

现代生物技术丛书

生物芯片技术

陈忠斌 主编

■ 生物芯片技术概况

■ 寡核苷酸芯片技术

■ DNA微阵列技术

■ 蛋白质芯片技术

■ 组织芯片和细胞芯片技术

■ 糖芯片技术

■ 微流路芯片技术

■ 基因生物传感器技术

■ 生物芯片信号检测技术

■ 生物芯片生物信息学

■ 生物芯片技术应用

■ DNA微阵列用于RNA表达谱分析试验方案



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

现代生物技术丛书

生物芯片技术

陈忠斌 主编



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

· 北 京 ·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

生物芯片技术/陈忠斌主编. —北京: 化学工业出版社, 2005. 4

(现代生物技术丛书)

ISBN 7-5025-6781-X

I. 生… II. 陈… III. 生物-芯片 IV. Q78

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 020923 号

现代生物技术丛书

生物芯片技术

陈忠斌 主编

责任编辑: 杨燕玲 孟 嘉

文字编辑: 周 侗

责任校对: 陈 静

封面设计: 关 飞

*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京永鑫印刷有限责任公司印刷

三河市东柳装订厂装订

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 33 彩插 1 字数 808 千字

2005 年 5 月第 1 版 2005 年 5 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-6781-X/Q · 142

定 价: 76.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

《现代生物技术丛书》编委会

编委会主任 焦瑞身

编委会副主任 朱宝泉 陆德如

编委会委员 (以姓氏汉语拼音为序)

郭礼和 中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所 研究员

贾士荣 中国农业科学研究院生物技术中心 研究员

姜卫红 中国科学院上海分院 研究员

焦瑞身 中国科学院上海生命科学研究院植物生理生态研究所 研究员

李友荣 华东理工大学 教授

陆德如 中国人民解放军第二军医大学 教授

伦世仪 江南大学 中国工程院院士 教授

俞俊棠 华东理工大学 教授

张树政 中国科学院微生物研究所 中国科学院院士 研究员

朱宝泉 上海医药工业研究院 研究员

本册主编与编写人员

主 编 陈忠斌

副主编 汤 华 仇华吉 高志贤

编写人员 陈忠斌 军事医学科学院放射医学研究所 博士 副研究员

Loyola University Chicago Medical Center 访问学者

汤 华 天津医科大学天津市生命科学中心实验室 博士 教授

仇华吉 中国农业科学院哈尔滨兽医研究所 博士 研究员

高志贤 军事医学科学院卫生装备研究所 博士 副研究员

王秀荣 中国农业科学院哈尔滨兽医研究所 博士 副研究员

章金刚 军事医学科学院野战输血研究所 博士 研究员

周华蕾 军事医学科学院输血医学研究所 硕士 医师

何 为 军事医学科学院放射医学研究所 博士 副研究员

刘全俊 东南大学 博士 副教授

温 恬 东南大学 博士 讲师

陆祖宏 东南大学 博士 教授

潘品良 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心 硕士 副研究员

姚 均 中国科学院生态环境研究中心 博士 副研究员

王艳华 北京照生有限公司 硕士 工程师

刘原君 天津医科大学天津市生命科学中心实验室

邹 扬 天津医科大学天津市生命科学中心实验室

唐晓燕 天津医科大学天津市生命科学中心实验室

申晓敏 天津医科大学天津市生命科学中心实验室

强兆燕 天津医科大学天津市生命科学中心实验室

出版者的话

现代生物技术（生物工程）建立在分子生物学、分子遗传学、生物化学、微生物学、细胞学以及工程技术、计算机技术等基础之上，是 21 世纪最重要的技术和产业领域之一，正迅速改变着传统的产业格局与人们生活的方方面面。

