bomen vervoeren water uit de grond via capillaire houtvaten naar de bladeren. Hoe hoog kan het water door de capillaire werking komen? Welke krachten spelen nog meer een rol in dit transport?

5.3 A) Cohesie en adhesie spelen een rol bij de capillaire werking van de houtvaten. Het water kan hoger komen naarmate er meer water beschikbaar is.

5.4 V) Welk verband kun je ontdekken in de metingen van figuur 5.5? Maak dat verband op een duidelijke manier zichtbaar.

5.4 A) Hoe kleiner de diameter, hoe hoger de vloeistof komt en hoe groter de capillaire werking.

5.5 V) Leg uit of de cohesie van water groter of kleiner is dan de adhesie tussen olie en water.

5.5 A) De cohesie van water is groter dan de adhesie tussen olie en water. Om dit makkelijk uit te leggen nemen we een voorbeeld: Stel, je hebt een bak vol met vet en je laat er een druppel water in vallen. De waterdruppel blijft intact (de cohesie van water) en de watermoleculen blijven niet aan het vet in de bak zitten (de adhesie tussen olie en water).

5.6 V) Leg uit dat A.v (in figuur 5.12 bijvoorbeeld) het volume is dat per seconde door een doorsnede passeert.

5.6 A) A= doorsnede van de buis en v = gemiddelde snelheid van een vloeistof door die doorsnede.

5.7 V) De continuïteitsvergelijking hoeft niet te gelden voor een lang stuk van een rivier. Als bijvoorbeeld bij Zutphen een groter debiet van de IJssel gemeten wordt dan bij Zwolle, zal het waterpeil er bij Deventer (er tussen in) stijgen. Leg dat uit.

5.7 A) Bij een verschil in stroomsnelheid gaat de continuïteitsvergelijking niet meer op.

5.8 V) Beredeneer wat je moet doen om een laminaire stroming turbulent te maken: nauwer of wijder kanaaltje maken? Grotere stroomsnelheid instellen of juist kleinere?

5.8 A) Een breed kanaaltje met een kleine stroomsnelheid.

5.9 V) Zoek in Binas op welke waarden voor en van water gelden bij kamertemperatuur. De straal van een rond kanaaltje in een chip is 0.030 mm. Maak een berekende schatting van de snelheid waarmee je water door dit kanaaltje kunt laten stromen zonder dat het turbulent wordt.

5.9 A) De dichtheid van water: 0,9982 kg/m3

De viscositeit van water: 1 Pa/s

Om op een laminaire stroming uit te komen , moet het getal onder de 2000 komen.

Je kan het water ongeveer met 16 m/s laten stromen

5.11 V) Beredeneer dat inbouwen van obstakels geen optie is in een Lab on a chip.

5.11 A) De kanalen zijn te klein om dit mogelijk te maken.

5.12 V) Beschrijf welke “truc” Micronit toepast om goede menging te krijgen van heel kleine hoeveelheden vloeistof, ondanks de dunne kanaaltjes. Zie daarvoor: [url 17](https://www.micronit.com/products/microreactors.html).

5.12 A) ¨*Mixing and heating fluids in a Microreactor yields a very high degree of control on the chemical reaction. Only small quantities of fluids are necessary because of the limited space in a Microreactor. This means that heating and cooling can be done more precisely. Unwanted side reactions due to gradients in temperature or concentration almost don’t occur. This means that the reaction in a microreactor yields a purer product than batch-wise chemistry. Scaling up with microreactor technology is done by numbering up the microreactors. Thus, the continuous and consistent circumstances keep maintained. In a parallel setting production volumes can reach several tens of tons annually.*¨

5.13 V) Op 3 m diepte is de waterdruk 294 hPa. Laat dat zien met een berekening.

5.13 A) P= F /A

A=1

F= 3 x 9,81 =29,4 N

De druk is dan 294 hPa

5.14 V) Bereken het volume van een vloeistof in een kanaaltje van 10 cm lang en 2 mm diameter. Leid dit af voor de doorsnede A van figuur 5.23 als die 0,02 mm en 0,002 mm bedraagt.

5.14 A) Inhoud cilinder: π x r2 h

= π x 0,0022  x o,1= 1,3 x 10-6  m3

5.15 V) Als het waterniveau in figuur 5.24 in de pot links 20 cm boven de instroomopening van de buis staat, is het drukverschil over de ingang en de uitgang van de buis 19,6 hPa. Laat dat zien met een berekening.

5.15 A) 0,2 x 9,81 =1,962

Oftewel de druk is 19,6hPa

5.16 V A)Bereken het debiet van de opstelling in figuur 5.23 en 5.24, in het geval

dat r = 2 mm, l = 50 cm en h (waterhoogte boven de ingangsopening in de linker pot) = 20 cm.

