

分子操纵与 DNA 芯片

李民乾*

(上海原子核研究所 上海 201800)

摘要 分子操纵是当前物理学发展的一个前沿领域。在微米、亚微米和纳米尺度上对分子的直接操纵和探测是 DNA 芯片的物理、化学基础。文章在纳米科技研究工作的基础上对分子操纵和与之相关的交叉技术 DNA 芯片的发展和应用作一概述。

关键词 分子操纵, DNA 芯片

1 分子操纵

研究微米、亚微米、纳米尺度直至单个原子、分子水平的特殊运动规律,发展纳米尺度的探测和操纵将是 21 世纪科技发展的一个重要方面,同时对生命科学、信息科学等其它学科也有重要推动作用。本文重点讨论 DNA 分子操纵,并对涉及分子操纵的其它领域作一概述。

1.1 DNA 分子操纵

由于 DNA 分子是全部遗传信息的携带者,它的重要性可以说已超越生物学的范畴, DNA 分子操纵很自然成为生命科学、物理学等多学科的共同热点,将结出丰硕成果。

(1)DNA 链的原子力切割。利用原子力显微术 (AFM) 在几年前已实现了 DNA 分子链的原子力切割,可不受 DNA 序列的限制,在任何部分进行纳米级的精确切割。(2)DNA 分子链的拉直操纵。有多种方法可对 DNA 链进行拉直操纵。主要是下列三种:①静电场法。在一定强度的电场下(例 5v/cm),可拉直小片段的 DNA。②激光镊子法。在 DNA 两端点粘上微小的颗粒,可通过激光镊子将其展开。③分子梳 (Molecular Combing) 法。首先提出分子梳方法的是法国科学家 A. Bensimon 等,通过受压的液体流动产生的流体力可将 DNA 链展直。我们实验室内采用改进的分子梳方法可将 DNA 链在原子级平整的云母片上进行拉直操纵,并随后再进行高分辨率的 AFM 成象,这将发展一种基因定位,基因物理作图的全新的、高精度的方法。最近 A. Bensimon 等又提出了所谓动态的分子梳方法,可将更长片段的 DNA 链进行拉直操纵,与双色荧光标记法结合成为基因研究中的有力手段。

1.2 其它的分子操纵

(1)纳米碳管。 C_{60} 可形成纳米级的碳管,即可构成纳米级的量子线,这对纳米电子学十分

* 上海原子核研究所研究员
收稿日期:1999 年 1 月 26 日

重要。(2)单离子通道。澳大利亚学者将单个离子通道的化学信号转变为电信号,构建了高灵敏的纳米生物传感器。(3)单分子移动和定位。近年来人们不仅对小分子一氧化碳而且对更大更复杂的分子(含铜卟啉),也已实现了按需移动和排布,进一步展示了分子操纵的应用前景。

1.3 单分子探测

通过各种近场技术,例如,近场光学显微术(SNOM)、原子力显微术(AFM)和扫描电化学显微术(SECM)等,可实现单个分子探测。它不仅是单分子操纵的基础,也是单分子动力学研究的前提。

1.4 纳米操纵器

将 AFM 与三维虚拟现实的计算机技术结合,就能“身临其境”地对单个分子进行操纵,美国的学者与 IBM 公司合作正在大力开展这类研究。

1.5 单分子动力学

在单个分子水平上进行分子结构和功能的研究,进行分子构象动态变化的研究,是生物物理学家和物理学家长期追求的目标。1997 年诺贝尔物理奖得主朱棣文最近正在从事单个多聚体分子动力学的研究。作者建议利用生物大分子芯片(例 DNA 芯片)技术开展这类研究。

1.6 分子芯片——分子操纵的特殊形式

生物大分子芯片——DNA 芯片,蛋白质芯片;

小分子芯片 < $\begin{cases} \text{药物芯片(肽链)} \\ \text{材料芯片} \end{cases}$

将分子集约化、有序地固化在硅或玻璃芯片上,提供了对分子集(材料)特性和分子间相互作用进行并行处理的可能性,它将引发相关的高新技术产业。

2 DNA 芯片的发展和应用

DNA 芯片(或称作基因芯片 Gene Chips),是一种特殊的分子操纵,即将 DNA 子片段集约固化在固体表面上以构成 DNA 芯片,是一种储存和处理生命信息的新概念。