化学工业出版社一直致力于生物技术类图书的出版工作。早在上个世纪 80 年代末、90 年代初，就出版了由我国著名的微生物学家焦瑞身先生组织编写的国内第一套《生物工程丛书》。这是一套普及性科技图书，共有 8 个分册：《遗传学基础》、《生物化学基础》、《微生物学基础》、《生物工程概论》、《生物化学工程》、《细胞工程》、《酶工程》、《微生物工程》。《生物工程丛书》一经出版，就受到了读者的广泛好评，对促进 20 世纪 90 年代我国生物技术的发展起到了积极的推动作用。

进入 20 世纪 90 年代后期，生物科学研究更加活跃，新成果层出不穷，并与许多学科交叉融合，涌现了许多新学科、新技术。为此，化学工业出版社于 2000 年组建了现代生物技术与医药科技出版中心，专门从事生物技术、生物科学及医药科技类图书的出版工作，其宗旨在于：传播生命科学、服务生物产业、促进医药发展。出版中心成立伊始，即着手《生物工程丛书》的修订工作，组成了以焦瑞身先生为首的编委会，在广泛调研、充分论证的基础上，顺应生物技术的发展潮流，对丛书重新设题，推陈出新，更名为《现代生物技术丛书》。

第一批《现代生物技术丛书》共组织了 15 个分册，其中 12 个分册已于 2000~2003 年陆续出版：《基因工程》、《微生物工程》、《酶工程》、《植物细胞工程》、《动物细胞工程》、《蛋白质工程》、《组织工程》、《生物技术与疾病诊断——兼论人类基因治疗》、《环境生物工程》、《生物制药技术》、《生物工程下游技术》（第二版）、《农业生物工程》（第二版），所余三个分册《糖生物工程》、《生物传感器》与《生物信息学》计划于 2005 年出版。参与编撰《现代生物技术丛书》的专家有 180 多人，特别是焦瑞身先生尽管年事已高，仍欣然挂帅，多方联系和推荐作者，逐一审订各分册的提纲，并亲自主编凡 100 多万言的《微生物工程》。老一辈科学家鞠躬尽瘁的奉献精神与严谨务实的科学态度，深深地感染了新一代科研专家和出版者，激发了大家认真高效的工作热情，这是该丛书在较短时间内高质量出版的强大动力与工作基础。已出版的 12 个分册在首印后陆续重印，得到社会广泛好评，无疑是对众多编者辛勤笔耕的最好回馈！

鉴于现代生物技术日益丰富的内涵、较快的技术更新速度以及读者多样化的需求，化学工业出版社拟将《现代生物技术丛书》的出版之路不断延伸下去，分阶段地补充新技术、新内容，力争使丛书跟上生物技术本身的发展步伐，涵盖生物技术的方方面面。为此，近期将推出《现代生物技术丛书》第二批书目，或吸纳近年发展起来的新技术、交叉学科，或赋予

传统学科以新内涵，包括《生物芯片技术》、《生物化学工程》、《微生物基因组学》等。

作为出版者，我们衷心希望《现代生物技术丛书》能够更好地服务于读者，为我国生物技术乃至生物科学的快速发展作出应有的贡献，我们也将为此付出最大的努力。同时，欢迎广大读者就丛书的后续书目贡献良策，以及就书中存在的不足和问题随时与我们交换意见。
请联系：life@cip.com.cn。

化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心
2005 年 4 月

序

建立在分子生物学、分子遗传学、生物化学、微生物学、细胞学以及化工、计算技术等基础之上的现代生物技术（生物工程），是 20 世纪后半期国际上突飞猛进的技术领域之一，它为人类保健、农牧业、食品工业、环境保护以及精细化工等产业的发展提供了前所未有的动力。展望新世纪，可以预料生物技术的前景更为光辉灿烂。本丛书将就该领域的研究动态逐个进行详细介绍，这里我们仅概述其突出进展与读者分享。鉴于各领域发展迅速和编者水平有限，丛书定有遗漏和不足之处，敬请读者指正。