5.16 A A) Q = π x 2^4 x ? / 8 x 1 x 50 = 0,125...

5.16 V B) Nu wordt een dunnere buis gebruikt: r = 0,2 mm en voor de rest is de

opstelling hetzelfde. Bereken weer het debiet.

5.16 A B) Q = π x 0,2^4 x ? / 8 x 1 x 50 = 1,25...e^-5

5.16 V C) Nu wordt een nog dunnere buis gebruikt: r = 0,02 mm en voor de rest is de opstelling weer hetzelfde. Bereken weer het debiet.

5.16 A C) Q = π x 00,2^4 x ? / 8 x 1 x 50 = 1,25...e^-13

5.16 V D) Vergelijk de debieten van a., b. en c. en vul aan: Als de buis 10 keer zo dun is, is het debiet bij hetzelfde drukverschil ......

5.16 A D) 13 keer zo klein.

5.17 V) Als de naald aan een infuus (van figuur 5.25 ) een doorsnede zou hebben van 10 micrometer bij een lengte van 2 cm, laat dan met een berekening zien dat de fles naast het bed 8 m hoog moet hangen.

5.17 A)

5.18 V) Verklaar waardoor er in metalen snoeren alleen negatieve elektrische lading

beweegt, terwijl in de vloeistof zowel negatieve als positieve lading deel

uitmaakt van de elektrische stroom.

5.18 A) In de vloeistof zijn zowel positieve als negatieve ionen aanwezig. Hierdoor kunnen dus ook zowel negatieve als positieve stromingen ontstaan.

**Opdracht film**

4. V) Leg uit wat het verband is tussen de hoeveelheid geld die aan onderzoek besteed wordt en het aantal nieuwe medicijnen wat uitgevonden wordt, verklaar.

4. A) Er wordt steeds meer geld besteed aan onderzoek maar er wordt steeds meer uitgevonden, omdat

5. V) Wat is het probleem bij cellen on a dish?

5. A) Cellen in een dish zitten niet in hun natuurlijke habitat en reageren dus ook anders.

6. V) Wat is er zo anders aan de chip van Geraldine Hamilton

6. A) In deze chips kunnen natuurlijke omstandigheden worden nagebootst en ook van verschillende bevolkingsgroepen waar normaal weinig tot niet op getest wordt.

**Lab on a chip - Verdiepingsopdracht**

**Vernauwing/Arteriosclerose**

**Inleiding + Onderzoeksvraag**

In de gemaakte chips is er sprake van een laminaire flow. Dit houdt in dat de stoffen die in de chip worden gedaan aan één kant blijven stromen en nauwelijks door de hoofdstroom zich voortbewegen. Met dit principe kunnen wij de bloedbaan simuleren. Dit bracht ons op de vraag wat voor een effect een vernauwing - arteriosclerose in het echt - in de bloedbaan voor een effect heeft op de laminaire flow.

Vraag: Wat is het effect van een vernauwing in een kanaal op de laminaire flow?

**Hypothese**

Wij verwachten dat de stoffen mengen door de vernauwing, omdat ze dichter bij elkaar worden gebracht en dat de laminaire flow verstoord.

**Materiaal + Methode**

Wij hebben gebruik gemaakt van: plastic vellen, een lamineerapparaat, 2 verschillende kleurstoffen, een schaar/stanleymes, papier.

Stap 1: Neem drie lagen plastic vellen en maak hier een chipvorm *met een vernauwing* in. Zie afbeelding 1.

Stap 2: Lamineer deze plastic vellen tot één geheel.

Stap 3: Doe de kleurstoffen in de gaten en noteer de resultaten: kijk of de laminaire flow blijft bestaan of dat de stoffen mixen.

**Resultaten**

De laminaire flow werd niet verstoord door de vernauwing in het middelste kanaal. Nadat de stoffen de vernauwing passeerden ging de laminaire flow verder.

**Conclusie + Discussie**

De hypothese klopte niet, omdat de laminaire flow bleef bestaan. Zoals in de resultaten te zien is blijven de stoffen aan de originele kant stromen, zelf wanneer ze de vernauwing passeren.

Doordat wij niet samen hebben kunnen werken tijdens de verdiepingsopdracht hebben wij gebruik moeten maken van de resultaten van een ander duo.

Als wij nog eens een onderzoek uit gaan voeren werken we het liefste samen, zodat wij precies weten hoe wij hebben gewerkt.

**Lab on a chip - verdiepingsopdracht**

**Druppelchip**

**Inleiding**

Je vraagt je misschien af waarom het gebruik van druppels zo belangrijk is. Een paar van de bekendste toepassingen zijn printen en het gebruik van een inhalator. Voor deze producten zijn constante groottes nodig van de druppels. Dit is erg belangrijk, want als de druppels van elkaar verschillen kunnen er nare gevolgen zijn.

