

بهبود فرآیند واکنش در سطح ایمونوسنسور با به کارگیری فلوئی AC الکتروترمال

رضا حاجی آقایی وفايي^۱، استادیار

۱- دانشکده مهندسی برق - دانشگاه بناب - بناب - ایران - reza.vafaie@bonabu.ac.ir

چکیده: در سال‌های اخیر ایمونوسنسورها از مزایای مجتمع‌سازی و مینیاتوری کردن در میکروسیالات بهره گرفته‌اند. به منظور فراهم نمودن: الف) انتقال جرم در ایمونوسنسور ب) پروفایل فلوهای چرخشی کارآمد در اطراف سنسور و ج) افزایش بازده تغلیظ سنسور؛ در این پژوهش یک فلوئی AC الکتروترمال کارآمد در داخل میکروکانال بکار برده شد. فلوئی چرخشی پیشنهادی پدیده انتقال آنتی‌ژن (موجود در بافر) را به آنتی‌بادی (موجود در فاز ساکن) بهبود می‌بخشد و باعث فراهم شدن پروسسه ترکیب بین آنتی‌بادی و آنتی‌ژن می‌شود. فیزیک‌های حاکم جهت ایجاد فلوئی AC الکتروترمال و انجام پروسسه تغلیظ بر روی سطح سنسور شامل معادلات کوپل شده (الکترواستاتیک، مکانیک سیالات، حرارت، انتقال جرم گونه‌ها و معادله واکنش بین آنتی‌بادی و آنتی‌ژن) هستند که با روش المان محدود مورد تحلیل قرار گرفت. شبیه‌سازی در حالت‌های پسیو (بدون فلوئی چرخشی) و اکتیو (با فلوئی چرخشی) مورد بررسی قرار گرفت و محل قرارگیری سنسور بهینه‌سازی شد. مطابق نتایج به دست آمده، فلوئی AC الکتروترمال (ولتاژ ۱۰ ولت، فرکانس ۳۰۰ کیلوهرتز) منجر به ایجاد فلوئی چرخشی در اطراف سنسور می‌گردد و ۵ ثانیه پس از بارگذاری آنالیت، واکنش اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن ۱۰ مرتبه افزایش می‌یابد. ساختار تغلیظ‌گر پیشنهادی برای سیستم‌های ایمونوسنسور مبتنی بر میکروسیالات با مشخصه عدد دامکولر بزرگ و عدد پکلت کوچک، بسیار کارآمد است.

واژه‌های کلیدی: سیستم‌های میکروالکترومکانیکی، میکروسیالات، فلوئی AC الکتروترمال، ایمونوسنسور، تغلیظ، الکتروسینتیک.

Immunosensor Surface Reaction Enhancement by Applying an AC Electrotherm Flow

Reza Hadjiaghaie Vafaie¹, Assistant Professor

1- Faculty of Electrical Engineering, University of Bonab, Bonab, Iran, Email: reza.vafaie@bonabu.ac.ir

Abstract: Immunosensors have recently benefited from integration and miniaturization in microfluidic chips. In this research, an efficient AC electrothermal flow have been employed inside a microchannel in order to provide b) circular vorticities near the immunosensor, a) mass transfer effect, c) immunosensor concentrating enhancement. Our proposed stirring effect enhances the transport of suspended antigen to the immobilized antibody and provides more binding opportunity. The governing equations for fluid motion and immunosensor concentrating process are multiphysic coupled electric field, fluid flow, temperature field, diluted species transport and also binding reactions equations. Both the passive (without stirring flow) and active (with stirring flow) Ab-Ag binding reaction has been numerically studied by Finite-Element Method, and the sensor location is optimized. Based on the results, the AC electrothermal swirling flow (applied ac field 10 Volt and operating frequency 200 kHz) applied to the electrodes and the surface reaction increases by the factor of 10 after 5 seconds of sample loading. The system is highly efficient for high conductive fluid mediums. Results revealed that our proposed microfluidic based reaction enhancement method is of interest in high Damkohler immunoassays and low Peclet number systems.

Keywords: Micro-Electro-Mechanical-Systems, Microfluidic, AC Electrothermal flow, Immunosensor, Concentrating, Electrokinetic.

تاریخ ارسال مقاله: ۱۳۹۶/۰۱/۱۷

تاریخ اصلاح مقاله: ۱۳۹۶/۰۹/۲۴

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۰۹/۲۷

نام نویسنده مسئول: رضا حاجی آقایی وفايي

نشانی نویسنده مسئول: ایران - آذربایجان شرقی - بناب - بزرگراه ولایت - جنب پلیس راه - دانشگاه بناب - دانشکده فنی مهندسی - اتاق ۲۰۵.

۱- مقدمه

اختراع اولین مدار مجتمع^۱ در سال ۱۹۵۸ و مزایای بی نظیری که مجتمع سازی مدارات الکترونیکی نمایان ساخت، کلیه رشته های علوم مهندسی را تحت تأثیر قرار داد بطوریکه مینیاتورسازی^۲ تبدیل به یکی از مهمترین موضوعات علوم مهندسی گردید و با پیشرفت تکنولوژی سیستم های میکروالکترومکانیکی^۳ [۱]، شاخه میکروسیالات^۴ شکل گرفت [۲، ۳]. استفاده از میکرو تراشه های سیالاتی در آنالیزهای بیولوژیکی منجر به کاهش زمان انجام تست و افزایش بازده آنالیز می گردد و همچنین امکان پیاده سازی ادوات را به صورت قابل کاشت و قابل حمل فراهم می نماید.

ایمونواسی^۵ یک تکنیک تشخیص آنالیتی بسیار حساس است که براساس اندرکنش آنتی بادی-آنتی ژن خاص عمل می نماید و دارای قابلیت های تشخیصی فراوانی در زمینه بیولوژی، آنالیزهای شیمیایی، داروسازی و غیره است [۴]. عموماً نمونه های مورد استفاده در این سیستمها (آنتی بادی، آنتی ژن، آنزیمها و غیره) بشدت گران قیمت هستند. پیاده سازی این ادوات در مقیاس میکرو ضمن کاهش شدید میزان مصرف نمونه ها، قابلیت تشخیصی این سیستمها را نیز افزایش می دهد. ایمونوسنسورها^۶ جهت ردیابی آنتی ژن^۷ یا آنتی بادی^۸ بکار می روند بدین ترتیب که یکی از این دو ماده در بستر جامد ثابت^۹ می شود و برای تشخیص آنالیت که در فاز محرک^{۱۰} قرار دارد، بکار گرفته می شود. روش های تشخیصی متفاوتی جهت اندازه گیری و تشخیص می تواند استفاده شود که می توان به روشهای تشدید پلاسمن سطحی^{۱۱}، سنسور مبتنی بر میکرو کانتیلور^{۱۲} و کوارتز کریستال میکروبالانس^{۱۳} اشاره کرد. کانتیلورها معمولاً از سلیکون و موادهایی ساخته می شوند که دارای ضریب یانگ بالایی هستند کانتیلورها می توانند در ساختمان زیست حسگرها به عنوان مبدل سیگنال شیمیایی به حرکت مکانیکی با حساسیت بالا بکار روند انعطاف پذیری کانتیلور سبب می شود تا اتصال مولکول هدف به پذیرنده که بر سطح کانتیلور تثبیت شده منجر به انحراف و خمیدگی در کانتیلور شود. در بسیاری از واکنشهای الکتروشیمیایی همزمان با انجام واکنش، گونه هایی بر روی سطح الکتروود نشسته یا از آن جدا می شوند. با کمک تکنیک کوارتز کریستال میکروبالانس می توان تغییرات جرم در سطح الکتروود را در طی فرایندهای الکتروشیمیایی بررسی نمود. لازم به ذکر است که روش تشدید پلاسمن سطحی به مراتب قدرت تشخیص بالاتری را دارا می باشد [۵]. نفوذ ضعیف مولکولهای آنالیت به سطح سنسور باعث محدودیت در زمان تشخیص و حساسیت سنسور می شود. بنابراین رساندن نمونه های حاوی آنتی ژن بر روی آنتی بادی تثبیت شده بر روی سنسور (یا برعکس)، می تواند انجام واکنش سطحی را تسریع نموده و ضریب واکنش سطحی را افزایش دهد [۶].

