

生物芯片的展望

谈曼琪

(中国科学院生物物理研究所, 北京)

生物芯片是以单个生物分子作为功能元件的生物电子器件。这些单个分子功能元件自组织, 自集装而成生物芯片计算机。生物芯片的研制是生命科学和生物工程学的进展以及计算机科学要求革命性突破的产物。

(一) 生物芯片的研究现状

自1983年美国公布研制生物芯片计算机的设想以来, 激起各发达国家对这方面的研制热潮。生物芯片的研究不仅指芯片本身, 也涉及到生物电子学的其他方面, 包括生物传感器、生物电池、机器人视觉、神经接口、人工智能和神经元网络等。目前正广泛地进行研究, 探讨制造生物芯片的原理和技术。Haddon R. C.^[1]和Jennifer Van Brunt^[2]较全面地论述了生物芯片的现状和存在的难题。

1. 生物分子: 具有相应于计算机元件功能的生物分子是发展生物芯片的关键。表1列出目前考虑到的能用于生物电子器件的分子。

表1 有可能用于计算机的生物分子

计算机功能	生物分子
存贮器件	细菌视紫红质, 细胞色素C, C ³ , 铜蓝蛋白, 铁蛋白、胶原蛋白
门和开关	光合作用体系, 细菌视紫红质, A.T酶, 乙酰胆碱受体
输入输出器件	光-响应的蛋白质, 酶, 受体, 金属-蛋白质
线路	多烯抗菌素, 具传导性的生物多聚体

2. 有机分子线路和开关: 分子线路是建构分子电子器件的第一步。目前最简

单的传导性多聚体是反式-聚乙炔, 它在理论上最具有迷惑力, 它能传递孤立子。当孤立波在共轭分子链中运动时, 改变聚乙炔链中单/双键的位置, 从而传递信息。以此为基础, 提出孤立子开关模型。将有机生色团(光敏分子)嵌入聚乙炔链, 光激活生色团时, 在分子内部出现电子转移和键重排。当孤子在链上通过则使上述状态反转, 回到原状态, 阻止光激活作用, 这就相当于双稳定逻辑。利用这种模型还可组成双链双色素孤子开关逻辑电路, 以同样方式便能构建成更复杂的(“门”)开关群。

3. 生物传感器和生物芯片模型: 生物传感器是将化学信号转换成电信号的器件, 它有可能发展为生物芯片, 所以生物传感器的研制对生物芯片具有重要意义。

在日本, 1986年4月通产省制订了开发生物芯片的十年计划, 政府拨款100亿日元。据报道, 日本正在开展生物芯片模型研制, 例如: (1) 利用细胞色素C的还原和氧化两种状态可通过加上或撤去1.5伏电压来实现, 两种状态的导电率可相差1000倍。将细胞色素C固定在混合胶体中就有可能做成一个半固体态的充、放电的生物电容器。作为记忆单元的模式。

(2) 根据细菌视紫红质的光驱动质子泵功能, 把它做成单分子层膜附在离子敏感场效应管上, 当光照引起的质子积累到一定水平, 使场效应管的门电压上升, 是一个理想的光开关模型。(3) DNA分子

本文于1987年11月15日收到。

以碱基编码方式存贮遗传信息,是典型的只读存贮器模型。这些生物分子电子器件的探索是良好的示范,启示人们去寻找制造生物芯片的途径。这些模型与当前的诺依曼型计算机电路元件没有什么根本性区别,距理想的生物芯片计算机尚有漫长的路程。

4. 神经元电路:另一条途径是模拟人脑神经系统的信息处理功能。随着神经系统的结构和网络愈来愈清楚,必然会出现新的概念来影响计算机领域。美国加州理工学院提出一项“计算机和神经系统”研究计划,从事神经元分布网络的集体计算性质的研究,最近有重大突破。Hopfield, J.J.^[3]提出一神经网络理论模型。他认为学习、记忆过程是突触相互联系强度的变化。已根据此模型作成“神经元电路”,具有联想记忆、相似性识别、分类、误差校正、时间序列的保留及概括等集团性质。运用大规模神经网络的生物计算原理和现有的超大规模集成技术,可研制开发新型的智能计算机。