Wij wilden onze eigen druppels ontwikkelen met behulp van de *Droplet Generator* oftewel de ´Druppelchip´. Hiermee gaan wij zelf oliedruppels maken in verschillende groottes en op verschillende snelheden om er zelf achter te komen hoe druppels ontstaan. Onze onderzoeksvraag is dan ook:

Wat is het effect van de flowrate van water op de vorming van druppels?

**Hypothese**

Hoe hoger de flowrate van het water is, hoe sneller er druppels gevormd worden. De grootte van de druppels zal hierbij niet aangetast worden, omdat er sneller, maar ook meer water toegevoerd wordt naar de chip. De olieconcentratie in de druppels zal wel lager zijn.

**Materiaal + Methode**

Wij hebben gebruik gemaakt van: een zwart werkblad, 2 syringe pompen met adapters, een chiphouder, een droplet generator chip, 3 ferrule sets, 2 tubings met- en één zonder connector, een reservoir, 2 syringe connectors, 2 10ml spuiten en één 1ml spuit, demiwater, lampenolie en een camera.

Stap 1: Zet de proefopstelling klaar.

Stap 2: Vul één 10ml spuit met demiwater en één 10ml spuit met lampenolie.

Stap 3: Sluit de tubings met de ferrule set aan op de chiphouder met de chip en op het reservoir.

Stap 4: Plaats de spuiten op beide pompen.

Stap 5: Zet de pomp met lampenolie op 2 μl/min.

Stap 6: Varieer de snelheid van de pomp met demiwater. Begin met μl/min en bouw met logaritmische stappen op naar 500 μl/min. Kijk met de camera hoeveel druppels er gevormd worden en noteer dit.

**Resultaten**

|  |  |
| --- | --- |
| Snelheid | Aantal druppels |
| 2 ul/min | < 1 |
| 5 ul/min | <1 |
| 10 ul/min | 1 |
| 20 ul/min | 1 |
| 50 ul/min | 3 |
| 100 ul/min | <1 |
| 200 ul/min | <1 |
| 500 ul/min | <1 |

**Conclusie + Discussie**

Onze hypothese klopte, hoewel er wel een kleine aanpassing aan gedaan moet worden. Er blijkt een optimumkromme te zijn voor de flowrate van water. Hoe sneller de flowrate van het water werd, hoe sneller er druppels gevormd werden, maar na 50 μl/min stopte de vorming van druppels. Dit kan ook komen door een fout die optrad, want na het terugzetten van de flowrate werden er nauwelijks druppels gevormd totdat wij niets meer konden waarnemen.

Om een duidelijk resultaat te krijgen moeten wij dit experiment nog eens uitvoeren.



**Aantekening + Leren toets**

**H2**

**Technieken met kenmerken**

1. Stroming: Hoe nauwer het kanaal, hoe groter de weerstand. Er is dus meer druk nodig om de vloeistof te verplaatsen voor een nauwer kanaal.

2. Bij laminaire stroming stroomt de vloeistof in laagjes, parallel aan de wand. De vloeistof zal uit zichzelf niet mengen.

3. Mengen: Diffusie zorgt voor het mengen van vloeistoffen in het kanaal. Het contactoppervlak wordt vergroot waardoor het mengen van de vloeistoffen sneller verloopt.

4. Kanalen samenvoegen: Het toevoegen van een vloeistof aan een andere vloeistof is

mogelijk door twee kanaaltjes bijeen te laten komen. Mengen van de vloeistoffen doe je

door een mixer in te bouwen.

5. Volume afmeten: Het precies afmeten van een hoeveelheid vloeistof vraagt om nauwkeurige pompen die precies aangestuurd kunnen worden.

6. Schakelaars en kleppen: Hiermee kan gekozen worden welke en hoeveel vloeistoffen er bij elkaar gedaan worden.

7. Verwarmen en koelen: Door bijvoorbeeld een verwarmde of gekoelde vloeistof langs een kanaal te voeren worden de stoffen in het kanaal verwarmd of verkoeld.

8. Meten van pH en geleidbaarheid: Via elektroden op de chip kan bepaald worden of er ionen in de vloeistof aanwezig zijn.

9. Meten van kleurverandering: Er moeten gevoelige sensoren gebruikt worden om kleurveranderingen waar te nemen in de dunne kanaaltjes.