عدد بی بعد دامکهلر^{۱۴} بیانگر نسبت نرخ واکنش بیومولکول به نرخ انتقال جرم آن هست. عموماً مولکولهای بیولوژیکی دارای سرعت واکنش بالایی هستند ولی نفوذ مولکولی بسیار ضعیفی دارند. از اینرو عدد دامکهلر رفتار واکنشی و انتقالی را مطابق رابطه (۱) توصیف می کند [۷].

$$Da = \frac{k_{on}\theta_0}{(D/h)} \quad (1)$$

که در این رابطه k_{on} بیانگر نرخ واکنش، θ_0 بیانگر تعداد سایت های آزاد گیرنده جهت ترکیب آنتی بادی-آنتی ژن، D ضریب نفوذ مولکولی و h بیانگر مشخصه طولی (ارتفاع کانال) هستند. محدوده $Da \gg 1$ بیانگر محدودیت در انتقال جرم است در حالیکه $Da \ll 1$ بیانگر محدودیت در نرخ واکنش هست. از آنجائیکه برای سیستمهای ایمونواسی بر روی تراشه میکروسیالاتی، عدد دامکهلر عموماً بسیار بزرگتر از ۱۰۰ محاسبه می شود [۷]، بنابراین چنین سیستمهایی با مشکل انتقال جرم مواجه هستند و به عبارت بهتر آنتی ژن های موجود در فاز محرک توانایی رسیدن به آنتی بادی موجود در فاز ساکن را ندارند. به دلیل محدودیت در انتقال جرم در ایمونواسی ها، دوره تشخیص اغلب ساعت ها طول می کشد [۶]. در مرجع [۷] بحث شد که سیستم های ایمونواسی مبتنی بر واکنش سطحی که توسط نیروی الکتروستاتیک راه اندازی می شوند، رفتار واکنشی بهتری دارند.

نیروی دی الکتروفورز^{۱۵} که در اثر برهمکنش گشتاور الکتریکی بین ذره و میدان الکتریکی غیریکنواخت به وجود می آید به عنوان تغلیظگر و همچنین جدا کننده ذرات بیولوژیکی مورد استفاده قرار گرفته است [۸]. در مرجع [۹] به منظور تغلیظ بیوسنسور از میکسر براساس نیروی دی الکتروفورز که عملکرد آن وابسته به فرکانس هست، استفاده شده است. بدین شکل که با اعمال میدان الکتریکی فرکانس پایین، ذرات توسط الکتروودها جذب می شوند (دی الکتروفورز مثبت^{۱۶}) و سپس با افزایش فرکانس ذرات از الکتروودها دفع می شوند (دی الکتروفورز منفی^{۱۷}). سوئیچینگ مناسب فرکانس سبب ایجاد آشوب در داخل کانال و در نتیجه تغلیظ بیوسنسور می گردد. به طور کلی یک ذره وقتی نیروی دی الکتروفورز را تجربه می کند سرعتی متناسب با رابطه (۲) را به دست می آورد.

$$u_{DEP} \approx 0.03 \frac{a^2 \epsilon V^2}{\mu r^3} \quad (2)$$

که در این رابطه a بیانگر قطر ذره، r بیانگر فاصله مابین ذره و الکتروود و V بیانگر ولتاژ اعمال شده است. واضح است که این نیروی به سبب ذره و همچنین به فاصله بین ذره و الکتروود وابسته است. برای کاربردهایی که اندازه ذرات زیر میکرون می باشند و همچنین ذرات با

الکترودها با ولتاژ ۱۴ ولت و فرکانس ۲۰۰ کیلوهرتز تحریک شدند و در اثر اعمال نیروی AC الکتروتروتمال در داخل میکروکانال، ضریب بهبود واکنش با مرتبه ۹ مشاهده شد.

در این مقاله به منظور افزایش کارایی و بهینه سازی ایمونوسنسورهای مبتنی بر واکنش سطحی، رفتار انتقال جرم و فرآیند واکنش پیوند آنتی-آنتیژن در سطح ایمونوسنسور به صورت فیزیکیهای کوپل شده مورد شبیه سازی قرار می‌گیرد. با ایجاد فلوی AC الکتروتروتمال در داخل کانال محل مناسب ایمونوسنسور بهینه سازی می‌شود و رفتار سیستم براساس ویژگیهای مختلف ایمونوسنسور (از قبیل اعداد دامکهلر و پکت مختلف) بررسی می‌شود.

ساختار مقاله بدین شکل است که تئوری مربوط به الکتروسینتیک، AC الکتروتروتمال و فرآیند تغلیظ سنسور در بخش دوم بررسی خواهند شد. ساختار پیشنهادی و شرایط مرزی فیزیکیهای مورد نیاز در بخش "مواد و روشها" بحث می‌شوند. در بخش چهارم نتایج شبیه سازی ارائه و بحث خواهد شد. در نهایت نتیجه‌گیری کلی در بخش پنجم ارائه و تبیین می‌شود.

۲- تئوری

به منظور تحلیل پروسه تغلیظ نمودن ایمونوسنسور نیاز به تحلیل فیزیکیهای کوپل شده میدان الکتریکی، حرارتی، سیالاتی، انتقال-نفوذ مولکولی و همچنین معادله واکنش سطحی بین آنتی-آنتیژن داریم که در این بخش تئوری فیزیکیهای مربوطه بحث می‌شوند.

۲-۴ الکتروسینتیک

اگر یک میکروکانال حاوی بافر بیولوژیکی داشته باشیم، با در نظر گرفتن یک میکروکانال حاوی بافر بیولوژیکی و قرار دادن یک جفت الکتروتود تحریک در کف کانال، یک لایه الکتریکی به نام لایه دبی^{۲۱} (با ضخامت λ_D) در فصل مشترک سیال و دیواره تشکیل می‌شود. لازم به ذکر است که ضخامت لایه دبی بشدت وابسته به هدایت الکتریکی سیال است و با افزایش هدایت الکتریکی سیال این لایه نازکتر می‌شود [۲۷].

با اعمال میدان الکتریکی با فرکانس f به یک جفت الکتروتود تحریک، مطابق شکل ۱ دو حالت زیر اتفاق می‌افتد:

الف) با اعمال میدان الکتریکی در یک بازه فرکانسی نسبتاً پایین، بخشی از میدان الکتریکی صرف غربال شدن یونها بر روی الکترودها می‌شوند، و بخش دیگر میدان الکتریکی در داخل سیال افت می‌کند (مطابق شکل ۱-الف). در این حالت مؤلفه عمودی میدان باعث جذب یونها به ناحیه لایه دبی می‌گردد و مؤلفه مماسی میدان باعث ایجاد فلوی AC الکترواسموتیک می‌شود. لازم به ذکر است که در فضای بین دو الکتروتود خطوط میدان الکتریکی متمرکز می‌باشند و در ضمن مقاومت الکتریکی بدنه سیال نیز کمتر است بنابراین پدیده غربال شدن یونها از

فاصله از الکتروتود حرکت می‌کنند، نیروی دی‌الکتروفورز بازده بالای خود را از دست می‌دهد (همانند بسیاری از کاربردهای ایمونواسی [6]، [10]، [11]).