一、基因组和后基因组学

人类基因组计划（HGP）正式启动于 1990 年，这是一个跨世纪、跨国界的最伟大的生命科学工程，经美、英、法、德、日、中 6 国的合作和努力，已于 2001 年完成全部序列测定。这一成就可以与原子弹计划和登月计划相媲美。它将对生命科学和人类健康产生巨大影响。应用各种技术，上千个与疾病相关的基因已被定位，并有近百个疾病基因被克隆。毫无疑问，这将为新药研究设计和疫苗制备提供依据，且已有多个物质进入临床试验。

与此同时，小家鼠、果蝇、线虫、拟南芥、水稻、啤酒酵母，以及多种真菌、细菌的基因组研究相继开展，其中拟南芥基因组的全序列测定业已完成。由于微生物的基因组远小于多细胞真核生物，且细菌和酵母基因中不存在内含子，因而便于分析，迄今已在酵母基因组中发现了一些与人类疾病基因同源的基因，研究这些基因在酵母中的生理功能，将有助于了解相关疾病的发病机理。

今天，一个崭新的领域——生物信息学迅速发展，它将基因的结构、蛋白质功能以及物种的进化在基因信息的基础上统一起来。这一学科的发展，对基因组和后基因组学研究及对人类健康和农业发展将产生深远的影响。

二、基因工程（重组 DNA 技术）

体外 DNA 重组技术始于 1972 年，首先在大肠杆菌中获得成功，继而扩展到其他微生物，生产出了多种新型发酵产品。美国批准上市的基因工程产品有人类胰岛素、人类生长因子、白介素、干扰素、牛型生长激素疫苗等，并不断有新的品种进入临床应用。重组微生物的应用，也为高等生物作为表达外源基因的宿主提供了技术和经验，如哺乳动物细胞株、昆虫细胞株、转基因动物、转基因植物，都有可能作为生产需要糖基化的重组蛋白质的宿主。

我国基因工程研究起步较晚，自 1986 年“863”计划实施以来，生物技术药物的研究和产业化获得迅猛发展，至 1998 年已有 14 种基因工程药物、3 个基因工程疫苗和数十个重组诊断试剂投放市场。

三、转基因作物及其他农业生物工程

农业生物技术中最重要的是转基因作物（GMC）。近十年间 GMC 发展速度极快，1996～2001 年全球 GMC 的种植面积增长了 30 倍。2000 年达 4420 万公顷，比 1999 年增长 11%，2001 年又在 2000 年的基础上增长 19%，达 5260 万公顷。GMC 种植面积占相关作物全球种植面积的比例依次为：大豆 46%、棉花 20%、油菜 11%、玉米 7%。

我国 GMC 的种植面积在 13 个国家中居第四位。国产转基因 Bt 抗虫棉的育成和推广，开创了国内基因工程农业应用的成功范例，仅 2001 年种植面积达 60 万公顷。抗虫棉的杀虫性强，农药用量可减少 70%~80%，既降低了用工成本，又保护了环境。

继获得第一代 GMC（抗除草剂、抗虫、抗病等）之后，第二代转基因作物已呼之欲出，重点是进一步改良作物品质，提高其营养水平（如“金稻米”等），或以植物作为生物反应器生产医疗保健产品（如口服疫苗等）。同时，针对旱、涝、盐碱、低温等恶劣自然环境，培育各类抗逆作物。

此外重组根瘤菌、重组联合固氮菌、抗病杀虫重组微生物的开发和应用也取得了明显的成效。

四、克隆动物及转基因动物

动物体细胞克隆技术的发展为生产蛋白质类药物、器官移植、挽救珍稀濒危动物以及培育优良品种等奠定了基础。最近，Wilmut 等用山羊胚胎的核转入去核未受精的卵母细胞，产生了克隆动物——Dolly 羊，成为科学上的重大突破，并在多种动物中得到重复。

转基因动物的成功引导了一种新型制药工业，即利用转基因山羊、绵羊和乳牛的乳汁来生产治疗人类疾病的蛋白类药物。转基因动物发展的另一动向是克隆修饰的猪，为人体器官移植提供外源器官，以缓解临床上对人体器官的迫切需求。