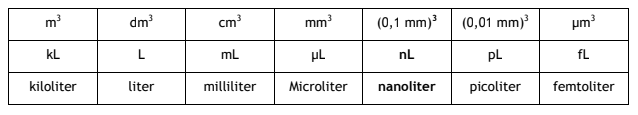
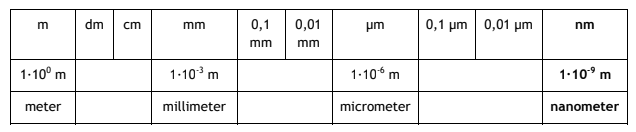
10. Druppels vormen: Het is mogelijk om een druppel te vormen met een vooraf bepaalde diameter. Druppels kunnen samengevoegd worden of gebruikt worden om cellen in op te sluiten. Zo kan je een druppel als mini-reageerbuisje gebruiken en kan je bestuderen welk effect een bepaalde stof heeft op een cel. Bijv. kankercellen met chemotherapie. Het is nuttig om emulsies te maken van niet mengbare stoffen.

11. Sorteren van cellen: Door elektrische stroom te gebruiken kan een cel vastgehouden worden.

12. Elektroforese: Door op twee punten spanning te zetten is het mogelijk om geladen deeltjes te verplaatsen door een kanaaltje. Zo kunnen stoffen van elkaar gescheiden worden zoals in de Lithiumchip.

**H3**

**Dimensies**



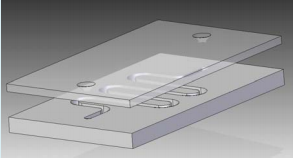
**Productietechnieken**

**Chips bewerken**

Methoden die kunnen worden gebruikt om kanaaltjes te maken in microchips zijn bijvoorbeeld etsen, waarbij waterstoffluoride (een zeer agressieve stof) wordt gebruikt om glas uit te bijten. Dit is zeer nauwkeurig en geschikt voor het maken van fijne structuren.

Een andere methode is poederstralen, waarbij het vrijliggende basismateriaal met een straal perslucht met fijn poeder weggestraald. Dit is minder nauwkeurig, maar werkt snel en is effectief voor grotere structuren zoals de toevoergaten.

De productie van zo’n chip moet plaatsvinden in een zeer schone, gecontroleerde ruimte (m.u.v. poederstralen).



Een chip is opgebouwd uit lagen. Deze lagen kunnen vervolgens op elkaar geplakt worden. Dit proces heet *bonding*.

Onder andere gebruikt men bonding van glas op glas door middel van verhitting en

eventueel druk; de glaslaagjes worden verwarmd tot ze week zijn geworden. Als de

glaslaagjes zouden versmelten dan zou het tot verlies leiden van de net gevormde

structuren. Een hoge druk kan ook de structuren vervormen. Of men past bonding toe op

glas en silicium met behulp van een elektrische spanning en hoge temperatuur. Daarbij

verplaatsen positieve ionen (ladingen) uit glas zich naar de siliciumlaag.

Na afkoelen is het glas negatief geworden en blijft de positieve siliciumlaag aantrekken.

Men gebruikt ook vaak flexibele kunststoffen, zoals het polymeer PDMS (polydimethylsiloxaan), op glas. In de bereidingsfase bestaat het polymeer uit twee componenten die gemengd worden. Het nog vloeibare polymeer kan dan in een mal gegoten worden waarin het uithardt. Daarna kan het uitgeharde maar nog wel flexibele materiaal uit de mal gehaald en op glas geplakt worden.

Tenslotte moeten er nog elektrische contacten, zogenaamde elektrodes, in de chip

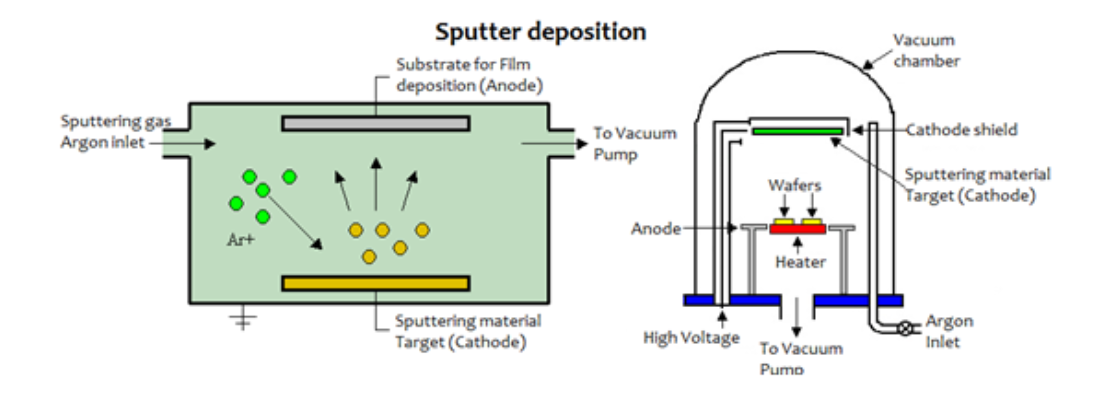
aangebracht worden. Die elektrodes zijn nodig voor het aanleggen van de elektrische

velden en natuurlijk ook voor de metingen van bijvoorbeeld geleidbaarheid. Elektrodes

kunnen aangebracht worden door metaaldeeltjes op de juiste plaatsen te sproeien (ook

wel sputteren genoemd).