به دلیل فیزیک حاکم بر مکانیک میکروسیالات، حرکت سیال در داخل کانال به صورت لایه‌ای و با اعداد رینولدز بسیار پایین انجام می‌گیرد و تنها پدیده انتقال غالب، نفوذ بین مولکولی است [۱۲]. از اینرو ایجاد اثر تلاطم و همچنین تغلیظ در داخل میکروکانال با مشکلات عدیده همراه می‌باشند. یک نمونه تغلیظ‌گر DNA با استفاده از ترکیب فلوی AC الکترواسموتیک^{۱۸} و همچنین نیروی دی‌الکتروفورز طراحی شده است که نیروی ACEO مسئول ایجاد فلوی و نیروی DEP مسئول جذب DNA بر روی ناحیه واکنش هست [۱۳]. در نتیجه استفاده از فلوی ACEO، نیروی حجمی به سیال اعمال می‌شود و باعث ایجاد مکانیسم فلوی چرخشی در اطراف سنسور می‌شود و در نهایت با اعمال نیروی دی‌الکتروفورز پروسه ترکیب^{۱۹} انجام می‌گیرد و زمان مورد نیاز برای تشخیص آنالیت توسط سنسور کاهش می‌یابد [۱۴].

لازم به ذکر است که در اکثر کاربردهای ایمونواسی عموماً از محلولهای اوره، خون و فسفات بافر سالیین^{۲۰} به عنوان بافر بیولوژیکی استفاده می‌شود که دارای ضریب هدایت الکتریکی بالاتر از ۱۰۰ میلی زیمنس بر متر هستند [۱۷-۱۵]. لذا بایستی این امر به عنوان یکی از پارامترهای مهم در طراحی این سیستمها مدنظر قرار گرفته شود. با توجه به فیزیک پدیده AC الکترواسموتیک، این فلوی برای سیالات با هدایت الکتریکی بسیار پایین (مانند آب یون زدایی شده) و محدوده فرکانسی پایین (فرکانسی ۱۰۰ هرتز تا ۲۰ کیلوهرتز) کارآمد است. از سوی دیگر این فلوی به ازای مدیومهای با هدایت الکتریکی بالا و همچنین در فرکانسهای بالا قابل صرفنظر است [۱۸، ۱۹]. در مرجع [۲۰] اثبات شد که وقتی میزان هدایت الکتریکی محلول بیشتر از $0/002$ زیمنس بر متر است، در اینصورت به ازای فرکانسهای بالاتر از ۱۰۰ کیلوهرتز موج ACEO به وجود نمی‌آید. به طور مشابه مرجع [۲۱] نیز نشان داد، زمانیکه هدایت الکتریکی محلول از مقدار $0/14$ زیمنس بر متر بزرگتر هست، در هیچ فرکانسی موج ACEO به وجود نخواهد آمد. بنابراین در محیطهایی با هدایت الکتریکی بالا، نیروی ACEO توانایی خود را از دست می‌دهد درحالیکه نیروی AC الکتروتروتمال گزینه مناسبی برای این قبیل محیطها است. در سالهای اخیر، نیروی AC الکتروتروتمال به طور وسیعی جهت پمپ نمودن و دستکاری سیالات با هدایت الکتریکی بالا مورد استفاده قرار گرفته است [۲۲-۲۴]. پروسه واکنش سطحی یک ایمونواسی پروتئینی براساس نیروی الکتروتروتمال مورد بررسی قرار گرفت و نشان داده شد که ایجاد فلوی چرخشی الکتروتروتمال برای بهبود واکنش ترکیب و حل مشکل انتقال جرم مناسب است [۲۵]. در مرجع [۲۶] فرآیند تغلیظ Biotin که در فاز جامد قرار داشت با آنالیت Streptavidin به صورت تجربی مورد بررسی قرار گرفت. بافر PBS با هدایت الکتریکی ۱ زیمنس بر متر به همراه آنالیت در داخل تراشه بارگذاری شد.

علاوه بر این گرادیان هدایت الکتریکی و ضریب گذردهی الکتریکی مطابق روابط (۶) و (۷) باعث تولید بار فضایی متحرک ρ ، در سیال می‌کند.

$$\rho = \nabla \cdot (\epsilon E) = \nabla \epsilon \cdot E + \epsilon \nabla \cdot E \quad (6)$$

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\sigma E) = 0 \quad (7)$$

و این امر باعث می‌شود که سیال یک نیروی حجمی f_E را تجربه کند.

$$f_E = \rho E - \frac{1}{2} |E|^2 \nabla \epsilon \quad (8)$$

این نیرو به کمک ویسکوزیته سیال باعث به حرکت درآوردن سیال می‌شود که متوسط زمانی نیروی اعمال شده بر روی سیال به صورت رابطه (۹) است [۲۹]:

$$F_{ET} = -\frac{1}{2} \left(\frac{\nabla \sigma}{\sigma} - \frac{\nabla \epsilon}{\epsilon} \right) \cdot \frac{\epsilon |E|^2}{1 + (\omega \tau)^2} - \frac{1}{4} \nabla \epsilon |E|^2 \quad (9)$$

در این رابطه $\tau = \epsilon / \sigma$ بیانگر زمان استراحت بار (عکس فرکانس سیال) هست، برای محلول آبی τ در دمای $300, 15 \text{ K}$ داریم [۱۵]:

$$\frac{1}{\epsilon} \frac{\partial \epsilon}{\partial T} = -0.004 \Rightarrow \frac{\nabla \epsilon}{\epsilon} = \frac{1}{\epsilon} \frac{\partial \epsilon}{\partial T} \nabla T = -0.004 \nabla T \quad (10)$$

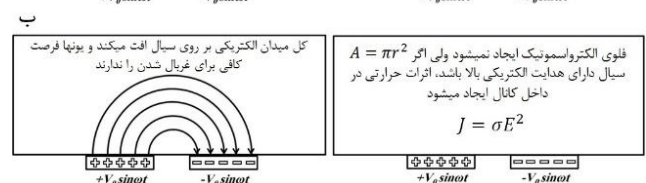
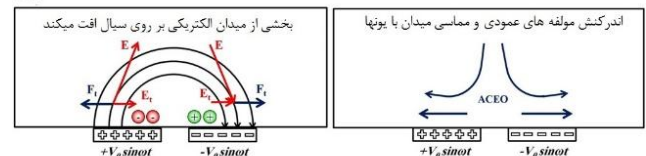
$$\frac{1}{\sigma} \frac{\partial \sigma}{\partial T} = 0.02 \Rightarrow \frac{\nabla \sigma}{\sigma} = \frac{1}{\sigma} \frac{\partial \sigma}{\partial T} \nabla T = 0.02 \nabla T \quad (11)$$

$$F_{ET} = -0.012 \nabla T \cdot \frac{\epsilon |E|^2}{1 + (\omega \tau)^2} + 0.001 \nabla T \cdot \epsilon |E|^2 \quad (12)$$

که ترم اول رابطه (۱۲) بیانگر نیروی کولمبی و ترم دوم بیانگر نیروی دی الکتریک است. در فرکانس‌های پایین عبارت $(1 + (\omega \tau)^2)^{-1}$ به سمت عدد ۱ میل می‌کند، بنابراین نیروی کولمبی خیلی قویتر از نیروی دی الکتریک است. با افزایش فرکانس نیروی کولمبی ضعیفتر می‌شود تا جائیکه در فرکانس‌های خیلی بالا نیروی دی الکتریک غالبتر می‌شود. برای این دو حالت فرکانس تلاقی f_c از رابطه $f_c = \sqrt{11} (2\pi \tau)^{-1}$ به دست می‌آید که بشدت وابسته به ویژگیهای سیال می‌باشد.

اگر فرکانس اعمال شده به سیستم از فرکانس تلاقی کوچکتر باشد و از طرف دیگر فرکانس اعمالی به اندازه کافی بزرگ باشد که بتوان از ACEO صرفنظر کرد، در اینصورت می‌توانیم ادعا کنیم که یک نیروی غالب در سیستم ایجاد نموده‌ایم. برای اینکه بتوان از فلو ACEO صرفنظر کرد باید فرکانس اعمالی به اندازه‌ای بزرگ باشد که بتوان شارژ لایه دبی را نادیده گرفت. لازم به ذکر است که زمان شارژ لایه دبی از طریق رابطه $(\epsilon \cdot \sigma^{-1}) (l \cdot \lambda_D^{-1})$ تخمین زده می‌شود [۲۷].

