



生物芯片技术在包装中的应用研究

株洲工学院包装与印刷学院

中国包装总公司包装新材料与技术重点实验室 陈新 向红 向贤伟

[摘要] 生物芯片技术作为生物技术发展的一个最新领域,近十年来,已经成为国内外研究的一个热点,在许多行业中都有不同程度的应用。本文着重介绍了生物芯片的概念、原理、结构和应用方法,针对不同生物芯片的特点,分析了其在包装技术中的不同应用方法。并对生物芯片在包装中的应用进行了展望。

[关键词] 生物芯片 包装 包装检测

1 前言

包装技术是涉及材料、机械、化学、生物等多学科的一门综合性技术。各门学科的发展都将对其产生重要影响。二十一世纪是生物技术飞速发展的时代,包装技术的发展也应跟随生物技术的发展进程,吸收生物技术的最新研究成果,形成新型包装技术和研究方法,给包装技术带来新的发展活力。

生物芯片技术是二十世纪八十年代末才发展起来的一项新技术。它将生命的化学过程转化为一种可控制的静态形式,对这种形式的表现结果用计算机进行检测、分析。生物芯片中最早实现商品化的是DNA芯片。生物芯片不仅在高通量基因测序、基因表达研究中已经发挥了重要作用,也将在后基因组时代研究蛋白质功能及蛋白质间、蛋白质与DNA间的相互作用方面发挥极其重要的作用。生物芯片技术是生命科学研究中继克隆技术、基因自动测序技术、PCR技术后的又一次技术突破。本文就这一技术在包装领域的可能应用范围做些分析和探讨。

2 生物芯片技术简介

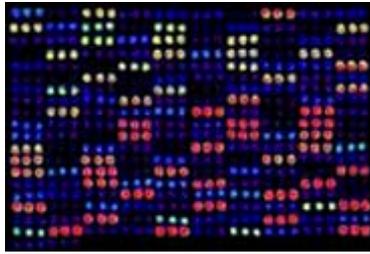
2.1 生物芯片概念

生物芯片(Biochip)是指在面积不大的基片表面(玻璃、硅片等)上有序地点阵排列上可寻址的识别分子,在特定条件下与目的分子进行结合或反应,其反应结果用同位素法,化学荧光法、化学发光法或酶标法显示,然后用精密的扫描仪记录,最后通过计算机软件分析,综合成可读的IC信息。

生物芯片的概念来自于计算机芯片,发展至今不过20年左右,但进展神速。由于最初的生物芯片主要目标是用于DNA序列的测定及基因表达谱鉴定和基因突变体的检测和分析,所以它又被称为DNA芯片或基因芯片。除了基因芯片,还有蛋白质芯片,它主要应用在免疫反应、受体结合等非核酸领域,所以现在改称生物芯片更符合发展的趋势。



图1 生物芯片实样



2.2 生物芯片技术原理

生物芯片分析的实质是在面积不大的基片表面上有序地点阵排列了一系列固定于一定位置的可寻址的生物识别分子，这些分子可与其他外源分子发生选择性反应。反应结果可用同位素法、化学荧光法、化学发光法或酶标法显示，然后用精密的芯片扫描仪，通过计算机进行数据处理分析，再综合成可判读的信息。

图2 生物芯片信号扫描图

该系统是在同一个生物反应底物板上包含多个相对独立反应位的固态物理学原理的设备，并且反应位之间遇分析物时呈惰性。如图3所示，其构造如下：

1生物芯片反应底物的选择----生物芯片反应底物的表面必需确保稳定，并适于活化。

2生物芯片反应表面的激活----生物芯片反应表面由一个相应的配套程序激活，使配位体能精确地附着于相对独立的检测反应位点上。对生物芯片反应表面活性的评定由一系列分析程序执行完成。