**Sputtertechniek**



Het metaal dat gebruikt wordt voor elektroden in chips wordt gemaakt d.m.v. ionisering. Er wordt hier plasma (gas met lading) gevormd doordat er heel veel spanning op het metaal wordt gezet. De geladen deeltjes (het gas/plasma) worden aangetrokken naar het meest geladen deel van het glas: de buisjes. Daardoor worden de buisjes gecoat met het metaal.

Het sputteren vindt plaats in een vacuüm ruimte omdat er 1, het gevormde plasma er niet uit kan en 2, er geen stof van buitenaf bij kan. Er wordt een edelgas/*inert* gas in de ruimte gedaan zodat er geen andere stoffen worden ingetrokken. Argon, een *inert* gas reageert niet met het metaal in de ruimte.

*Inert: Stoffen die niet reageren met andere stoffen.*

**H4**

**Lithiumchip**

Een lithiumchip is een glasplaatje met een aantal microkanaaltjes. Op het glas zijn aansluitingen aangebracht zodat de concentratie lithium in een druppel bloed kan worden bepaald. Een druppel bloed wordt aangebracht op de chip, waarna deze in het meetkastje wordt geschoven.



In het meetkastje wordt het voorbijkomen van positieve ionen door het middelste kanaal gedetecteerd. Dit gebeurt door een meting van de elektrische weerstand tussen de twee elektroden-aansluitingen. Niet alleen Li+ ionen worden gedetecteerd, maar ook Na+ en K+ ionen. Het gehalte van een stof in het bloed wordt bepaald door de oppervlaktes van een testvloeistof te vergelijken met de meetresultaten van het bloed (zoals bij scheikunde).

In stappen:

1. De lithiumchip heeft vier kanaaltjes met vier resevoirs, gevuld met vloeistof. Op één van deze reservoirs wordt een druppel bloed aangebracht.

2. Vervolgens wordt tussen de twee dichtstbijzijnde reservoirs een elektrische spanning aangelegd. Positieve ionen uit het bloed stromen naar de negatieve pool van het dichtstbijzijnde reservoir en steken een stukje van het lange kanaal over.

(Positief geladen bloed wordt aangetrokken naar negatief geladen reservoir)

3. Een nieuw aangebracht elektrisch veld trekt de positieve ionen naar de negatieve pool van het lange kanaal en zo worden de verschillende ionen - afhankelijk van hun bewegelijkheid - van elkaar gescheiden.

4. Detectie vindt plaats doordat de elektrische weerstand tussen de beide elektrodetips verandert als in de tussenliggende vloeitstof ionen voorbij komen. Het meetkastje registreert deze verandering en vertaalt dit in de concentratie ionen in het bloed.

[Filmpje](https://www.youtube.com/watch?feature=player_embedded&v=fmm7PkBa8ts&ab_channel=MatOdie12345678) visualisering van het proces.

**Spermakwaliteit**

Een groot voordeel van een bepaling met een Lab on a chip is dat het thuis in de eigen

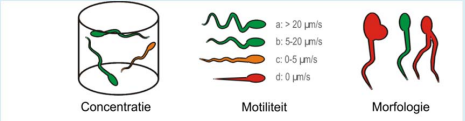
omgeving op een geschikt moment kan gebeuren. Ook is het goedkoper doordat er geen medisch personeel nodig is om de bepaling uit te voeren.

Er zijn drie criteria opgesteld om vast te stellen of zaad wel of niet een goede kwaliteit heeft:

1. Hoe groot het minimale aantal zaadcellen per ml dient te zijn.

2. Hoe beweeglijk de zaadcellen dienen te zijn.

3. Hoe groot het percentage misvormde zaadcellen maximaal mag zijn.



De spermachip zou eventuele menselijke fouten uit kunnen sluiten, waardoor de meetresultaten nog accurater zullen zijn.

Doordat een zaadcel veel slechter elektrisch geleidend is dan de zaadvloeistof, is de passage van een zaadcel zo te detecteren. Omdat de elektronica bij deze chip gebruik maakt van hoogfrequente wisselstroom, wordt niet de elektrische weerstand maar de zogenaamde impedantie gemeten. De impedantie geeft dus aan hoe moeilijk de elektrische wisselstroom van de ene elektrode door de vloeistof naar de andere elektrode gaat.