این ناحیه شروع می‌شود [۲۸]. به دست آوردن بازه فرکانسی ACEO به شدت وابسته به خواص الکتریکی سیال (شامل ضریب گذردهی سیال، هدایت الکتریکی سیال) و همچنین ضخامت لایه دبی می‌باشد. به‌عنوان نمونه مرجع [۲۹] نشان می‌دهد که فلو ACEO در محدوده فرکانسی ۱۰۰ هرتز تا ۱۰ کیلوهرتز کارآمد است و در سایر فرکانس‌ها قابل صرفنظر است. (ب) با اعمال میدان الکتریکی در فرکانس‌های نسبتاً بالا، یون‌های موجود در داخل سیال زمان کافی برای غریبال شدن را پیدا نمی‌کنند و تقریباً هیچ یونی روی سطح الکترودها را نمی‌پوشاند و شارژ لایه دبی کاملاً قابل صرفنظر است. بنابراین کل میدان در داخل بدنه سیال شکل می‌گیرد ولی چون یونهای موجود در سیال نقشی در شکل‌گیری این میدان الکتریکی پیدا نمی‌کنند (شکل ۱-ب)، لذا فلو ACEO نخواهیم داشت [۲۷]. ولی در صورتیکه سیال دارای هدایت الکتریکی قابل توجهی باشد اثرات حرارتی در داخل سیال اتفاق می‌افتد.



شکل ۱: نمایش توزیع میدان الکتریکی و فلو ایجاد شده در بدنه سیال بر روی الکترودهای متقارن

۴-۲ تئوری AC الکتروترمال

اثر AC الکتروترمال بیانگر حرکت سیال القا شده توسط گرادیان دمایی در حضور میدان الکتریکی متغییر می‌باشد، زمانیکه میدان الکتریکی E بر روی یک سیال با هدایت الکتریکی σ اعمال می‌شود، مطابق با معادله توازن انرژی پدیده ژول گرمایش J اتفاق می‌افتد [۳۰].

$$k \nabla^2 T + \frac{1}{2} \sigma E^2 >= 0 \quad (3)$$

که در این رابطه T بیانگر دما و k بیانگر هدایت گرمایی هستند. وقتیکه شدت میدان الکتریکی غیریکنواخت به سیستم اعمال می‌شود، در اینصورت تغییرات فضایی در تولید حرارت خواهیم داشت که منجر به ایجاد گرادیان حرارتی محلی در سیال می‌گردد. گرادیان حرارتی باعث تولید تغییرات فضایی در هدایت الکتریکی محلی و ضریب گذردهی الکتریکی محلی می‌شود.

$$\nabla \epsilon = \left(\frac{\partial \epsilon}{\partial T} \right) \nabla T \quad (4)$$

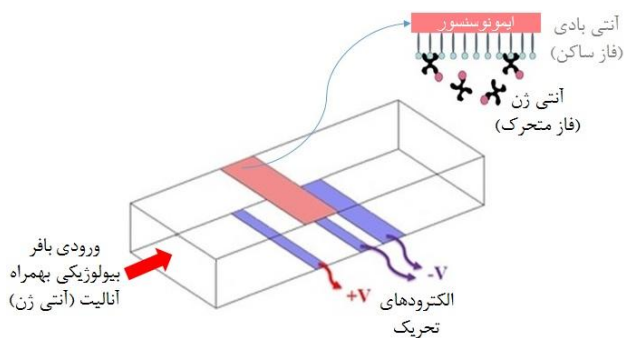
$$\nabla \sigma = \left(\frac{\partial \sigma}{\partial T} \right) \nabla T \quad (5)$$

از نقطه نظر ابعاد هندسی، ارتفاع کانال ۴۰، عرض کانال ۱۰۰، طول کانال ۲۰۰، عرض الکترودهای باریک ۵، عرض الکترودهای عریض ۴۰ است (واحد ابعاد ذکر شده میکرومتر است). همچنین ناحیه واکنشی تغلیظ ایمونوسنسور دارای طول ۱۵ میکرومتر و عرض ۱۰۰ میکرومتر است. برای انتخاب محل مناسب سنسور ابتدا الکترودها با نیروی AC الکتروترمال تحریک شدند و با مشاهده پروفایل فلوی اعمالی محل مناسب بیوسنسور انتخاب شد. لازم به ذکر است که ابعاد هندسی ذکر شده برای میکروکانال، ساختارهای الکترودهای بیوسنسور با استفاده از روش بهینه سازی تاگوچی بهینه گردیده است.

بافر بیولوژیکی فسفات بافر سالین به عنوان سیال مدیوم انتخاب گردید و پارامترهای لازم جهت تعریف خواص سیال و بارگذاری شرایط مرزی برای فیزیکیهای مورد نیاز آنالیز واکنش مطابق با جدول ۱ است. به منظور محاسبه نیروی AC الکتروترمال در رابطه (۹) میدان الکتریکی در داخل میکروکانال توسط معادله انتشار موج حل می شود:

$$-\nabla \cdot \epsilon (\nabla \phi_e) = \rho \quad (15)$$

$$E = -\nabla \phi_e \quad (16)$$



شکل ۲: شماتیک تغلیظ ایمونوسنسور در داخل میکروکانال؛ ایمونوسنسور در دیواره بالایی کانال، آنتی بادی به صورت ساکن بر روی سطح ایمونوسنسور پوشش داده شده و آنتی ژن در فاز متحرک قرار دارد.

۴.۳ شرایط مرزی

پتانسیل الکتریکی متغییر با زمان مطابق شکل ۳ به الکترودها اعمال می شود و سایر مرزها از لحاظ الکتریکی عایق می باشند. تحت این شرایط یک میدان الکتریکی غیریکنواخت در داخل کانال ایجاد می گردد که میدان در نزدیک الکترودهای باریک شدیدتر است. مطابق قانون ژول، اعمال میدان الکتریکی غیریکنواخت به سیالی که دارای میزان هدایت الکتریکی بالایی می باشد، منجر به ایجاد حرارت محلی در داخل کانال و تغییر ویژگیهای الکتریکی سیال می گردد. میزان حرارت و گرادیان حرارتی ایجاد شده در داخل سیال مطابق معادله انرژی قابل محاسبه است:

۴.۲ انتقال جرم و واکنش سطحی آنتی بادی-آنتی ژن

برای تحلیل پروسه ترکیب و تفکیک واکنش بین آنتی بادی-آنتی ژن، در کنار فیزیکیهای الکترواستاتیک، مکانیک سیالات و حرارت، بایستی معادلات کوپل شده انتقال جرم و غلظت از طریق رابطه (۱۳) حل گردد [۳۱]:

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \nabla \cdot (-D \nabla c) = R - u \cdot \nabla c \quad (13)$$

که در این رابطه u بیانگر بردار سرعت گونه ها، c غلظت آنالیت ورودی، D ضریب نفوذ مولکولی بین آنتی بادی-آنتی ژن و R نرخ واکنش در بدنه سیال هستند. لازم به ذکر است که در پروسه تغلیظ ایمونوسنسور واکنش در سطح سنسور اتفاق می افتد و هیچ واکنشی در بدنه سیال اتفاق نمی افتد (R برابر صفر است).

از نقطه نظر واکنش در سطح ایمونوسنسور، آنتی بادی با غلظت کلی θ_0 بر روی سطح سنسور پوشش^{۲۶} داده می شود و آن بخشی از آنتی بادیها که موفق به انجام واکنش با آنالیت (موجود در فاز محرک) می شوند نیز دارای غلظت B می باشند. نرخ ترکیب آنتی بادی با آنالیت در سطح سنسور وابسته به پارامترهای زیر می باشد [۶]:

(الف) غلظت آنالیت c واقع در سطح ترکیب

(ب) غلظت آنتی بادیهای آزادی که در فاز جامد و سطح ترکیب

قرار دارند و آماده واکنش با آنالیت می باشند.