3依附于生物芯片反应表面的配位体；配位体被固定在相对独立的检测反应位点上，并由最佳抗体定向决定。

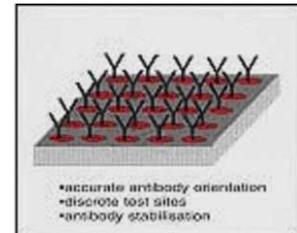
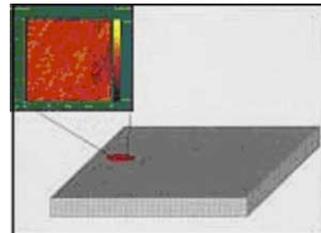
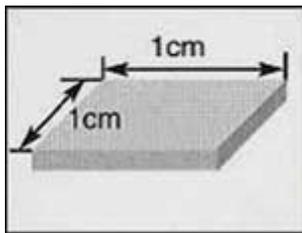


图3 生物芯片的结构示意图

生物芯片可通过分子杂交或免疫反应，通过生物芯片上固定的探针或样品生物与游离的样品生物或探针杂交来推断未知的靶分子，并对这些发生反应与否的信息采用各种标记技术进行标记，产生生物体信号。对这些生物体信号进行采集，自动收集到计算机中进行分析、处理，实现生物信息的大规模检测。如图4所示。

生物芯片主要指通过平面微细加工技术在固体芯片表面构建的微流体分析单元和系统，以实现细胞、蛋白质、核酸以及其它生物组分的准确、快速、大信息量的检测。

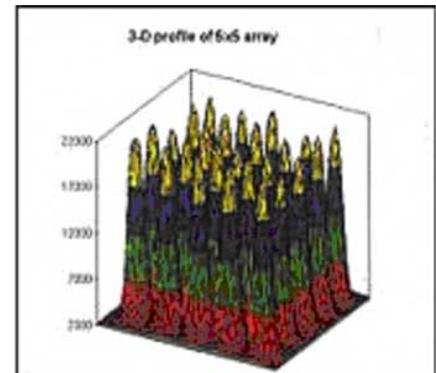
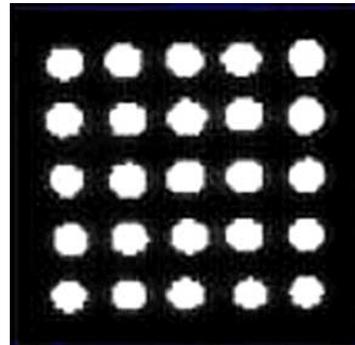
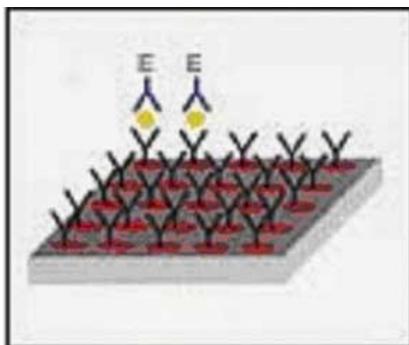


图4 生物芯片信号生成及处理图

2.3 生物芯片分类

生物芯片包括DNA芯片、蛋白芯片及芯片实验室三大领域。

2.3.1 DNA芯片(DNACHIP)

作为生物芯片的一种，DNA芯片有许多同义词，如基因芯片(Genechip)、DNA微集芯片(DNA microchip)，

DNA阵列(DNA array)、DNA微集阵列(DNA microarray);此外由于DNA是一种寡核苷酸,所以也称为寡核苷酸阵列或芯片(Oligonucleotide array)。其基本原理是基因探针与特异寡聚核苷酸的碱基互补,它综合应用了生物学、化学以及工程技术科学等学科的众多相关技术。这一技术由美国Affymetrix 公司率先研制出来。

DNA芯片是生物芯片中最基础、研究开发最早、最为成熟和目前应用最广泛的产品。与传统测序技术相比,它的突出优点是整个检测过程快速高效。由于探针阵列具有高度的序列多样性,它可以同时对大量基因、乃至整个基因组进行扫描分析,从而能够使人们从一个更高的层次来全面研究基因的功能,分析不同基因之间的生物相关性。