Als nu de ruimte tussen de elektrodes niet meer geheel uit vloeistof bestaat, maar voor

een belangrijk deel wordt opgevuld door een cel, waarvan de buitenkant bestaat uit een

elektrisch isolerend lipide-membraan, neemt de impedantie toe. Passage van een zaadcel

is zo te detecteren.

**Nanopil**

Een nanopil functioneert als een alternatief voor coloscopie. Hierbij bekijkt de dokter de binnenkant van de dikke darm. Dit is geen aangenaam onderzoek en in sommige gevallen valt de binnenkant niet goed te zien. De nanopil biedt hierbij een uitkomst voor Kevin Koek.

Neem bijvoorbeeld darmkanker. De pil wordt oraal ingenomen en verdwijnt via de ontlasting. De pil zoekt naar bepaalde DNA fragmenten in de vloeistof in de darmen die alleen aanwezig zijn bij een tumor. Wanneer de pil DNA fragmenten detecteert die bij darmkanker horen, stuurt deze een bericht naar je huisarts. Dit wordt gedetecteerd doordat deze DNA fragmenten zich hechten aan nanodraadjes. Die veranderen daardoor in geleidbaarheid wat wordt gemeten in de pil.

**Veterinaire Lab on a Chip**

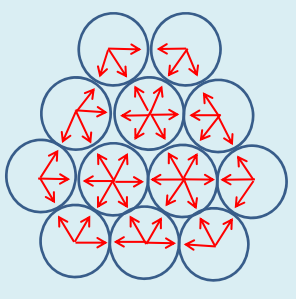
Melkziekte is een aandoening die te maken heeft met de calciumbalans in het koeienlichaam. Calcium is voor veel dingen nodig zoals spieren (en dus ook ademhaling en hartslag) en voor de aanmaak van melk.

Het opsturen van koeienbloed naar het lab is erg duur. De veterinaire Lab on a chip is een wegwerpchip waarmee met elektrolytenanalyse de calcium- en magnesiumwaarden in het bloed van dieren kunnen meten.

**H5**

**Cohesie, adhesie en capillaire werking**

Cohesie is de kracht waarmee afzonderlijke dingen samenhangen. Neem watermoleculen, deze trekken elkaar aan, maar alleen als ze vlak bij elkaar zijn. De aantrekking bestaat daardoor alleen tussen buren. Het wateroppervlak vertoont hierdoor oppervlaktespanning: de buitenste laag vormt een soort vliesje dat de druppel in bolvorm probeert te trekken.

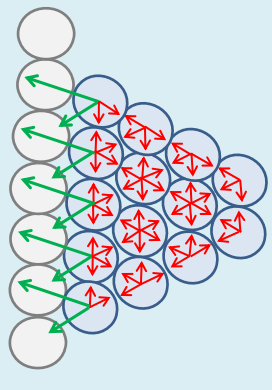


Als het gaat om aantrekking tussen moleculen van twee verschillende stoffen, spreekt men

van adhesie. Een waterdruppel blijft tijdens de val bijeen door cohesie maar blijft aan de

wand hangen door adhesie.

Als de adhesie sterker is dan de cohesie wordt het water tegen de wand getrokken en spreidt zich daardoor uit op de wand. Zwaartekracht speelt hierbij een rol.



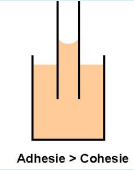
Een waterdruppel op een horizontale glasplaat zakt dus uit door de adhesie (adhesie >

cohesie). Maak je het glasoppervlak wat vettig (door was of olie) dan zakt de waterdruppel

niet meer uit. Het vettige laagje tussen water en glas vermindert de adhesie zo zeer dat

de cohesie de waterdruppel in een ronde vorm trekt (cohesie > adhesie).

**Capillaire werking**



In een nauwe glazen buis (capillair) is er zo veel adhesie tussen de

vloeistof en de wand ten opzichte van de interne cohesie in de vloeistof, dat de vloeistof in de buis getrokken wordt. Dit is ook weer een effect van de verhouding tussen oppervlakte en volume van de vloeistofkolom in de buis.

Men noemt dit de capillaire werking van de nauwe buis.

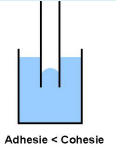
Als de buis verticaal staat, wordt de vloeistof zo omhoog getrokken.

In een chip is het kanaal heel nauw. Er past maar een geringe hoeveelheid vloeistof in. Er

zal dus sprake zijn van capillaire werking: de vloeistof kan het kanaal in worden getrokken.

Zo kan een druppeltje bloed zelfs geheel spontaan in een chip getrokken worden dank zij

de capillaire werking.