(ج) ثابت نرخ ترکیب k_{on}

(د) ثابت نرخ تفکیک k_{off} که بیانگر شکست پیوند بین آنتی بادی و

آنالیت است.

ثابت های مربوط به نرخ ترکیب و تفکیک با استفاده از روش تشدید پلاسمون سطحی اندازه گیری می شوند و به صورت مرجع موجود می باشند [۳۱]. بنابراین معادله واکنش ترکیب-تفکیک پیوند مطابق رابطه (۱۴) هست.

$$\frac{\partial B}{\partial t} = k_{on} c (\theta_0 - B) - k_{off} B \quad (14)$$

۳ مواد و روش ها

۳.۴ ساختار پیشنهادی

جهت بهبود فرآیند تغلیظ آنتی بادی و آنالیت (آنتی ژن که به همراه بافر بیولوژیکی در فاز متحرک قرار دارد) چند حالت مورد ارزیابی قرار گرفت تا با اعمال نیروی AC الکتروترمال بتوانیم مشکل انتقال جرم در این ادوات را حل نموده و عملکرد ایمونوسنسور را بهبود بخشیم. با انجام آنالیزهای بهینه سازی ساختار میکروکانال، الکترودها و ایمونوسنسور مطابق شکل ۲ پیشنهاد می شود. ساختار الکترودهای نامتقارن در کف میکروکانال، و محل قرارگیری ایمونوسنسور در بخش بالای کانال طراحی و بهینه سازی گردید.

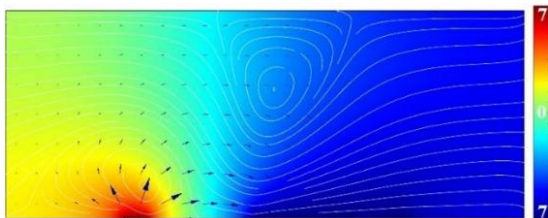
جدول ۱: ویژگی سیال بیولوژیکی، پارامترهای مسئله تغلیظگر و پروسه

پارامتر	توضیحات	مقدار
D	ضریب نفوذ بین مولکولی	$1 \times 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}$
u	متوسط سیال ورودی	0.1 mm/s
ρ_m	چگالی سیال	$1 \times 10^3 \text{ kg/m}^3$
μ	ویسکوزیته دینامیکی سیال	$1 \times 10^{-3} \text{ Pa.s}$
σ	هدایت الکتریکی سیال	0.1-0.6 S/m
V	ولتاژ سیگنال تحریک	3-10
f	فرکانس سیگنال تحریک	300 kHz
ϵ_r	ثابت دی الکتریک سیال	80.2
c_p	ظرفیت گرمایی ویژه سیال	4.184 kJ/(kg.K)
k	هدایت گرمایی سیال	0.598 W/(m.K)
$T_{ambient}$	دمای محیط	300.15 K
c_0	غلظت آنالیت در ورودی	$1 \times 10^{-6} \text{ mol/m}^3$
θ_0	کل غلظت سطحی آنتی‌بادی	$1.7 \times 10^{-8} \text{ mol/m}^2$
k_{on}	ثابت نرخ ترکیب	$10^8 \text{ m}^3/(\text{mol.s})$
k_{off}	ثابت نرخ تفکیک	0.02 1/s

ذکر است که ضریب نفوذ بین مولکولی گونه‌ها D هست و مقادیر عددی پارامترها در جدول ۱ آمده است.

۴- نتایج شبیه سازی و بحث

شبیه‌سازی المان محدود با استفاده از نرم افزار COMSOL Multiphysic ورژن ۴/۳ انجام گرفت و تحلیل‌های دو بعدی و سه بعدی برای بررسی رفتار سیستم پیشنهادی انجام شد. با تحریک الکترودها، عملکرد فلوی AC الکتروترمال مورد آنالیز دقیق قرار گرفت. نتایج مربوط به تحلیل پتانسیل الکتریکی، میدان الکتریکی، حرارتی و فلوی ایجاد شده در داخل میکروکانال مطابق شکل ۳ است. نتایج به دست آمده با نتایج فلوهای AC الکتروترمال بکار رفته در طراحی میکروپمپها کاملاً مطابقت دارد [۲۲]. همانگونه که قابل پیش بینی است، بیشینه شدت میدان، بیشینه حرارت و در نتیجه بیشینه سرعت سیال در نزدیکی الکترودها باریک اتفاق می‌افتد (جاییکه بیشینه میدان الکتریکی را ایجاد نموده‌ایم).



شکل ۳: توزیع پتانسیل الکتریکی به صورت توزیع رنگ، میدان الکتریکی به صورت بردار، میدان سرعت برای جریان سیال نقاط بیشینه و کمینه دمای ایجاد شده در میکروکانال.

اثرات پارامترهای ولتاژ، فرکانس و میزان شدت یونی سیال بر عملکرد سیستم مورد بررسی قرار گرفت. با افزایش میزان هدایت الکتریکی سیال و همچنین میزان ولتاژ تحریک سرعت فلوی ایجاد شده

$$\rho_m c_p U \cdot \nabla T + \rho_m c_p \frac{\partial T}{\partial t} = k \nabla^2 T + \sigma |E|^2 \quad (17)$$

که در این رابطه ρ_m بیانگر چگالی سیال، c_p ضریب حرارتی ویژه سیال، U بردار سرعت سیال، T دما، k ضریب هدایت گرمایی سیال، σ هدایت الکتریکی سیال و E میدان الکتریکی اعمال شده به سیال است. با توجه به اینکه سرعت سیال در میکروکانال بسیار کوچک است، بنابراین با یک تقریب خیلی خوب دما در ورودی و خروجی کانال برابر با میزان دمای محیط است [۳۲].

در نتیجه گرادیان حرارتی ایجاد شده، خواص هدایت الکتریکی و دی الکتریک سیال مطابق روابط (۴) و (۵) تغییر می‌یابند [۳۳]. تحلیل حرکت سیال و فلوی ایجاد شده در داخل میکروکانال توسط معادلات پیوستگی و نویر-استوکس انجام می‌شود [۳۴]:

$$\rho_m \left(\frac{\partial \bar{u}}{\partial t} + u \nabla u \right) - \mu \nabla^2 u + \nabla p = f_{Bulk} \quad (18)$$

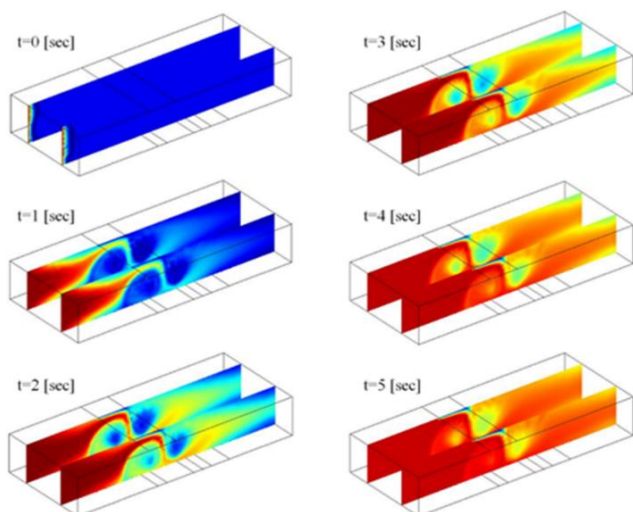
$$\nabla u = 0 \quad (19)$$

که p بیانگر فشار در داخل میکروکانال، μ ویسکوزیته دینامیکی سیال و F_{Bulk} بیانگر نیروی حجمی اعمال شده به سیال است. تحت این شرایط نیروهای AC الکترواسموتیک، دی الکتروفرز و AC الکتروترمال در شکل‌گیری F_{Bulk} تأثیر دارند؛ ولی با توجه به اینکه سیال دارای هدایت الکتریکی بالا هست و فرکانس تحریک سیستم بسیار بزرگتر از فرکانس سیال ($\tau_q^{-1} = \sigma/\epsilon$) است، لذا نیروهای AC الکترواسموتیک و دی الکتروفرز کاملاً قابل صرف‌نظر هستند و تنها AC الکتروترمال نیروی غالب است. شرایط اولیه صفر برای فشار مطابق روابط (۲۰) و (۲۱) هستند که بیانگر فشار صفر در ورودی و خروجی، و همچنین گرادیان فشار صفر در دیواره‌ها است و با حل معادلات نویر-استوکس پروفایل‌های فشار و سرعت سیال در داخل میکروکانال شکل می‌گیرد.