体细胞克隆山羊在我国的上海市转基因研究中心及陕西的中国杨凌克隆动物基地都获得了成功。

五、细胞工程和组织工程

多年来我国植物组织培养和细胞工程研究在国际上是领先的。我国学者通过花药和花粉单细胞培养培育出烟草、水稻、小麦、大麦、油菜、甘蔗等作物的新品种、新品系，种植面积逾 100 万公顷。脱病毒快速繁殖的主要作物有香蕉、马铃薯、甘蔗、木薯、香草兰、草莓、柑橘、苹果、葡萄、花卉和观赏植物。紫草、三七等植物细胞已可在发酵罐中大量培养。我国的传统中药涉及 5000 种左右植物，细胞培养是中药资源开发的一个重要方面。

我国学者在动物细胞工程方面也作出了重要贡献。例如亲缘关系远近不同的鱼类可进行各种核质组合，在变种间、属间及科间都获得了具有独特性状的核质重组鱼。

动物发育工程中另一重大进展是干细胞株的建立，这已成为国际上研究的热点。干细胞是指未充分分化、但具有再生为各种组织器官和个体潜在功能的细胞。血液干细胞能够分化、生成整个血液系统，用造血干细胞移植来治疗白血病和一些遗传血液病，是医学界正在探索的课题。最近，以色列科学家首次从胚胎干细胞培养出人类心脏组织，它可以正常跳动，并且有新生心脏组织的电特性和机械特性。波兰科学家用脐血干细胞成功地培育出了脑细胞，有可能被用于帕金森病、脑震荡等疾病的治疗和脑部损伤的修复。美国科学家最近成功地将胚胎干细胞分化成人类骨髓中的造血先驱细胞，并进一步培养成红细胞、白细胞和血小板。这些结果预示着人类有可能获得取之不尽的血源。我国科学家已成功地将干细胞体外培养成胃和肠黏膜组织，这是继利用干细胞原位培养皮肤组织全能修复之后，人类再生组织器官方面的又一重大成果。

六、环境生物工程

我国是环境污染较严重的国家，环境生物工程在防治各种污染中将起重要作用。众所周

知，油轮海上倾油可引起大面积海域污染，国外虽采用“超级细菌”（含有多个降解烃类的质粒）进行海面浮油处理，但其效果尚有待改进。化学农药对土壤的污染虽可用具专一性降解能力的特种细菌处理，但作用也甚缓慢。相对而言，较为先进的方法是采用可被降解的生物农药。此外，河流、湖泊水域的污染防治、酸雨危害以及城市垃圾的处理等，也都是亟待解决的问题。

七、酶工程

酶工程是现代生物技术的重要组成部分，其特点是利用酶、含酶细胞器或细胞（微生物、植物、动物）作为生物催化剂来完成某些重要的化学反应。应用范围包括医药、食品、化学工业，诊断分析和生物传感器等。涉及的品种不少，诸如糖化酶、淀粉酶、洗涤用酶以及与 β -内酰胺抗生素生产有关的青霉素酰化酶、7-ACA 酰化酶等，其市场需求、生产规模和产值均很可观，并已产生巨大的经济效益。随着酶的大量应用，各种酶反应器和固定化技术应运而生，更进一步地推动了酶工程的发展。

当代酶工程发展的趋势之一是寻找耐极端条件的酶，如耐高温、耐酸碱、耐盐等。这些酶存在于嗜高温、嗜酸碱、嗜高盐的细菌中。近年来对这些细菌的研究进展迅速，这将为酶工业提供源源不断的新型酶类。

八、新型能源和清洁能源的开拓

随着化石能源逐年减少，再生能源的研制开发已备受国际关注。虽然我国石油和煤炭储量丰富，但从长远考虑，还需对这一课题予以重视。展望未来，新型能源，特别是清洁能源的开发很有必要。

氢气是无污染的清洁能源，燃烧后不产生二氧化碳、硫、氮氧化物等有害物质，国外的燃氢汽车已研制成功。产氢的微生物甚多，值得重视的是光合细菌，该菌可利用工业废水产氢，同时具有农用肥效的作用。

