

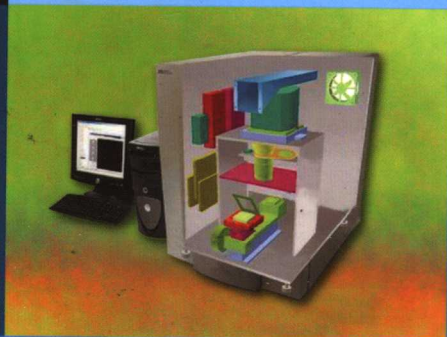
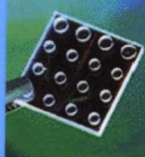
上海科普创作出版专项资金资助

21
SHIJI

生物 “芯”时代

21世纪中国原创科普佳作

卢大儒 张文娟 主编



上海科学普及出版社

ZHONGGUO
YUANCHUANG
KEPU JIAZUO

上海科普创作出版专项资金资助

生物 “芯”时代



21 世纪中国原创科普佳作

主编 卢大儒 张文娟
编写 卢大儒 张文娟 崇梅 张帆 肖群

21
SHIJI
ZHONGGUO
YUANCHUANG
KEPU
JIAZUO

上海科学普及出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

生物“芯”时代/卢大儒,张文娟主编. —上海:
上海科学普及出版社,2005.4
(21世纪中国原创科普佳作/陈纪宁主编)
ISBN 7-5427-2686-2

I. 生... II. ①卢...②张... III. 生物—芯片—
普及读物 IV. Q78-49

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 115707 号

责任编辑 史炎均

21 世纪中国原创科普佳作

生物“芯”时代

卢大儒 张文娟 主编

上海科学普及出版社出版发行

(上海中山北路 832 号 邮政编码 200070)

<http://www.pspsh.com>

各地新华书店经销 苏州望电印刷有限公司印刷

开本 889×1194 1/32 印张 8.25 字数 237 000

2005 年 4 月第 1 版 2005 年 4 月第 1 次印刷

印数 1—3 100

ISBN 7-5427-2686-2/Q·74 定价:17.00 元

本书如有缺页、错装或损坏等严重质量问题

请向出版社联系调换

21 世纪中国原创科普佳作

丛书编辑委员会

主 任 沈文庆

副 主 任 于 晨 陈积芳 曹振全 李元春

委 员 杨秉辉 王晓东 施志健 赵卫建

郁增荣 郑 勤 江世亮 陈纪宁

21 世纪中国原创科普佳作

丛书编辑部

主 编 陈纪宁

副 主 编 胡名正 史炎均

责任编辑 陈泽加 蓝敏玉 刘绪恒 王 锦

周永明

美术编辑 毛增南

责任出版 夏红义

目 录

引子	1
----------	---

第一章 生命科学的“芯”	9
--------------------	---

第一节 生命科学技术史上的一场革命	10
第二节 新名词的诞生历史	13
第三节 芯片分类及基本原理	14
第四节 生物芯片的技术路线	18
第五节 生物芯片的应用和前景	27
背景材料	30

第二章 生物芯片大家族	35
-------------------	----

第一节 基因芯片	36
背景材料	58
第二节 蛋白质芯片	69
第三节 芯片实验室	77
第四节 其他芯片	84
背景材料	91

第三章 广阔的应用天地	93
-------------------	----

第一节 在生命科学中的应用及前景	94
第二节 在医学中的应用及前景	105
第三节 新药开发	119
第四节 食品卫生监督和商检	132

第五节	司法和军事	133
第六节	环境监测和防治	134
第七节	农林牧渔优育和优选	135
第八节	生物计算机	136
背景材料		138

第四章 生物芯片的科学和商业价值 141

第一节	科学价值	142
第二节	市场前景和商业价值	143

第五章 国际生物芯片发展现状 149

第一节	各国生物芯片公司的研究和 开发	150
背景材料		173

第六章 我国生物芯片发展进程 181

第一节	引起政府关注	182
第二节	海外学子科学报国	184
第三节	科学研究和产业化运作	184

第七章 生物芯片的现实问题 205

第一节	目前还只是科研人员的宠儿	206
第二节	潜在的专利纠纷不可忽视	209
第三节	相关研究和技术有待提升	210
第四节	造价居高不下,市场难以推广 ...	212

第五节	急需政府、企业和社会投资基金的参与	213
第六节	平衡发展,寻求突破	214
第七节	基因芯片技术研究的可能方向 ...	214
第八节	网上之音,其言可贵	217

第八章 生物芯片产业化和资本市场 223

第一节	国际资本市场	224
第二节	国内资本市场	224
第三节	对上市公司涉足生物芯片的思考	240

附录 243

编后语 252

致谢 254

引 子

生物芯片技术是 20 世纪 90 年代中期以来影响最深远的重大科技进步之一，是融微电子学、生物学、物理学、化学、计算机科学为一体的高度交叉的新技术，具有重大的基础研究价值，又具有明显的产业化前景。

