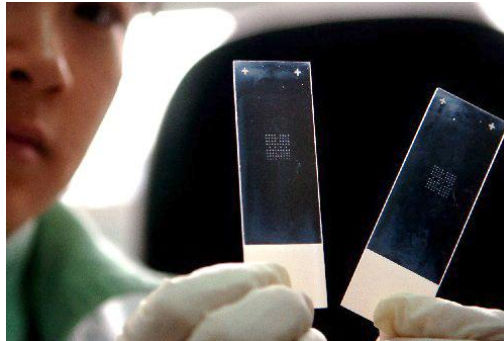


基因芯片技术

林晓强 16307100046

基因芯片又叫 DNA 芯片是负责检测和分析基因的。



一. 技术原理:

基因芯片的测序原理是杂交测序方法，即通过与一组已知序列的核酸探针杂交进行核酸序列测定的方法。

双链 DNA 在高温等条件下双螺旋解开形成两条互补的单链，当消除变性条件后，变性 DNA 两条互补链可以重新结合，利用 DNA 的这种特性，将两个以上不同来源的多核苷酸链之间由于互补而使它们在复性过程中形成异源杂合分子的过程称为杂交。

双链 DNA 加热变性成为单链，作为探针，将多个探针点在芯片上，然后将用同位素标记的靶基因接触基因芯片，在消除变性条件下，靶基因与互补的探针结合（如图 1），最后通过确定荧光强度最强的探针位置（如图 2），获得一组序列完全互补的探针序列。据此可重组出靶核酸的序列。

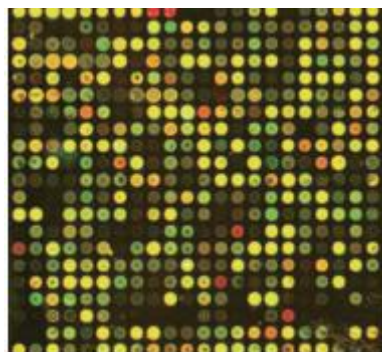
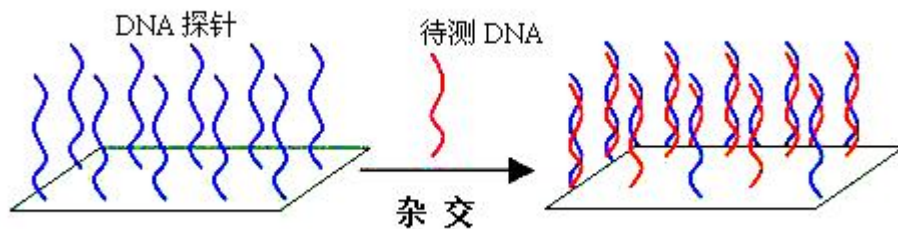