巴西和美国是燃料乙醇生产技术和商业应用比较成熟的国家。作物秸秆、废报纸等生物材料是生产再生能源的最廉价原料，所生产的燃料乙醇成本可低到每加仑 1.10 美元，虽然仍高于每加仑 0.80~0.90 美元的汽油批发价，但随着技术的改进，生产成本将会逐步降低。

九、新型生物传感器的研制

要研制新型生物传感器，需要新型的酶和生物材料，这些酶需能耐高温、酸、碱或低温。已发现的这类特殊生物材料有嗜盐细菌的紫膜，这是一种光敏材料，可转化光子为 ATP。另一个例子是磁细菌细胞中的微小磁石（ Fe_3O_4 ），对细胞起导航作用。当代正竞相研制 DNA 芯片，以色列学者已用其建成简单的计算机。

生物传感器应用范围广泛，包括临床检测、免疫反应、反应罐过程检测、环保毒物检测等，不胜枚举。

十、生化工程

生化工程包括发酵工艺、过程检测与控制、反应模型建立、反应器的设计和应用，以及产品提取纯化、包装在内的下游加工工艺等方面，这是生物技术产业化的最后重要过程。

本丛书以应用生物技术为主，包括必要的基础知识和前景展望。丛书包括 15 个分册，即《基因工程》、《蛋白质工程》、《酶工程》、《生物信息学》、《植物细胞工程》、《动物细胞工程》、《微生物工程》、《生物制药技术》、《生物传感器》、《环境生物工程》、《农业生物工程》

(第二版)、《糖生物工程》、《生物技术与疾病诊断——兼论人类基因治疗》、《组织工程》、《生物工程下游技术》(第二版)。

每册均由工作在第一线的专家撰写,概要阐述了国内外生物技术的进展和趋势。期望本丛书的出版能够对推动我国生物技术的研究开发及产业化作出微薄的贡献。

编者衷心寄语青年朋友,认识生物技术的光辉前景,祝愿你们以聪明才智为我国的生物技术作出创新贡献。

焦瑞军 曾士学

2002年1月

前 言

如何从海量的基因信息数据中发掘成千上万基因的功能,研究其在生命过程中所担负的角色,成为基因组时代特别是后基因组时代面临的重要课题。在这样的背景下,20世纪90年代初产生了一项新的以基因芯片为先导的生物技术即生物芯片技术。生物芯片技术是伴随着人类基因组计划而出现的一项高新生物技术。2001年6月公布了人类基因组测序工作草图;2002年初发表了较高精确度和经过详细注解的人类基因组研究结果;2004年10月发表了已填补基因组中许多 Gap 片段的更精确的人类全基因组序列,标志人类基因组计划的完成和新时代的开始(Nature, 2004, 431)。

生物芯片技术的出现引起了国际上广泛关注。美国商业界权威杂志 Fortune 在 1997 年 3 月刊中,以封面为题撰文对生物芯片技术重要性和对未来社会的影响进行了大胆预测。1998 年 Science 杂志把生物芯片技术列为年度十大科技突破之一。此外,国际权威杂志 Science 和 Nature 杂志已多次出版专集,系统介绍生物芯片技术取得的重大进展。

生物芯片的产生和发展已经历了十多年的历程。生物芯片技术出现之后,人们对其产业化进程所寄予的过高期望以及各种急功近利和过分炒作现象现已趋于理性化,生物芯片技术研究和应用以及产业化进程中存在的许多问题有待进一步解决(Science, 2004, 306)。不容否认,生物芯片技术在近几年已取得了重要进展。特别是,生物芯片技术在科学研究上的广泛应用,并逐步发展成为实验室中的常规分子生物学技术。同时,生物芯片技术具有广阔的应用空间和产业化前景。本书就是在这样的背景下组织编写的一本比较全面系统介绍生物芯片技术及其最新进展的专著。