我们到医院看病的时候有时会遇到这样的情况：先得进行各种化验和检查，往往要折腾好几次，这项检查要抽血，那项检查也要抽血，一抽就是几毫升，痛苦且不说，不少检血结果要等几天，甚至一周，真让人受不了。有时为了等待检查结果会耽误正确和及时的治疗。

那时候，我常常问自己，能否有一种技术一下子将需要检查的项目全部集中在一起，血液越少越好，最好指尖取一滴血；检查结果越快越好，最好当场就出报告。

随着科学的发展，现在这项技术已经初现端倪了，21 世纪的就医将不再为此而烦恼。这就是本文要介绍的神奇的生物芯片。

神通广大的生物芯片

生物芯片的神奇之处远非这些，它还在科研和应用的各个领域显示霸王之气，引领了一场世界性的生物芯片革命。为什么生物芯片有如此魔力呢？

生物芯片技术是 20 世纪 90 年代中期以来影响最深远的重大科技进步之一，是融微电子学、生物学、物理学、化学、计算机科学为一体的高度交叉的新技术，具有重大的基础研究价值，又具有明显的产业化前景。生物芯片技术具有高通量、高灵敏度的特点，可应用于生命科学的各个方面，如基因表达谱测定、突变检测、多态性分析、基因组文库作图及杂交测序等，为“后基因组计划”时期基因功能的研究及现代医学科学及医学诊断学的发展提供了强有力的工具，将会使新基因的发现、基因诊断、药物筛选、给药个性化等方面取得重大突破，为整个人类社会带来深刻广泛的变革。该技术被评为 1998 年度世界十大科技进展之一；在应用方面，它又显现出强大的功能，对新药开发、临床诊断、健康预测、疾病治疗、司法鉴定、军事防护、食品卫生监督、商贸检验检疫、环境监测和防治、农林牧渔作物优育和优选以及新一代生物计算机等产生革命性影响，显示出广阔的市场前景。

1. 疾病的基因诊断

PCR 技术将基因诊断从实验室走向临床应用,生物芯片技术则进一步拓展了基因诊断的范围。面对多种不知的病原体,面对复杂的疾病表型,面对众多的疾病假相,过去单一的基因诊断或免疫学、生物化学、影像学诊断难以迅速给予明确结论,以高通量为特征的基因芯片则可以大显身手。

基因芯片的疾病诊断包括三大类,一类是检测有无某种病原体的 DNA 或 RNA,从而确定致病病原体;第二类是检测人体内基因有无突变,从而进一步明确疾病的特征和性质;第三类是检测人体细胞中基因表达的变化,从中推测疾病的状态。

生物芯片在疾病早期诊断方面独具优势。针对分析对象是微量的核酸、蛋白质、细胞或组织等,芯片具有高度的灵敏性、特异性和准确性,可用于基因预测、早期诊断(包括产前诊断)以及传统方法难以检测的疾病,从而可及时有效地采取措施进行预防和治疗,比如,可通过监测抑癌基因 *p53* 基因突变与否,判断有无潜在的肿瘤危机(60% 的肿瘤存在 *p53* 基因变异);其次可以同时检测多种疾病,并可用于健康普查(包括婚前检查),促进疾病诊断从单一疾病诊断向整个疾病谱诊断发展;采用基因芯片进行未知病原体筛查,采用基因芯片进行无偿献血的血液质量检查,生物芯片技术高效、廉价、快速、简便、自动化程度高,利于大规模推广应用;利用芯片还可以区分同种疾病的不同亚型,检测病原体的耐药性、人体对疾病的易感性、人体对药物的耐药性等,有助于指导临床用药,加强治疗的特异性、有效性和安全性,并可监控药物反应和治疗效果,帮助医生预测病情发展。

基因芯片可用于疾病分型,如有人将 DNA 芯片技术应用于白血病的分型研究中,为白血病的早期诊断和特异而有针对性的治疗提供了有效的方法,同时也为肿瘤分型及预测技术的发展奠定了基础。

目前,基因芯片技术已经被应用于感染性疾病、遗传性疾病、肿

瘤、糖尿病、高血压、艾滋病等方面的诊断研究。一些诊断芯片正在进行研制,部分已在使用或正在申报临床应用。*p53* 基因芯片、风湿性关节炎(RA)芯片、肝炎病毒检测诊断芯片、结核杆菌耐药性检测芯片、多种恶性肿瘤相关病毒基因芯片等一系列诊断芯片逐步开始进入市场。我国已经有至少 5 种生物芯片用于临床肿瘤、病源性疾病和遗传病的诊断,生物芯片消费市场呈急速放大趋势。相信今后到医院就诊将不再为多次血液检查而烦恼了。