当前信息社会中,人们期盼知道自身的生命信息。家族遗传了什么?自己将来得癌症的危险性多大?哪些环境因素对自己影响最大?体内生理代谢目前的总体状况如何?等等。在今后几年内,这些大量的与人体健康和人口优生密切相关的生命信息,都将能通过一种称作“DNA 芯片”的新技术快速方便地获得。

DNA 芯片(或称基因芯片)是近年来在高新技术领域内出现的最具时代特征的重大进展。它是一门物理学、微电子学与生命科学交叉综合的高新技术,既具有重大的基础研究学术价值,又具有明显的高新技术产业化的前景。当前 DNA 芯片已成为科技界、企业界和科技管理部门关注的热点。

2.1 什么是 DNA 芯片

DNA 芯片实质上是一种高密度的寡核苷酸(DNA 探针)阵列。它采用在位组合合成化学和微电子芯片的光刻技术或其它方法,将大量特定序列的 DNA 片段(探针)有序地固化在玻璃或硅衬底上,构成储存有大量生命信息的 DNA 芯片。

DNA 芯片有可能首次将人类的全部基因(约 10 万个)集约化地固化在 1cm^2 的芯片上,目

前已达到的密度是 40 万种探针/芯片,每种探针间的空间尺度是 12—20 μm 。在与待测样品 DNA 作用后,即可检测到大量相应的生命信息,包括:基因识别、鉴定,基因突变和基因表达等等。

目前,DNA 芯片不作为分子的电子器件,也不作为 DNA 计算机的主要部件,主要起生命信息的储存和处理的功能。基于它对生命信息进行平行处理的原理,利用 DNA 芯片可快速、高效地获取空前规模的生命信息,DNA 芯片很有可能成为今后生命科学研究和医学诊断中革命性的新方法。

2.2 DNA 芯片的应用

初始的 DNA 芯片主要用作基因鉴定识别或基因点突变的研究。随着 DNA 制作技术的发展,芯片密度不断地提高,大大扩展了其应用领域。主要是如下三个方面:

(1)生物医学、分子生物学基础研究。寻找基因与疾病(癌、传染病、常见病和遗传病)的相关性,进而可发展相应药物和治疗。其中癌症的研究更为重要,可探测抑制肿瘤基因(例 P53)的变异,已知 60% 的癌症患者的 P53 有突变;或对影响面最广的一些致癌基因,例乳腺癌(BR-CAI)、肺癌等进行多基因扫描。(2)人类基因组研究(Genomics)。可开展基因表达活性和大规模的基因变异多态性研究。应用定制的 DNA 芯片可同时监测千百个基因,甚至全部基因。(3)将来的医学临床诊断。一旦弄清了疾病与基因的相关性,DNA 芯片即可提供高效简便的诊断手段。在一些涉及多基因分析的诊断中,DNA 芯片的高密度信息量和平行处理的优点,不仅提供了可能性,而且保证了诊断的高效、廉价、快速和简便。

2.3 DNA 芯片技术的展望

DNA 芯片技术将不断向更高密度的方向发展,恰如微电子芯片一样。权威人士估计,几年内 DNA 芯片空间分辨率将达到 1 μm 水平,DNA 芯片将由目前的微米级向亚微米乃至纳米的方向发展,相应的检测技术也将由目前的共聚焦荧光显微术向包括近场光学显微术和原子力显微术在内的纳米显微术发展。

美国《幸福》杂志载文指出,在写 20 世纪科技史时有两件事是值得大书特书的。一件是微电子芯片,它是计算机和许多家电的心脏,它改变了我们的经济和文化生活。另一件则是 DNA 芯片,它将改变生命科学研究方式,将革新医学诊断和治疗,极大地提高我们的人口素质和健康水平。在 21 世纪,DNA 芯片对人类生活的影响不可限量,将是人体平安健康的指南。

总之,DNA 芯片技术的深入发展和广泛应用,将开辟一个生命信息研究和应用的新纪元。

参考文献

- 1 李民乾. 科技导报,1996, 2:3.
- 2 Chu S. et al. Science, 27 June 1997:276.
- 3 Stipp D. Fortune (Reprints), 31 Mar. 1997.