2.3.2 蛋白质芯片

蛋白质芯片与DNA芯片的基本原理相同,但它利用抗体与抗原结合的特异性即免疫反应。蛋白质芯片以蛋白质代替DNA作为检测目的物,比DNA芯片更进一步的接近生命活动的物质层面,因而有着比DNA芯片更加直接的应用前景。就人类基因组来说,得到序列仅是第一片,更艰巨的任务是收集、整理、检索和分析序列中表达的蛋白质及其结构与功能的信息,以全面破解主导人体内化学反应的蛋白质、这些蛋白质的功能及相互间的关系及它们引发疾病的原理。蛋白质芯片作为检测蛋白质存在和运动变化的高效工具,将发挥越来越大的作用。

2.3.3 芯片实验室

芯片实验室是生物芯片技术发展的最高阶段。它是高度集成化的、集样品制备、基因扩增、核酸标记及检测为一体的便携式生物分析系统,它所需的设备、化验、检测以及显示等等都会在一块芯片上完成,从而使现有烦琐的、不精确的生物分析过程自动化、连续化和微缩化,成本极为低廉,使用非常方便。

2.4 基因芯片的制作方法

基因芯片制作方法主要有在片合成法和点样法二种。

2.4.1 在片合成法

在片合成(原位合成)法原理是根据预先设计的点阵序列在每个位点通过有机合成的方式直接聚合得到所要求的探针分子。聚合之后芯片片基的制作即告结束。合成方法主要包括以下几种:光去保护并行合成法;光敏抗蚀层并行合成法;微流体通道在片合成法;分子印章在片合成法;喷印合成法。

2.4.2 点样法

点样法中的合成工作采用传统的DNA固相合成仪完成,只是合成后用特殊的自动化微量点样装置,将其以比较高的密度涂布于硝酸纤维素膜、尼龙膜或玻片上。支持物应事先进行特定处理,例如包被以带正电荷的多聚赖氨酸或氨基硅烷,以便能够牢固地结合寡核苷酸分子。该方法是目前大多数中小型公司所采用的方法。优点:设备廉价,技术简便,研制周期短,灵活性高。缺点:点阵密度低。

3 生物芯片技术在包装中的应用

如前所述,生物芯片具有硅芯片所固有的部分特性,可以对数据进行采集、检测和处理。在包装领域中,它可以用来对包装和商品的特定信号进行检测和智能包装的信息记录。

3.1 检测包装内微生物

在研究包装货架寿命和包装的商品质量时,包装内微生物是一个重要的检测目标,往往需要针对某些特定的微生物检测其特性和含量。采用基因芯片可方便、快捷地检测出这些数据。

基因探针方法学利用了DNA能变性和重退火的特性。要做一个基因探针,所研究的这个基因的DNA顺序必须清

楚。这个基因对一特定的微生物种可能是独特的，在这种情况下，这一DNA顺序就有利于检出那种微生物体。这一基因甚至可能对所有的细菌来说是通用的，因而使检出所有已知细菌成为可能。

通过称为菌落杂交或转移的方法，基因探针也可用来检出细菌菌落内的特异基因序列，细菌菌落生长在有混合细菌种群的平板上。进行菌落杂交时，将一片滤膜轻轻地按在平板上，使每个细菌菌落的细胞粘附到滤膜上。在滤膜上直接溶解细胞，DNA就固定到滤膜上。然后如上所述对滤膜进行探针检测和检出。经过这一程序，只有那些含有特异DNA序列的菌落才有放射性信号。因为原始平板含有所有的完整菌落，所以可以鉴别出所需菌落，并保留下来用于进一步研究。

3.2 检测包装物特定蛋白质

在食品包装技术中，各种包装工艺对于食品的蛋白质成份会产生不同程度的影响。而食品的各种蛋白质组成和含量，直接决定了包装商品的质量和风味。在开发新产品时需要某些蛋白质进行检测。采用生物芯片可一次性对多种蛋白质进行检测。