2. 治疗药物的大规模筛选

目前世界各大制药企业都在面临新药开发周期逐渐加长、开发难度逐渐加大、投资数额逐渐增多的趋势——西药开发难度在日益加大,主要受两方面的限制,即可选择的靶分子数量有限以及特异性识别靶分子的药物难以确定;我国中药现代化的步骤不断加大,但是该产业在发展中也日益暴露其不足,中药研究还停留在原来中医理论中,缺乏现代西医理论基础,缺乏药物作用靶点研究的技术平台,缺乏量化指标,中药有效成分的分离和鉴定难以实现规模化;传统基因工程药物由于受开发路线的制约,开发数量和速度也非常有限;由于个体存在差异,同种药物对不同的人会产生不同疗效,目前的新药开方方式尚不能满足个性化治疗的需求。人类基因组计划的开展在医药研究开发中将产生革命性的影响,通过人类基因的解码和功能的阐明,将会为药物设计提供新的靶位点。

高通量、高灵敏度的基因芯片技术为药物筛选提供了一个崭新而强有力的技术平台。利用基因芯片分析用药前后机体的不同组织、器官基因表达的差异,能够从基因水平解释药物的作用机理。比较复方和各单独组分用药处理后基因表达的差异,可鉴定出中药复方中起主要作用的组分。如果将 cDNA 表达文库得到的肽库制作肽芯片,则可直接研究药物与靶点蛋白的相互作用。可将核酸文库中的 RNA 或单链 DNA 固定在芯片上,然后与靶蛋白孵育,形成蛋白质-RNA 或蛋白质-DNA 复合物,可以筛选特异的药物作用蛋白或核酸,因此芯片技术和 RNA 库的结合在药物筛选中将得到广泛应

用。有人在寻找 HIV 药物中,用组合化学及 DNA 芯片技术筛选了八聚核苷酸,对 HIV 感染细胞有明显阻断作用。

3. 个体化医疗与保健

在临床上,同样的药物同样的剂量对不同的病人可能有不同的效果,有些病人疗效较好,副作用也小,而有些病人则可能疗效不佳并有较大的副作用。主要是由于病人遗传学上存在差异,导致药物转运蛋白、代谢酶和靶蛋白各人间有差异。例如细胞色素 *p450* 酶与大多数广泛使用的药物的代谢有关,如果病人该酶的基因发生突变就会对降压药异喹肼产生明显的副作用,大约 5% ~ 10% 的高加索人缺乏该酶基因的活性。一些肿瘤化疗药对肿瘤患者产生的副作用相差很大,这涉及到一系列酶代谢基因;高血压治疗药物在不同的高血压患者中疗效迥异,这些与影响高血压的数十个基因相关;有些人现用于治疗艾滋病 (AIDS) 的药物主要是病毒逆转录酶和蛋白酶的抑制剂,但在用药 3 ~ 12 个月后常出现耐药,其原因是一些基因发生突变。突变后病毒对药物的耐受能力成百倍增加。拉米夫定是治疗乙型肝炎的特效药,然而一些病人在使用药物之后会产生耐药的情况,为什么会部分人产生耐药? 乙型肝炎病毒产生了哪些突变? 如果利用基因芯片技术对患者先进行诊断,再开处方,就可对病人实施个体优化治疗,从而可对症下药。

基因芯片应用于在个人疾病易感性,也大大推动了预防医学的发展——同样是吸烟有害,为什么大部分人抽烟会诱发肺癌,而有的人不得肺癌? 为什么有些人喝酒海量,有些人却一喝就醉? 为什么有人经常感冒,有的人却很少受到感冒困扰? 环境科学家预测,将来可以通过基因芯片开发出“环境毒物警示卡”,通过检测个人的遗传信息,预测被检查对象对何种致癌、致畸或致突变的环境因子敏感,如何趋吉避凶;另一方面也可以促进环境基因组学的蓬勃发展。

4. 食品卫生监督和商检

目前,“技术性贸易壁垒、卫生与动植物检疫措施、原产地检验规则”已逐渐成为各国保护贸易和产业的重要手段,发达国家之间的贸易摩擦,已经由关税争端转向了检验检疫标准与技术的争端。我国开始要求对转基因食品进行检测,并对上市的转基因食品贴加标签,以满足国民对食品知情权的要求。快速、准确、经济的转基因检测技术成为我国相关部门亟待掌握的高新技术。生物芯片将会成为食品卫生监督和商品检验检疫中的重要工具。采用生物芯片技术,可以最快速、最大量、最高效地对病原体、转基因产品以及中药质地(农药、重金属含量,产地真伪等)进行检测。根据检验内容和对象的不同,检验检疫基因芯片可分成4种:食品卫生检验芯片(病原体、激素、农药残留、真伪)、植物检疫芯片(基因型)、动物检疫芯片(基因型)、转基因作物检疫芯片。