Als de buis niet van glas is maar van een waterafstotende stof, treedt het omgekeerde effect op: druppelvorming wordt bevorderd en als de buis verticaal staat, wordt de vloeistof in de buis een beetje naar beneden geduwd.

**Druppelvorming**

Van het feit dat de cohesie tussen watermoleculen onderling groter is dan de adhesie

tussen watermoleculen en moleculen olie, wordt gebruikt in een zogenaamd

druppelplatform. Dat is een chip waarin experimenten gedaan kunnen worden met en in

heel kleine hoeveelheden vloeistof.

Om bijvoorbeeld heel kleine hoeveelheden van een waterige oplossing te kunnen bekijken,

worden waterdruppeltjes gemaakt door water in olie te brengen. Er wordt dan een heel

dun straaltje water in olie gespoten.

Druppels met een volume van enkele nanoliters kun je zien als micro-reageerbuizen.

Wanneer waterdruppels in olie opgesloten zijn, zullen de stoffen in de waterdruppel niet

kunnen ontsnappen. Veel onderzoekers werken aan manieren om losse cellen in druppels

te verpakken. Iedere cel komt bij wijze van spreken in een eigen micro-reageerbuisje. (Denk aan de verschillende technieken).

De druppels kunnen op een chip gecontroleerd worden om te bepalen of er wel een cel in

zit. Als een zijkanaal gemaakt wordt waar de druppels met de juiste cellen heen geduwd

worden (onderdruk of overdruk) kun je daar de cellen verzamelen.

Het wordt interessant wanneer twee druppels kunnen versmelten. Een druppel met een te

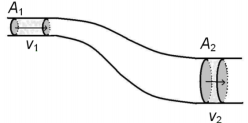
onderzoeken stof (bijvoorbeeld een medicijn of gifstof) en een druppel met een cel kunnen

samengevoegd worden door een kort elektrisch stroompje. Je kunt nu in de druppel

bepalen hoe de cel reageert op deze stof. Iedere druppel kan een andere concentratie van

de stof bevatten, zodat je daarmee het effect van de dosis kunt uitzoeken.

**Stromingen**



Omdat er geen vloeistof ontstaat of verloren gaat, is het debiet (= het volume dat per

seconde door de buis gaat) overal even groot. Dat betekent dat A . v = constant.

Hierin is A de doorsnede van de buis ter plekke en v de gemiddelde snelheid van de vloeistof

door die doorsnede.

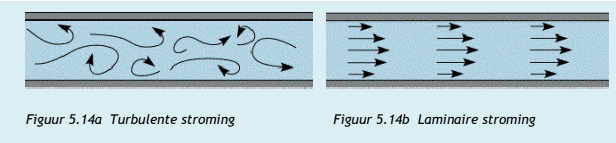
Bij deze stroming van links naar rechts door de buis geldt dus dat A1 . v1 = A2 . v2

In een rivier of beek is de continuïteitsvergelijking goed te zien bij een vernauwing: de

snelheid van het stromende water is daar groter dan in een breed deel van de rivier.

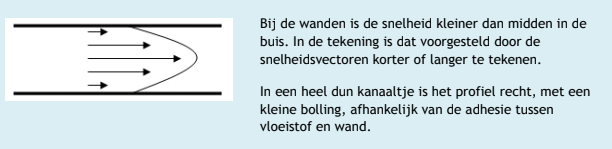
**Turbulente en laminaire stroming**

Stromingen waarin wervels optreden noemen we turbulent. Dit zijn bijna alle stromingen, behalve degenen die optreden in stroperige vloeistoffen zoals stroop of honing. Turbulentie is afwezig als de snelheid van de stroming heel klein is of als de breedte en diepte van de stroming heel klein zijn. Een stroming zonder turbulenties heet laminair, de richting is overal dezelfde.



In een buis ondervindt de vloeistofstroom wrijving van de wanden van de buis. Daardoor is

de stroomsnelheid langs de wand kleiner dan in het midden van de buis.



Vlak bij de wand is er geen turbulentie, doordat de vloeistof natuurlijk niet door de wand

heen kan wervelen. In een heel nauwe buis is de stroming daardoor altijd laminair. De

viscose krachten (stroperigheid) overheersen een microkanaal, waardoor laminaire

stroming ontstaat. Traagheid (niet meekomen met de stroming) overheerst in een wijd

kanaal.

Een laminaire stroming ondervindt minder weerstand van de buis waarin hij stroomt. Maar

in een laminaire stroming vindt geen menging plaats, die je bij een reactieproces juist wil

hebben. Het is dus kiezen of delen, afhankelijk van de toepassing van de chip.

Een manier om te voorspellen of er in een stroombuis turbulentie zal optreden, is door

gebruik te maken van het Getal van Reynolds.