本书内容广泛全面,理论性与实用性兼顾。所涉及内容包括:生物芯片技术概况(陈忠斌、王艳华);寡核苷酸芯片技术(王秀荣);DNA 微阵列技术(仇华吉);蛋白质芯片技术(章金刚、高志贤、周华蕾);组织芯片和细胞芯片技术(仇华吉);糖芯片技术(仇华吉、陈忠斌);微流路芯片技术(何为);基因生物传感器技术(高志贤);生物芯片信号检测技术(邹扬、刘全俊、唐晓燕、强兆燕、申晓敏、温恬、汤华、陆祖宏);生物芯片生物信息学(邹扬、潘品良、姚均、汤华);生物芯片技术应用(刘原君、汤华)。此外,在附录中列出了 DNA 微阵列用于 RNA 表达谱分析实验方案(唐晓燕、申晓敏、强兆燕、汤华)和生物芯片技术主要公司网站(王艳华、仇华吉、陈忠斌)。本书适合于从事生物芯片技术研究和开发的科研人员以及从事生物学、医学研究的广大科研人员。

近年来我国陆续出版的一些介绍生物芯片技术的优秀著作,与之相比,本书具有其自身的特色和新颖之处。

第一,本书是国内第一本以技术为主线,重点介绍生物芯片技术及其最新进展的著作。本书内容新,力求展示生物芯片技术研究的最新发展,特别是近两年来的生物芯片技术研究所取得的进展,从所引用文献截止到 2004 年 10 月便可见一斑。

第二,本书内容全面。涉及的生物芯片技术中,有发展相当成熟和已投入应用的基因芯片(寡核苷酸芯片和 cDNA 芯片)和蛋白质芯片也有出现较晚或新出现的其他类型芯片,如组织芯片和细胞芯片技术、微流路芯片、生物传感芯片等技术。这样全面而系统的介绍,

使读者能够系统了解生物芯片技术发现现状和研究进展。

第三，本书在国内首次系统介绍了组织芯片、细胞芯片技术和糖芯片技术及其研究进展。这在国际同类专著中也不多见。糖生物学是生物学研究的一个重要分支，糖组学（glycomics）已成为糖生物学的重要研究内容。糖芯片技术作为糖组学研究的重要研究工具对糖生物学研究将产生重大影响。组织芯片和细胞芯片技术以及糖芯片技术刚出现不久，国内外所有同类专著中很少对这些新出现的生物芯片技术进行介绍。同时，本书对生物芯片技术研究和应用中重要而目前又较薄弱的技术和环节，如生物芯片信号检测技术和生物芯片的生物信息学等进行了详细介绍。

第四，考虑到生物芯片技术是一种操作性强的生物技术，本书对技术性强的章节如基因芯片和组织芯片等，在介绍技术发展现状和研究进展的同时，也对相关的实验操作进行了详细介绍，对从事生物芯片技术应用的科研人员和研究生等具有重要参考价值。

本书编写工作主要由国内从事生物芯片相关研究的科研人员完成。由于生物芯片技术领域新、内容广、进展快并且涉及多学科理论和技术的融合，同时，参与编写的人员主要是年轻或刚博士毕业的科研人员，在生物学基础理论和科研经验上尚存在诸多不足与缺陷；加上仅用7个多月时间完成本书全部编写和校对工作，时间仓促。可以肯定，本书内容和一些学术观点还存在值得商榷之处，甚至可能存在不完美之处。恳请广大专家学者和科研同仁对本书提出宝贵批评和建议，以便再版时加以改进和充实。

当我接受该书主编时，正好到美国做访问学者。本书各位编撰者为了高质量完成各章编写任务，克服时空上的限制，通过 Email 和电话进行联系和协调，进行了大量艰苦细致的工作。我的夫人王艳华女士，作为本书编写过程中的总协调人，保持与各位编撰人员的协调联系，并协助完成本书统稿和打印工作。化学工业出版社的编辑为本书总体规划与顶层设计做了大量细致工作，在此一并致以最诚挚的感谢。同时，因篇幅有限，对其学术观点和资料来源被本书引用而又未被注明的所有作者表示歉意并致以衷心感谢。