1998年美国艾菲麦催克斯(Affymetrix)公司和法国墨利奥·卫狄克生物(Bio Merieux Vitex)公司合作研制了用于食物和化妆品的细菌污染检测DNA芯片。而涉及老百姓生活的转基因作物的基因芯片或蛋白芯片检测,近期也将会产生一个很大的市场——转基因作物在美国已经非常普遍,有40%的大豆和玉米、50%的棉花都是转基因产品;面对入世后农产品贸易量的增加,商检生物芯片的需求更加急迫,商检芯片蕴藏着巨大商机。我国首个转基因植物检测基因芯片已经诞生,不用多久,这些“基因诊断师”就能为各种出入国门的农作物验明“正身”。

5. 司法和军事

在司法领域,国外公司正在开发便携式DNA芯片检测装置,它可以直接在犯罪现场对疑犯留下来的头发、唾液、血液、精液等进行分析,并立刻与DNA罪犯指纹库系统存储的DNA指纹进行比较,以尽快准确破案。DNA芯片比早先的DNA指纹鉴定更进一步,它不仅

可做基因鉴定,还可进行生命体脸型、长相等外貌特征的描绘。基因芯片同样还可做亲子鉴定。已经有人在研究人的包括形态在内的生理特征相关基因 SNP, 希望在未来的 DNA 指纹中能够提供人的血型, 性别, 民族, 脸型, 头型等面貌特征在内的信息, 未来的芯片凭一滴血就能勾画出一个人的脸谱。这对于公安破案和司法鉴定具有重要价值。

在军事领域,生物芯片技术为开发生物战病原体检测系统和研制生物战保护剂提供了可能。这需要重点解决灵敏、迅速和便携等要求,美国已有一些公司在生物芯片的军事应用方面得到政府资助。

6. 环境监测和防治

在环境保护上,基因芯片可被用以快速、灵敏、高效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,同时也可大规模筛选保护基因,制备能够防治危害或治理污染源的基因工程产品。

将基因芯片用于水质检测,可一次性识别水中所有的微生物,法国某公司就设计了一种监测饮用水质量 DNA 芯片设备,可将鉴定和采取措施的时间从两天削减到四个小时。可见,应用生物芯片治理环境,是一个低成本、高效益的产业。目前已知受环境污染的人体基因有 200 多个,对这 200 多个基因进行全面监测,还将对人类健康及生态环境控制有重要意义。目前已经有人研制了包含 2 090 个基因的毒理芯片,用于毒物和遗传多态性的检测以及受检毒物的毒性作用机制的研究。

总之,通过开展环境接触流行病学调查;检测生物材料中毒物或代谢产物水平;利用基因表达芯片平台,检测外周血淋巴细胞或口腔粘膜细胞的环境反应基因的表达状况;筛选可以作为生物标记物的指标,采用多种环境预警系统对环境有害因素危害进行综合评估,建立综合的人群生物监测预警系统。

7. 农林牧渔

利用基因芯片技术,对有重要经济价值的农作物、畜禽类的基因组进行大规模高通量研究,筛选基因突变,研究基因表达差异,寻找高产、抗病虫、抗干旱、抗冷冻或高蛋白、低脂肪、生长发育快的相关优良基因,可以开发高附加值农林牧渔新产品。也可利用基因芯片技术筛选、开发高效低毒的生物农药。

在动物饲养管理和繁殖育种中,微电子芯片标志技术可以用以给动物作标记,它由芯片和芯片解读器两部分组成,芯片很小可以“植入”动物体内,可永久保留。目前该技术用于:(1)畜禽种群繁殖管理;(2)作为“畜禽身份证”,用于畜禽贸易、兽医防疫、畜禽保险等;(3)用于野生动物资源的调查研究和防盗窃等方面。

农业病原体与人类疾病相比种类更加繁多,传统的检测方法力不从心,而带有多种病原体信息的基因芯片就可以大显身手。这方面的优势就不重复了。

我们已经初步了解了生物芯片的神奇魅力,那么生物芯片究竟是怎么回事呢?本书将从生物芯片的概念和原理、发展历史、一般分类、技术路线、应用前景、科学意义、商业价值、国内外发展现状、存在的现实问题等方面给以具体介绍,并结合证券市场对涉足生物芯片的上市公司进行投资分析。

第一章

生命科学的“芯”

在 20 世纪的科学史上，有两件大事值得大写特写，第一是计算机的发明，它改变了我们的经济和文化；第二是生物芯片的发明，它将变更整个生命医学，极大地提高人类的健康水平。