$$P = 0 \quad (20)$$

$$n \nabla P = 0 \quad (21)$$

از نقطه نظر معادلات واکنش بین آنتی‌بادی و آنتی‌ژن، بافر بیولوژیکی که حاوی آنالیت (آنتی‌ژن با غلظت c_0) است، با سرعت ورودی ۱۰۰ میکرومتر بر ثانیه وارد کانال می‌شود. با توجه به ویژگی میکروسیستمها، حرکت سیال در داخل میکروکانال کاملاً به صورت آرام و لایه‌ای^{۲۷} است و سرعت سیال در دیواره‌ها صفر (بدون لغزش^{۲۸}) هست. در مرز ایمونوسنسور آنتی بادی با غلظت سطحی θ_0 در فاز جامد قرار گرفته است و مطابق با رابطه (۱۴) ترکیب پیوند (با نرخ k_{on}) و تفکیک پیوند (با نرخ k_{off}) بین آنتی‌بادی و آنتی‌ژن انجام می‌گیرد. شرایط مرزی سایر دیواره‌ها از نقطه نظر واکنش، عایق است. لازم به



شکل ۵: توزیع غلظت با تزریق آنالیت در داخل میکروکانال در حالت اعمال فلو چرخشی الکتروترمال (اکتیو)

جدول ۲: نتایج فرآیند تغلیظ برای سیال با هدایت الکتریکی ۰/۵ زیمنس بر متر

متغیر	مقدار		
پتانسیل الکتریکی (ولت)	۳	۶	۱۰
بیشینه سرعت (میکرومتر بر ثانیه)	۲۲۰	۷۶۰	۱۰۰۰
بیشینه افزایش دما (درجه کلوین)	۲/۶	۵/۳	۸/۵

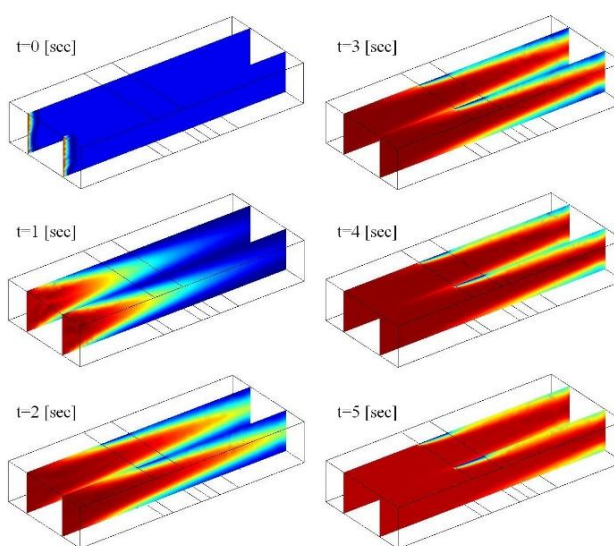
ضریب فاکتور بهبود تغلیظ^{۲۹} مطابق رابطه (۲۲) تعریف می‌شود:

$$BEF = \frac{B}{B_0} \quad (22)$$

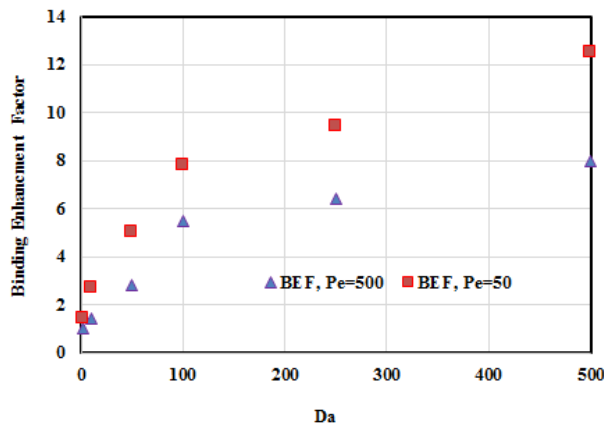
که در این رابطه، B و B_0 به ترتیب بیانگر آنتی‌ژن اتصال پیدا کرده در اثر اعمال فلو AC الکتروترمال و بدون اعمال فلو الکتروترمال می‌باشد. با افزایش ولتاژ، محدوده شعاعی چرخش سیال وسعیت می‌شود. چرخش ایجاد شده منجر به عبور بخش عظیمی از آنالیت از تنگه‌ای که در نزدیکی ایمونوسنسور قرار دارد می‌شود. بنابراین تماس بین آنالیت و آنتی بادی افزایش می‌یابد و واکنش سطحی شتاب می‌گیرد. پروفایل مربوط به غلظت ایمونوسنسور در حالت‌های پسو (بدون اعمال ولتاژ) و اکتیو (با اعمال ولتاژ) مطابق شکل ۶ نمایش داده شده است. تحریک الکتروترمال با ولتاژ ۶ ولت و فرکانس ۳۰۰ کیلوهرتز منجر به بهبود ۳ مرتبه‌ای در اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن می‌شود و با افزایش ولتاژ به ۱۰ ولت، فاکتور بهبود تغلیظ نشان از بهبود ۱۰ مرتبه‌ای برای واکنش سطحی آنتی‌بادی-آنتی‌ژن دارد. در اثر اعمال پتانسیل الکتریکی ۱۰ ولت به الکتروترمال سرعت ۱ میلی‌متر بر ثانیه برای سیال حاوی آنالیت در باریکه نزدیک بیوسنسور به دست آمد.

افزایش می‌یابد. از سوی دیگر تحلیل فرکانسی سیستم نشان می‌دهد که با افزایش میزان هدایت الکتریکی سیال، محدوده فرکانس کاری سیال افزایش می‌یابد. برای بافر با هدایت الکتریکی ۰/۲ زیمنس بر متر در محدوده فرکانسی ۱۰۰ کیلوهرتز تا ۱ مگاهرتز سرعت فلو AC الکتروترمال ثابت است و پس از آن افت می‌کند در حالیکه برای بافر با هدایت الکتریکی ۰/۴ زیمنس بر متر در محدوده فرکانسی ۱۰۰ کیلوهرتز تا ۱ مگاهرتز سرعت فلو AC الکتروترمال ثابت بوده و پس از آن بشدت افت می‌یابد، که این نتایج تطابق کامل با فرکانس تلاقی سیستم‌های فوق دارد.