图 2

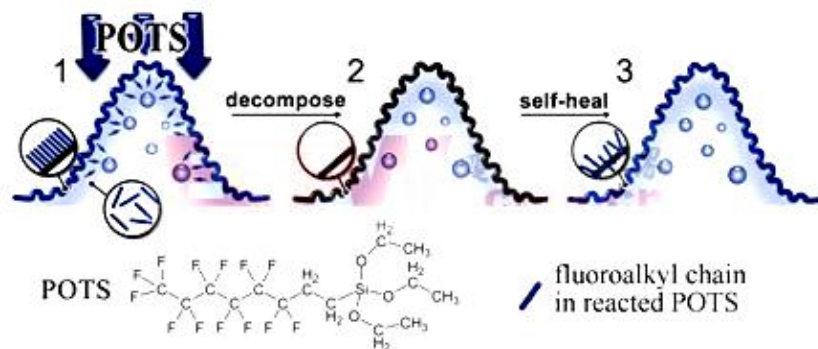
这个原理看似简单，实际有几个技术难点

1. 如何将探针“点”在芯片上？以及芯片种类？

其一：固定在聚合物基片(尼龙膜，硝酸纤维膜等)表面上的核酸探针或 cDNA 片段，

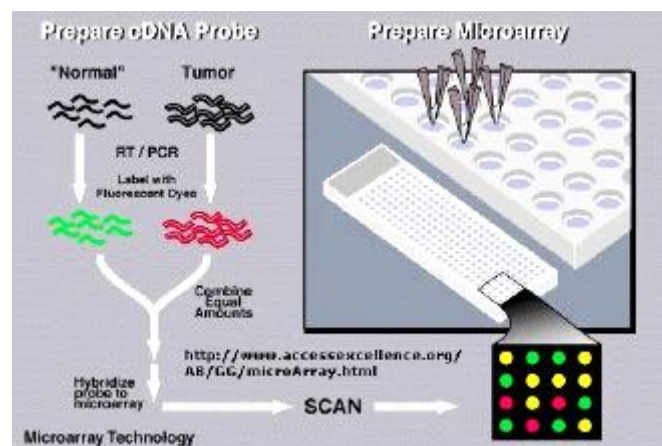
通常用同位素标记的靶基因与其杂交，通过放射显影技术进行检测。

优点：技术比较成熟 缺点：芯片上探针密度不高，样品和试剂的需求量大，定量检测存在较多问题。



其二：用点样法固定在玻璃板上的 DNA 探针阵列，通过与荧光标记的靶基因杂交进行检测。

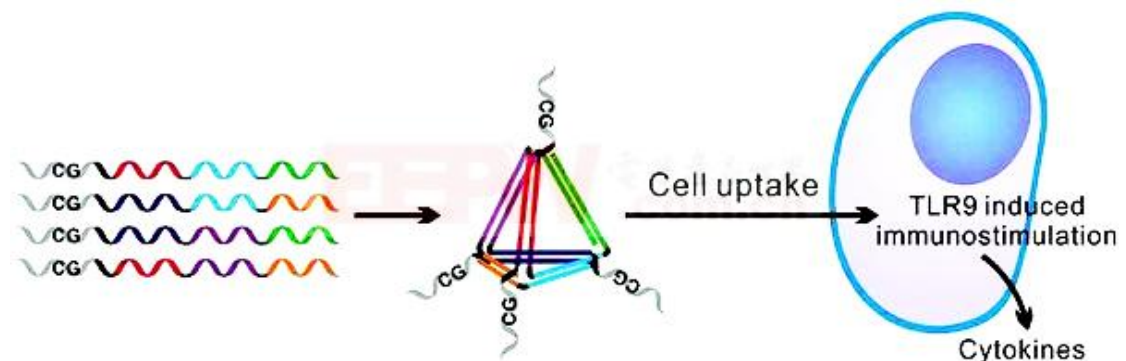
优点：点阵密度可有较大的提高，各个探针在表面上的结合量也比较一致 缺点：标准化



和批量化生产方面仍有不易克服的困难。

其三：在玻璃等硬质表面上直接合成的寡核苷酸探针阵列,与荧光标记的靶基因杂交进行检测。

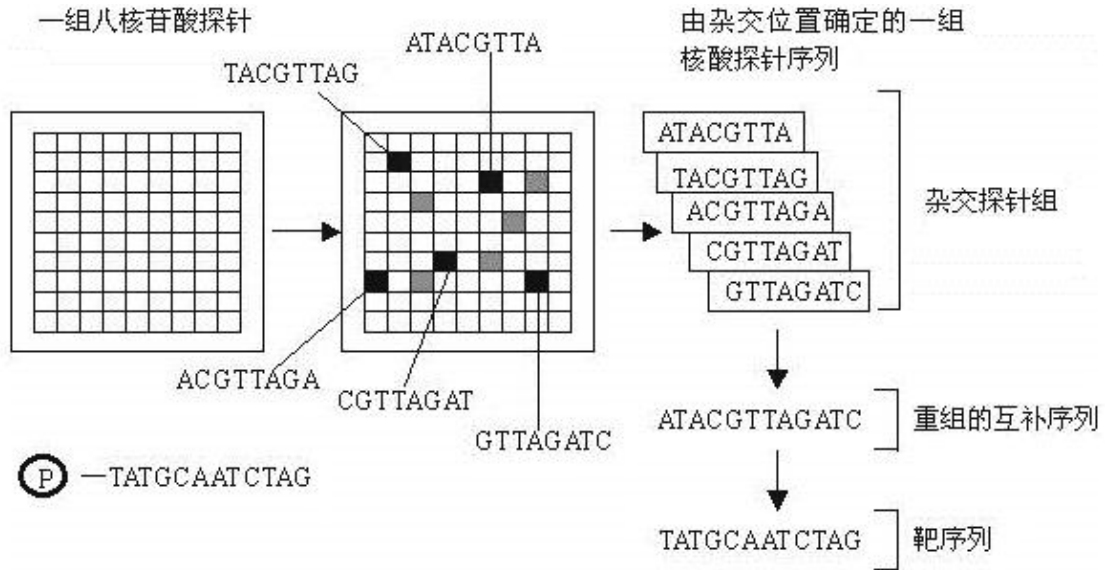
优点：该方法把微电子光刻技术与 DNA 化学合成技术相结合，可以使基因芯片的探针密度大大提高，减少试剂的用量，实现标准化和批量化大规模生产。



2. 如何通过探针序列重组出靶核酸序列？

在一块基片表面固定了序列已知的八核苷酸的探针（如图）。当溶液中带有荧光标记的核酸序列 TATGCAATCTAG，与基因芯片上对应位置的核酸探针产生互补匹配时，通过确定荧光强度最强的探针位置，获得一组序列完全互补的探针序列。据此可重组出靶核酸的序

列。



二. 技术应用

1. 药物筛选和新药开发

用芯片作大规模的筛选研究可以省略大量的动物试验甚至临床，缩短药物筛选所用时间，提高效率，降低风险。

2. 疾病诊断