生物芯片的微点阵技术利用抗体和抗原、受体和配体间的相互作用，对特定蛋白质的结构、功能以及修饰进行多方面的研究，并为蛋白质组研制提供了有利的工具。微阵列技术是将微孔板技术进一步微型化。最近，哈佛大学的研究人员开发了化合物微阵列芯片，主要用于筛选能与特定蛋白质特异性结合的化合物。他们将玻片表面进行化学处理，使其衍生化产生活性基团，然后将溶于有机溶剂中的化合物用机械手点在经处理的玻片表面，化合物与玻片表面的活性基团反应而被固定于玻片表面，这样就将不同的化合物排布成微阵列，固定在玻片表面，制成化合物微阵列芯片。随后将感兴趣的蛋白质进行荧光标记，然后与微阵列芯片上的化合物反应，经清洗后，再进行荧光检测就可以筛选到能与这种蛋白质特异性结合的化合物。

3.3 包装毒理性分析与检测

许多包装材料不同程度上存在一定的毒性，特别是包装材料与包装物之间存在成份相互扩散，某些有毒成份，如重金属，在商品存贮期内，会进入包装物中。因此，对包装和商品进行毒性评价，是包装技术研究过程中十分重要的一个环节。

现在毒理性研究多采用鼠为模型，通过动物实验来确定包装材料和包装物的潜在毒性。这些方法需要花上几年时间，花费巨大。DNA芯片技术可将包装毒性与基因表达特征联系起来，通过基因表达分析便可确定包装的毒性。用DNA芯片可以在一个实验中同时对成千上万个基因的表达情况进行分析，为研究包装材料或重金属分子对生物系统的作用提供全新的线索。该技术可对单个或多个有害物质进行分析，确定化学物质在低剂量条件下的毒性，分析、推断有毒物质对不同生物的毒性可比性。如果不同类型的有毒物质所对应的基因表达若有特征性的规律，那么，通过比较对照样品和有毒物质的基因表达谱，便可对各种不同的有毒物质进行分类，在此基础上通过进一步建立合适的生物模型系统，便可通过基因表达的变化来反映有毒物对人体的毒性。

同时，生物芯片还可以通过检测包装物中的重金属及其化合物的含量，来研究包装与包装物之间的微量反应。

4 结论

生物芯片技术是一项综合性的高新技术，它涉及生物、化学、医学、物理、材料、微电子技术、生物信息、精密仪器等领域，是一个学科交叉性很强的研究领域。虽然生物芯片的研究到目前为止已有了长足的发展，但一些相关技术的发展制约了其进一步的发展。例如，随着芯片集成度的提高，所用反应物量的减少，其产生的信号也越来越微弱，因而，对高精度检测器的要求迫在眉睫。此外，微加工技术、芯片的封装和保存等也是在生物芯片的研发中应注重的方面。

在生物芯片技术研究和应用开发过程中，还有许多未知的领域需要大家去努力。但是，随着该项技术的发展，必将为包装技术开辟一个广阔的应用前景。

参考文献

- 1 靳连群综述，李君文审校 基因芯片技术与微生物学 微生物学免疫学进展 2002年第30卷第1期 p85-89

2倪丽娜, 张婷, 安志东 现代生物技术在环境微生物学中的应用: I. 基因探针和探针探测 氨基酸和生物资源
2002, 24(4): p31~33

3贾瑞吉吉, 蒋 犁, 唐祖明 蛋白质微阵列技术及其在医学领域中的应用 生物工程学报18卷2期2002年3月
P246-248

4 池晓菲, 舒庆尧 生物芯片技术的原理与应用 遗传 2001, 23(4): p370~374

5 邵素琴, 李建中 转基因食品的检测方法 农药科学与管理 2002, 23(3) p26-28

6 邓沱, 周玉祥, 程京 生物芯片技术在药物R&D中的应用 健康报

中国包装杂志社 版权所有

地址: 北京市东城区东黄城根北街甲20号 邮编: 100010

电话: (010)64036046 64057024 传真: (010)64036046

E-mail: zazhi@chi anpack.org.cn zazhi@cpta.org.cn