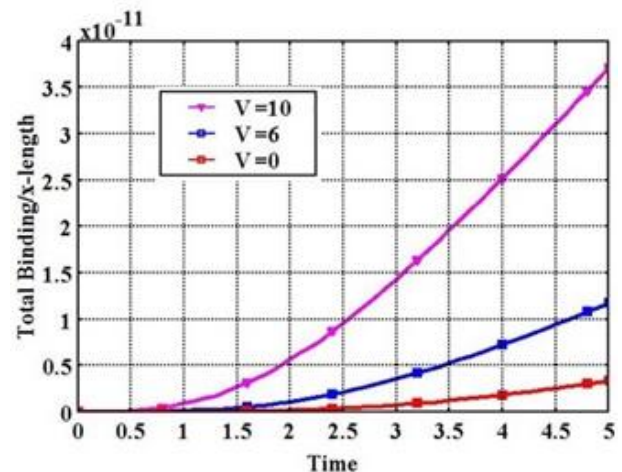
میزان بیشینه سرعت فلو و بیشینه دمای ایجاد شده در داخل میکروکانال به ازای ولتاژهای تحریک مختلف مطابق جدول ۲ لیست شده است. همانگونه که انتظار می‌رفت، سرعت فلوی چرخشی سیال با افزایش ولتاژ افزایش می‌یابد و در عین حال با افزایش ولتاژ حرارت ایجاد شده در سیستم نیز افزایش می‌یابد که متناسب با کاربردهای مختلف بایستی بیشینه دمای سیستم در طراحی مدنظر قرار گیرد. لازم به ذکر است که نمونه‌های برای بسیاری از سیستم‌های ایمونواسی افزایش دمای ۱۰ درجه کلوین در سیستم قابل قبول است. پروسه ترکیب و تفکیک آنتی‌بادی-آنتی‌ژن برای مدت زمان ۵ ثانیه شبیه سازی گردید و نتایج تغییر غلظت آنالیت برای دو حالت پسو (بدون اعمال ولتاژ) و اکتیو (تحریک الکتروترمال) و ایجاد فلو AC الکتروترمال) مطابق شکل‌های ۴ و ۵ به دست آمد. در اثر تحریک الکتروترمال، فلوی چرخشی پایدار در نزدیکی ایمونوسنسور ایجاد می‌گردد که آنالیت را مجبور به عبور از مسیر باریک (تنگه) در نزدیکی ناحیه ترکیب می‌کند. بنابراین عملکرد مناسب فلوی AC الکتروترمال باعث افزایش ضریب نرخ واکنش بین آنالیت و آنتی بادی می‌گردد.



شکل ۴: توزیع غلظت با تزریق آنالیت در داخل میکروکانال در حالت بدون فلو الکتروترمال (پسیو)



شکل ۷: تأثیر عدد پکلت بر ضریب بهبود تغلیظ



شکل ۶: پروفایل فاکتور بهبود تغلیظ به ازای ولتاژهای تحریک مختلف

ساختار تغلیظگر AC الکتروترمال برای سیستم ایمنواسی با مشخصه دامکهلر ۵۰۰ و عدد پکلت ۵۰ ضریب بهبود تغلیظ ۱۲/۵ را فراهم می‌کند در حالیکه برای سیستم ایمنواسی با مشخصه دامکهلر ۵۰۰ و عدد پکلت ۵۰۰ ضریب بهبود تغلیظ به عدد ۸ کاهش می‌یابد. بنابراین ساختار پیشنهادی برای سیستم‌های ایمنواسی مبتنی بر میکروسیالات که سیال دارای سرعت ورودی پایینی هست، بسیار بهینه می‌باشد.

۵- نتیجه گیری

در این پژوهش شبیه‌سازی المان محدود یک سیستم ایمنواسی مبتنی بر میکروسیالات به‌طور کامل انجام گرفت. در این سیستم پروسه تغلیظ ایمنواسور به کمک راه اندازی فلوی AC الکتروترمال انجام شد. در حضور سیال بیولوژیکی با هدایت الکتریکی بالا (۰/۶-۰/۱) زمینس بر متر) ساختارهای الکترودی تحریک شدند. در نتیجه اثرات حرارتی ایجاد شده، فلوی چرخشی در داخل کانال شکل گرفت. با مطالعه رفتار فلوی چرخشی و پارامترهای تاثیرگذار بر آن (شامل هدایت الکتریکی سیال، همچنین ولتاژ و فرکانس میدان الکتریکی)، محل مناسب ناحیه واکنشی سطحی (محل ایمنواسور) انتخاب گردید. سپس با ایجاد فلوی AC الکتروترمال در نزدیکی سطح واکنش ایمنواسور، یک ناحیه باریک تحت عنوان تنگه ایجاد شد. بنابراین آنالیت (بافر بیولوژیکی مخلوط شده با آنتی‌ژن) مجبور به عبور از تنگه کناری سطح واکنش می‌شود و نرخ ترکیب و تفکیک پیوند آنتی‌بادی-آنتی‌ژن افزایش می‌یابد.

شبیه‌سازی سیستم تغلیظگر در دو حالت پس‌وی و اکتیو انجام گرفت و طبق نتایج به دست آمده، به ازای تحریک ۱۰ ولتی الکترودها سیال بیولوژیکی ۰/۵ زمینس بر متر، فاکتور بهبود ۱۰ به دست آمد. به ازای تحریک ۱۰ ولت، بیشینه فلوی AC الکتروترمال ایجاد شده در نزدیکی بیوسنسور در رنج ۱ میلی‌متر بر ثانیه محاسبه شد. مطابق نتایج به دست آمده ساختار تغلیظگر پیشنهادی برای سیستم‌های ایمنواسی مبتنی بر میکروسیالات که دارای اعداد دامکهلر بزرگ و اعداد پکلت

به‌منظور بررسی سیستم‌های ایمنواسی با مشخصه‌های مختلف، تأثیر عدد دامکهلر و عدد پکلت بر عملکرد سیستم شبیه‌سازی شد. همانگونه که قبلاً نیز بحث شد عدد دامکهلر بیانگر نسبت سرعت واکنش به سرعت نفوذ هست که برای دامکهلر کوچک نرخ ترکیب توسط سرعت واکنش پایین محدود می‌شود، و برای سیستم‌هایی با مشخصه دامکهلر بزرگ نرخ ترکیب توسط سرعت پایین نفوذ آنالیت به ایمنواسور محدود می‌شود.

جهت بررسی عملکرد سیستم نرخ ثابت ترکیب (k_{on}) و ضریب نفوذ بین مولکولی گونه‌ها (D) تغییر یافت و تأثیر دامکهلرهای مختلف بر عملکرد سیستم بررسی شد. از سوی دیگر عدد بی‌بعد پکلت^{۲۰} تأثیر سرعت ورودی سیال را بر رفتار سیستم نمایش می‌دهد. عدد پکلت مطابق رابطه (۲۳) نشان دهنده نسبت نرخ سرعت سیال به سرعت نفوذ مولکولی هست [۱۲].

$$Pe = \frac{u}{(D/h)} \quad (23)$$

سیال ورودی با پروفایل پارابولیک و با دامنه سرعت u وارد میکروکانال می‌شود. بنابراین بررسی اعداد بی‌بعد دامکهلر و پکلت رفتار پارامترهای k_{on} ، D ، θ_0 ، سرعت ورودی سیال و ابعاد هندسی سیستم را در پروسه تغلیظ نمایان می‌سازد.

از اینرو، چندین شبیه‌سازی که شامل مشخصات مربوط به بیومولکول‌های مختلف بودند، به ازای دو سرعت ورودی برای آنالیت مورد آنالیز قرار گرفتند. شبیه‌سازی مشخصه‌های دامکهلر و پکلت بر روی پروسه تغلیظ ایمنواسور به‌صورت AC الکتروترمال انجام گرفت و نتایج مطابق شکل ۷ به دست آمد.