1987年2月美国BYTE杂志报道,在今后5年内有可能出现一种由硅芯片和生物芯片制成的混合型计算机。这种系统的核心是由光-活化的生物分子来控制电子流过硅片,采用分子印刷术的方法和特殊薄膜技术把某种蛋白质分子放在硅片上,综合利用硅片和生物分子的最佳性能。

总之,可以看到,各发达国家都看到研制生物芯片计算机的重要性,纷纷制定开发计划,投入大量资金,从不同途径起步、探索,在现阶段,只要有一点点可行性示范都是非常可贵的。

(二) 生物芯片制造中的难题

生物芯片何在?这问题将会在技术界和学术殿堂中至少徘徊十多年,因为怎样生产和装配生物芯片的技术和理论,大部

分还尚未问世,主要有两大方面的难题:其一是有关大脑信息加工的机理。我们研制生物芯片是为了实现能像人脑那样学习、记忆、推理的生物计算机,就必须阐明生物信息的加工原理,而生物系统(包括脑)与当前计算机中电路控制提供的运算基础之间没有多少结构的类同,神经系统所采用的传输通路和微妙的开关网络,其活性元件是离子和分子而不是电子和空穴。目前对于脑功能分子基础的理解基本上不清楚,如何根据生物信息加工原理来设计、研制生物电子器件是一个大难题。

另一大难题则是怎样生产和装配各种分子电子器件?看来是必须通过遗传工程技术。现有的天然蛋白质分子,其电特性和稳定性等都不很合适用来做生物芯片,要通过蛋白质工程来设计和生产,但目前对蛋白质分子的结构(特别是动态结构)与功能的关系还未充分理解,对如何从它们的氨基酸序列导出精致的三维结构,并具有功能也不清楚。此外,如果分子电子器件用非生物分子制作,遗传工程技术能否处理?

这些难题的解决,需要相当长时间,多学科交叉地进行各方面的基础研究,阐明机理,要求有科学的突破和必要的原理。

(三) 生物芯片的展望

生物集成电路的发展是如此遥远,目前还不清楚该怎样做。但是分子生物学家、神经科学家、理论化学家、物理学家及电子工程学家等各领域的科学家并没有被难题吓倒,而是继续对生物分子电子学感兴趣。他们意识到它的重要意义,更激起他们的热情去探讨神经系统信息加工的奥秘、人脑功能的分子基础、具有物质和能量转换功能分子的结构与其功能的关系