如应用于产前遗传性疾病检查，抽取少许羊水就可以检测出胎儿是否患有遗传性疾病，同时鉴别的疾病可以达到数十种甚至数百种，这是其他方法所无法替代的。



3. 环境保护

一方面可以快速检测污染微生物或有机化合物对环境、人体、动植物的污染和危害，同时也能够通过大规模的筛选寻找保护基因，制备防治危害的基因工程药品、或能够治理污染源的基因产品。

4. 司法

现阶段可以通过 DNA 指纹对比来鉴定罪犯，未来可以建立全国甚至全世界的 DNA 指纹库，科学家正着手于将生物芯片技术应用于亲子鉴定中，应用生物芯片后，鉴定精度将大幅提高。

5. 现代农业

基因芯片技术可以用来筛选农作物的基因突变，并寻找高产量、抗病虫、抗干旱、抗冷冻的相关基因，也可以用于基因扫描及基因文库作图、商品检验检疫等领域。

6. 研究领域

包括基因表达检测、寻找新基因、杂交测序、基因突变和多态性分析以及基因文库作图以及等方面。

三. 技术优缺点

优点：

快速、高效、自动化。

基因芯片不仅能在早期诊断中发挥作用；与传统的检测方法相比，它可以在一张芯片上，同时对多个病人进行多种疾病的检测；利用基因芯片，还可以从分子水平上了解疾病。基因芯片的这些优势，能够使医务人员在短时间内掌握大量的疾病诊断信息，找到正确的治疗措施。除此之外，基因芯片在新药的筛选、临床用药的指导等方面，也有重要作用。

缺点：

(1) 成本过高（如 Affymetrix 的一套系统需要 13.5 万美元，对普通的实验室来说开支较大，是生物芯片技术推广的一大障碍）。

(2) 容易出现假阳性。

(3) 不能对待检测基因在多细胞类型组织中的精确定位进行判断。

(4) 很难让不同实验室、不同操作人员做出的结果进行统一化、标准化（尤其对那些表达量低、差异不明显的基因就更为重要）。

(5) 基因组学的资源库还需要极大的丰富，信号检测的灵敏度需要增加。