- electrothermal effect*. Heat and Mass Transfer, 49(11), pp.1647-1658, 2013.
- [17] Liu, X., Yang, K., Wadhwa, A., Eda, S., Li, S. and Wu, J., *Development of an AC electrokinetics-based immunoassay system for on-site serodiagnosis of infectious diseases*. Sensors and Actuators A: Physical, 171(2), pp.406-413, 2011.
- [18] Wu, J., *Biased AC electro-osmosis for on-chip bioparticle processing*. IEEE Transactions on Nanotechnology, 5(2), pp.84-89, 2006.
- [19] Lian, M., Islam, N. and Wu, J., *Particle line assembly/patterning by microfluidic AC electroosmosis*. In Journal of Physics: Conference Series (Vol. 34, No. 1, p. 589). IOP Publishing, 2006.
- [20] Castellanos, A., Ramos, A., Gonzalez, A., Green, N.G. and Morgan, H., *Electrohydrodynamics and dielectrophoresis in microsystems: scaling laws*. Journal of Physics D: Applied Physics, 36(20), p.2584, 2003.
- [21] Studer, V., Pépin, A., Chen, Y. and Ajdari, A., *An integrated AC electrokinetic pump in a microfluidic loop for fast and tunable flow control*. Analyst, 129(10), pp.944-949, 2004.
- [22] Vafaie, R.H., Ghavifekr, H.B., Lintel, H., Brugger, J. and Renaud, P., *Bi-directional AC electrothermal micropump for on-chip biological applications*. Electrophoresis, 2016.
- [23] Williams, S.J. and Green, N.G., *Electrothermal pumping with interdigitated electrodes and resistive heaters*. Electrophoresis, 36(15), pp.1681-1689, 2015.
- [24] Vafaie, R.H. and Ghavifekr, H.B., 2017. *Configurable ACET micro-manipulator for high conductive mediums by using a novel electrode engineering*. Microsystem Technologies, 23(5), pp.1393-1403.
- [25] Sigurdson, M., Wang, D. and Meinhart, C.D., *Electrothermal stirring for heterogeneous immunoassays*. Lab on a Chip, 5(12), pp.1366-1373, 2005.
- [26] Feldman, H.C., Sigurdson, M. and Meinhart, C.D., *AC electrothermal enhancement of heterogeneous assays in microfluidics*. Lab on a Chip, 7(11), pp.1553-1559, 2007.
- [27] Zhang, R., Dalton, C. and Jullien, G.A., *Two-phase AC electrothermal fluidic pumping in a coplanar asymmetric electrode array*. Microfluidics and nanofluidics, 10(3), pp.521-529, 2011.
- [28] Bazant, M.Z. and Ben, Y., *Theoretical prediction of fast 3D AC electro-osmotic pumps*. Lab on a Chip, 6(11), pp.1455-1461, 2006.
- [29] Green, N.G., Ramos, A., Gonzalez, A., Morgan, H. and Castellanos, A., *Fluid flow induced by nonuniform ac electric fields in electrolytes on microelectrodes*. III. Observation of streamlines and numerical simulation. Physical review E, 66(2), p.026305, 2002.
- [30] Morgan, H. and Green, N.G., *AC electrokinetics*. Research Studies Press, 2003.
- [31] Hibbert, D.B., Gooding, J.J. and Erokhin, P., *Kinetics of irreversible adsorption with diffusion: Application to biomolecule immobilization*. Langmuir, 18(5), pp.1770-1776, 2002.
- [32] Yuan, Q., Yang, K. and Wu, J., *Optimization of planar interdigitated microelectrode array for biofluid transport by AC electrothermal effect*. Microfluidics and nanofluidics, 16(1-2), pp.167-178, 2014.
- [33] Lide, D.R., *Handbook of chemistry and physics*, 2004.
- [34] Ghandchi, M. and Vafaie, R.H., *AC electrothermal actuation mechanism for on-chip mixing of high ionic strength fluids*. Microsystem Technologies, vol.23 no.5, pp.1495-1507, 2017.

کوچک هستند، بسیار کارآمد است و در اثر فلوی AC الکتروترمال بهینه شده رفتار واکنشی ایمنونوسنسور تا حد قابل توجهی بهبود یافت.

مراجع

- [1] Gardner, J.W. and Varadan, V.K., *Microsensors, MEMS and smart devices*. John Wiley & Sons, Inc, 2001.
- [2] Zargari, S., Veladi, H., Sadeghzadeh, B., Shahabi, P., Frounchi, J., Pashaei, A. M., *Design and fabrication of a microfluidic chip for in vitro oocyte maturation*. Tabriz Journal of Electrical Engineering, 46(377), pp.211-221, 2016.
- [3] Talebzadeh, N., Malekshahi, M. R., Veladi, H., *A novel method to construct a double-side-electrode electroosmotic mixer for biotechnological applications*. Tabriz Journal of Electrical Engineering, 46(175), pp.255-265, 2016.
- [4] Van Weemen, B.K. and Schuur, A.H.W.M., *Immunoassay using antigen-enzyme conjugates*. FEBS letters, 15(3), pp.232-236, 1971.
- [5] Lazcka, O., Del Campo, F.J. and Munoz, F.X., *Pathogen detection: a perspective of traditional methods and biosensors*. Biosensors and bioelectronics, 22(7), pp.1205-1217, 2007.
- [6] Ng, A.H., Uddayasankar, U. and Wheeler, A.R., *Immunoassays in microfluidic systems*. Analytical and bioanalytical chemistry, 397(3), pp.991-1007, 2010.
- [7] Hu, G., Gao, Y. and Li, D., *Modeling micropatterned antigen-antibody binding kinetics in a microfluidic chip*. Biosensors and Bioelectronics, 22(7), pp.1403-1409, 2007.
- [8] Poorreza, E., Vafaie, R.H., Mehdipour, M., Pourmand, A. and Ghavifekr, H.B., 2013. *Microseparator based-on 4-phase travelling wave dielectrophoresis for lab-on-a-chip applications*. Indian Journal of Pure & Applied Physics, 51, pp.506-515, 2013.
- [9] Deval, J., Tabeling, P. and Ho, C.M., *A dielectrophoretic chaotic mixer*. In *Micro Electro Mechanical Systems*, The Fifteenth IEEE International Conference on IEEE, (pp. 36-39), Las Vegas, USA, 2002.
- [10] Ramos, A., Garcia, P., Gonzalez, A., Castellanos, A., Morgan, H. and Green, N.G., *AC electrokinetic pumping of liquids using arrays of microelectrodes*. In *Microtechnologies for the New Millennium 2005* (pp. 305-313). International Society for Optics and Photonics, June, 2005.
- [11] Lin, C.C., Wang, J.H., Wu, H.W. and Lee, G.B., *Microfluidic immunoassays*. JALA: Journal of the Association for Laboratory Automation, 15(3), pp.253-274, 2010.
- [12] Vafaie, R. H., Mehdipour, M., Pourmand, A., & Ghavifekr, H. B., *A novel miniaturized electroosmotically-driven micromixer modified by surface channel technology*. In *Electrical Engineering (ICEE)*, 20th Iranian Conference on, IEEE (pp. 124-129). 2012.
- [13] Bown, M.R. and Meinhart, C.D., *AC electroosmotic flow in a DNA concentrator*. Microfluidics and Nanofluidics, 2(6), pp.513-523, 2006.
- [14] Gao, Y., Hu, G., Lin, F.Y., Sherman, P.M. and Li, D., *An electrokinetically-controlled immunoassay for simultaneous detection of multiple microbial antigens*. Biomedical microdevices, 7(4), pp.301-312, 2005.
- [15] Hong, F.J., Cao, J. and Cheng, P., *A parametric study of AC electrothermal flow in microchannels with asymmetrical interdigitated electrodes*. International Communications in heat and mass transfer, 38(3), pp.275-279, 2011.
- [16] Huang, K.R. and Chang, J.S., *Three dimensional simulation on binding efficiency of immunoassay for a biosensor with applying*

⁵ Immunoassay

⁶ Immunosensors

⁷ Antigen

⁸ Antibody

⁹ Immobilized

¹⁰ Mobile phase

زیرنویس‌ها

¹ Integrated Circuit

² Miniturization

³ Micro-Electro-Mechanical-Systems (MEMS)

⁴ Microfluidic

-
- ¹¹ Surface Plasmon Resonance (SPR)
 - ¹² Micro Cantilever
 - ¹³ Quartz Crystal Microbalance (QCM)
 - ¹⁴ Damkohler
 - ¹⁵ Dielectrophoresis (DEP)
 - ¹⁶ Positive Dielectrophoresis (pDEP)
 - ¹⁷ Negative Dielectrophoresis (nDEP)
 - ¹⁸ AC Electroosmotic (ACEO)
 - ¹⁹ Binding
 - ²⁰ Phosphate Buffer Saline (PBS)
 - ²¹ Debye Layer
 - ²² Joule Heating
 - ²³ Bulk force
 - ²⁴ Aqueous solution
 - ²⁵ Crossover frequency
 - ²⁶ Coat
 - ²⁷ Laminar
 - ²⁸ No-slip
 - ²⁹ Binding Enhancement Factor (BEF)
 - ³⁰ Peclet