最后还要感谢我三岁多的爱女陈泽琨，因我在国外和写作本书夺去了许多对其应有关爱。

陈忠斌

2004 年 10 月 30 日

美国芝加哥 Loyola 大学医学中心

目 录

第一章 生物芯片技术概况 陈忠斌 王艳华	1
第一节 生物芯片技术产生的背景	1
第二节 生物芯片概念与分类	2
一、概念	2
二、分类	3
第三节 生物芯片技术应用	7
一、生物芯片与疾病诊断	8
二、生物芯片与基因突变检测	8
三、生物芯片与药物筛选	9
四、生物芯片与毒理学研究	10
五、生物芯片与药物基因组学研究	11
第四节 生物芯片研究现状	11
一、国外研究现状	11
二、生物芯片国内研究现状	18
第五节 生物芯片技术产业化前景	21
第六节 生物芯片技术研究和产业化存在的问题	23
参考文献	24
 第二章 寡核苷酸芯片技术 王秀荣	26
第一节 引言	26
第二节 制备原理	27
一、原位合成技术	27
二、合成后微点样技术	28
第三节 制备技术	29
一、寡核苷酸芯片原位合成技术	29
二、合成后微点样制备寡核苷酸芯片	31
第四节 制备质量控制	40
一、样品的处理	40
二、寡核苷酸分子的设计与固定	40
三、生物识别的控制	41
四、检测方式的选取	43
五、数据的获得与分析	43
六、环境控制	43
第五节 检测样品制备简介	43
一、待检 DNA 制备	44

二、样品标记	44
第六节 应用	45
一、DNA 测序、基因突变及多态性扫描	45
二、基因差异表达分析和基因鉴定	47
三、肿瘤的发生机理、肿瘤分型和诊断	48
四、疾病诊断	50
五、药物筛选和指导合理用药	50
六、环境保护和监测	50
第七节 实验操作程序	50
一、寡核苷酸芯片制备流程	50
二、人总 mRNA 荧光探针的制备	51
三、制备寡核苷酸微阵列用于突变检测	52
参考文献	53
第三章 DNA 微阵列技术 仇华吉	55
第一节 简介	55
第二节 cDNA 微阵列探针制备	56
一、构建 cDNA 文库一般方法	56
二、构建全长 cDNA 文库	59
三、从微量样品中构建 cDNA 文库	60
四、提高 cDNA 文库构建效率的方法	61
五、差减文库	61
第三节 cDNA 微阵列制备技术	64
一、合成后交联法	64
二、微点样技术	65
三、点样后处理	67
四、芯片杂交与检测	68
第四节 cDNA 微阵列技术应用	70
一、在植物研究中的应用	70
二、在酵母研究中的应用	72
三、在比较基因组研究中的应用	74
四、在肿瘤研究中的应用	74
五、在疾病研究中的应用	76
六、在细菌学研究中的应用	77
七、在病毒学研究中的应用	79
第五节 cDNA 微阵列实验操作程序	80
一、cDNA 微阵列一般制备程序	81
二、酵母 DNA 微阵列实验方案	83
三、人 DNA 阵列实验方案	92
四、其他	100

五、构建差减 cDNA 文库实验方案	105
参考文献	109
第四章 蛋白质芯片技术 章金刚 高志贤 周华蕾	112
第一节 引言	112
第二节 蛋白质分析技术与进展	113
一、二维凝胶电泳与质谱联合应用技术	114
二、蛋白质芯片技术	115
三、SELDI 技术	115
第三节 蛋白质芯片发展简史与意义	116
第四节 蛋白质芯片制备及分析过程	118
一、载体的选择及抗体或抗原的固化	118
二、载体与化学表面处理	119
三、捕获分子	120
四、微阵列设计与制备	122
五、抗原或抗体的标记	123
六、蛋白质芯片检测方法	124
第五节 蛋白质芯片的分类	124
一、根据应用目的分类	125
二、根据检测试剂分类	125
三、根据密度分类	125
四、根据样本分类	125
第六节 蛋白质芯片的应用	126
一、应用于蛋白差异表达分析	127
二、蛋白质间相互作用研究	129
三、蛋白质修饰研究	130
四、蛋白质-DNA 相互作用研究	130
五、小分子-蛋白质间相互作用研究	131
六、抗体检测	133
七、碳水化合物检测	133
八、疾病诊断	133
九、细胞型分类	134
十、在毒理学研究中的应用	135
十一、在食品分析和卫生检验中的应用	135
第七节 蛋白质芯片技术展望	135
参考文献	137
第五章 组织芯片和细胞芯片技术 仇华吉	142
第一节 组织芯片的概念	142
第二节 组织芯片技术发展简史	143