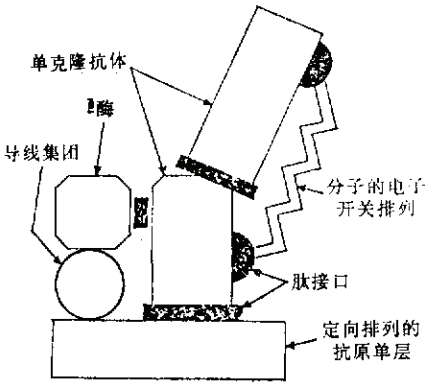


图 1 分子局部装配

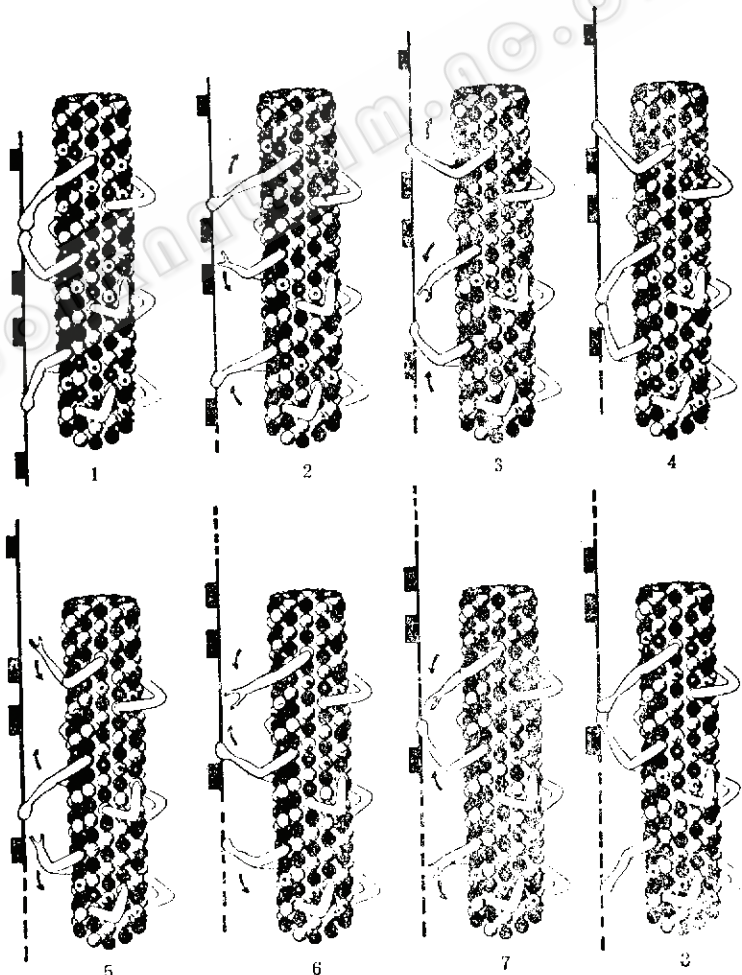
分子器是一种三维结构组合的模型。单层抗原沉积在一固相表面，而且具有可供单克隆抗体结合的“粘点”。若干抗体形成一框架，以固定分子电子组分（导线、开关、电路及引线）。

以及生物工程技术原理等重大课题。日本 1986 年制订的人类前沿科学计划具体提出有关这些方面的重大课题，引起世界各国科学家的重视，1987 年 4 月在伦敦特地召开了国际上知名学者参加的“智囊会议”，对计划进行了讨论和修正。

根据 DNA 分子的编码，自组装性能生产人脑、人体这样复杂的结构。Kevin Ulmer 提出：生物工程技术可设计合成一个“计算机基因组”来直接生产分子电路和生物芯片计算机。

现已提出几种装配程序的设想。其中之一是 Mcallear, J.H. 和 Wehrung, J.M.^[4]

作为微管传递过程的“吊桶队(bucket brigade)”模型，边臂蛋白质的单个圆柱体沿着微管的纵轴，传递着前体分子（或者是电子或其他信号）的可滑动的丝状体。传递过程可以被看作是固着在边臂蛋白亚单位开关状态的一种功能。



提出的分子器(图1)。此模型提出一种如何组装的手段,而不是一种装置。它采用单克隆抗体(或其片段)作为高度特异性的组装单位来建构三维结构,用分子型的电子开关将一个抗体与另一个抗体衔接起来,使信号能在结构内部传输。图中所示导线集团是信息进出口。由于酶与抗体结合点可精确地相符合,所以装配是自主修饰性的。

另一个略微不同的信息传递模型(图2)是用微管作为分子“骨架”,把微管看作细胞的“自动装置”。微管本身由13根纵向排列的原丝体组成,每条原丝体由一系列 α 和 β 二聚体的微管蛋白组成,微管蛋

白二聚体能自装配。在微管圆柱体外边结合着许多微管结合蛋白(MAPS)。Hammeroff, S.^[5]认为,由滑动丝状体单方向传递特定的酶或前体,可把它看作微管蛋白(装配着边臂蛋白)的 on-off 稳态功能。接合在微管蛋白上的边臂蛋白上、下移动的指令来自微管中传递的孤立波。在这种模型中把遗传信息看作程序,而状态(离子流、电荷梯度、动作电位等)变化则是执行指令。

总之生物芯片的研制会遇到不少困难,但它具有发展潜力能促使科学和技术发生革命性突破。

参 考 文 献

- [1] Haddon, R.C. and Lamola, A.A., *PNAS USA*, 82:1874—1878, 1985.
- [2] Jennifer, Van Brunt; *Bio/technology*, 3:209—215, 1985.
- [3] Hopfield, J.J., *PNAS USA*, 79:2554—2558, 1982.
- [4] Mcallear, J.H. and Wehburg, J.M., In *Molecular Electronic Devices*, ed. by Carter, F.L., Dekker, New York, pp.175—180, 1982.
- [5] Hameroff, S. et al., *Nonlinear Electrodynamics in Cytoskeletal Protein Lattices in Nonlinear Electrodynamics in Biological System*, Plenum Press, pp.576—583, 1984.