Het Reynolds getal laat de verhouding tussen traagheid (inertie) en viscositeit zien, die

samen bepalen of stroming laminair of turbulent is. In microkanaaltjes heersen viscose

krachten en is dit getal klein, terwijl in grote kanalen traagheid bepalend is en stromen

turbulent zijn.

Een kleine waarde voor dit getal geeft aan dat de stroming laminair zal zijn en een grote

waarde geeft aan dat er turbulentie zal optreden. Meestal wordt aangenomen dat minder

dan 2000 klein is en meer dan 3000 groot.

Als er een reactie moet plaatsvinden tussen twee vloeistoffen, moet er veel menging zijn

en de stroming dus liefst turbulent. Maar in een Lab on a chip is dat nog niet zo makkelijk.

Behalve door aanpassing van de doorsnede van het kanaal of de stroomsnelheid, kan

turbulente menging bevorderd worden door obstakels op te bouwen.

Al is het mengen van een vloeistof in dunne kanalen niet makkelijk, stoffen kunnen zich

wel met elkaar vermengen. Dit gebeurt door diffusie. Deeltjes die zich vrij kunnen

bewegen (in gas of vloeistof) verplaatsen zich willekeurig door de ruimte en zullen na

verloop van tijd van een plaats met veel deeltjes (hoge concentratie) naar een plaats met

weinig deeltjes (lage concentratie) verplaatst zijn. Diffusie is afhankelijk van een groot

aantal factoren, waaronder temperatuur, grootte van de moleculen en eigenschappen van

het medium waar diffusie in plaatsvindt

Deeltjes die in parallelle laminaire stromen zitten zullen zich door diffusie in de andere stroom verplaatsen. Dit geeft interessante mogelijkheden om reacties uit te voeren, zonder dat de betreffende vloeistoffen gemengd worden.

**Druk, snelheid en debiet in een stroming**

Bij vloeistoffen gebruiken we het begrip druk (met symbool p). Onder druk verstaan we de kracht die de vloeistof ter plekke uitoefent op een voorwerp met een oppervlak van 1 m2.

Een vloeistof stroomt niet vanzelf door een buis, daar is een drukverschil voor nodig.

(Alleen als de buis superdun is kan de vloeistof er langzaam doorheen kruipen door de

capillaire werking). Hoe groter het drukverschil des te groter is de stroomsnelheid. Maar

bij stroming door een dunne buis is het begrip stroomsnelheid niet erg handig. We spreken

liever over het debiet, dat is het volume dat per seconde door de buis stroomt.

**Elektriciteit in Lab on a chip**

Als je een lampje op een batterij wilt laten branden, moet er een gesloten kring zijn via

snoeren met een metalen kern. In de stroomkring bewegen elektronen van de minpool van

de batterij door de metalen draden en het lampje terug naar (de pluspool) van de batterij.

De batterij pompt als het ware de elektronen rond en geeft ze energie mee die ze afstaan

in het lampje. Snoeren hebben een metalen kern omdat metalen elektrische geleiders zijn:

alle atomen in het metaal hebben één elektron losgelaten dat vrijelijk door het metaal kan

bewegen.

Zuivere vloeistoffen laten geen elektrische stroom door, het zijn isolatoren (behalve dan

vloeibare metalen en vloeibare zouten die wel geleiden). Puur water is dus ook een

isolator. Als je heel precies kijkt heeft puur water nog altijd een klein aantal H+ en OH-

ionen die de geleidbaarheid bepalen. Maar als een zout in water is opgelost dan komen er

losse elektrisch positief geladen ionen en losse elektrisch negatief geladen ionen in het

water. Met een opgelost zout er in, is water daardoor wel elektrisch geleidend: Het zijn de

ionen van het opgeloste zout die door het water kunnen bewegen en daarmee de

elektrische stroom vormen.

Behalve ionen kunnen met een elektrische spanning ook cellen of andere deeltjes

elektrisch voortgestuwd of vastgehouden worden. Men noemt dit elektroforese.

**Slot**

In dit portfolio: ‘lab on a chip’ hebben we veel geleerd over de werking, over het ontstaan van de chip, over verschillende dimensies en verschillende soorten chips. Het was erg interessant om te maken, omdat dit een groot deel wordt van de toekomst (wij dus). Wij moeten hier later mee gaan werken en deze uitvinding gaat de wereld veroveren denken wij. Het is daarom heel handig dat wij nu weten hoe het hele concept in elkaar zit. Verder was het ook erg interessant dat wij ook echt practica konden doen met de bijgeleverde koffer met chips. Zo konden wij in het echt zien dat de beschreven technieken in het boek ook echt werken. Het was een erg leuk en leerzaam project en we hopen dat we goede resultaten hebben kunnen leveren.