第三节 组织芯片制备方法	145
一、组织芯片制备程序	145
二、打孔仪不同孔径的优点和缺点	148
三、TMA 和组织不均一性	149
四、TMA 与癌症细胞系	151
五、自动化	151
第四节 组织芯片技术的特点	152
一、TMA 使人们对肿瘤研究从个体水平跨越到整体水平	152
二、组织芯片使人们对疾病的认识从细胞水平发展到基因水平	152
三、TMA 技术大大节约病理资源	152
四、TMA 的可靠性	153
五、TMA 与 cDNA 芯片技术相结合	153
六、基因组学和生物数学方法应用于 TMA 技术	154
第五节 组织芯片技术的应用	154
一、在药物发现中的应用	154
二、在肿瘤标志物筛选中的应用	155
三、在靶标确认和分子流行病学中的应用	158
四、在临床研究中的应用	161
五、在检测质量控制中的应用	161
第六节 细胞芯片技术简介	162
第七节 组织芯片实验操作程序	164
一、Kononen 等 (1998) 介绍的实验方法	164
二、但汉雷等 (2003) 介绍的一种制作组织芯片的新方法	165
第八节 细胞芯片实验操作程序	166
一、明胶-DNA 法	166
二、检测方法	171
三、建议与信息	172
四、脂质-DNA 法	174
参考文献	175
 第六章 糖芯片技术 仇华吉 陈忠斌	 178
第一节 概述	178
一、糖的特点和重要性	178
二、糖芯片发展概况	179
第二节 糖芯片分类	181
第三节 糖芯片制作方法	182
一、用于制备糖芯片的糖来源	182
二、糖芯片制作方法	184
第四节 糖芯片的应用	188
一、研究糖-蛋白质相互作用	189

二、研究糖蛋白与其他蛋白的相互作用·····	189
三、研究糖结合分子·····	190
四、鉴定受体的糖结合位点·····	190
五、鉴定微生物和宿主细胞交叉反应性分子标志·····	191
六、鉴定肿瘤抑制剂·····	191
第五节 糖芯片有关实验方案·····	191
一、糖合成·····	191
二、玻片功能化处理·····	191
三、糖微阵列制备·····	192
四、蛋白质-糖相互作用的检测·····	192
五、SPR 光谱法分析·····	192
参考文献·····	192

第七章 微流路芯片技术 何为 ·····	194
第一节 基本概念·····	194
第二节 历史沿革·····	195
第三节 微型化设计理论·····	196
一、早期理论·····	196
二、有关微流路的理论研究·····	196
三、微流路系统的计算机模拟设计·····	197
第四节 微流路芯片制作技术·····	198
一、微流路芯片的基质材料·····	198
二、微流路芯片微加工技术·····	199
三、封接技术·····	201
四、表面修饰·····	202
五、微流路芯片的设计和要求·····	203
六、界面和接口·····	205
七、微阀和流动控制·····	206
八、微泵·····	206
第五节 微流路芯片的分析操作·····	207
一、样品制备·····	207
二、进样·····	208
三、流体和粒子的操纵·····	208
四、反应器和混合器·····	209
五、分离模式·····	211
六、检测技术·····	213
第六节 应用·····	216
一、细胞分析·····	216
二、临床诊断·····	217
三、药物分析·····	218