

目前硅芯片的尺寸将达到理论极限,如再缩小,则会出现类似电话串线的现象,一个元件的电荷会漏到另一个元件中去。因此为了进一步改善现有的硅芯片,就必须寻找新的材料和方法。已知一些生物分子有可能用作电子器件(表1),例如从嗜盐菌中分离出

表1 可适用于计算机的生物分子

计算机功能	生物分子
存储器件	细菌视紫红质;细胞色素 C, C ₃ ; 蓝蛋白 (Blue protien); 铁蛋白; 胶原蛋白。
门电路和开关器件	光合作用系统;细菌视紫红质; ATP 酶;乙酰胆碱受体。
输入/输出器件	光敏蛋白;酶;受体;金属蛋白。
接线	多烯抗菌素;导电生物高聚物

的细菌视紫红质,在光照下,其作用如同质子泵,具有顺-反开关功能,可预期其实际应用将是用作存储器和开关器件;另外,含有铁原子的细胞色素 C 和 C₃ 可用作存储器件。因而由生物分子来构成与硅芯片相对应的生物芯片 (biochip) 是完全有可能的。

生物芯片技术属于生物电子学领域,它将生物工程学和电子学巧妙地结合了起来,是当前世界瞩目的尖端科研项目。世界各地有许多科研人员正在努力从事这项研究。

研制生物芯片的基础研究。 当将细胞色素 C₃ 铺展成薄膜时,其导电率明显上升。细胞色素 C 在溶液中对电极不起反应,但当使用化学改性电极时,就起反应。将细胞色素 C 固定在由琼脂糖-聚丙烯酰胺组成的混合凝胶中,当凝胶变成半固态后,再将它插入涂有氧化钨的透明电极中。在该器件的外侧通 1.5 伏电压,可将细胞色素 C 还原;撤去电压,它又回到氧化态。细胞色素 C 的氧化态和还原态之间的导电率相差 1000 倍。随着电压的交替变化,细胞色素 C 的光吸收与电压峰值成正比。在 550 毫微米光吸收的显著增加,可证实细胞色素 C 的还原态。细胞色素 C 在琼脂糖-聚丙烯酰胺的混合凝胶中的固定作用可蓄电和放电,因而就有可能由细胞色素 C 构成半固态的生物电容器。虽然目前尚未弄清上述现象的机理,但当外加 1.5 伏电压时,可计算出电流,从而估算出约 5—30% 被固定在凝胶中的细胞色素 C 被还原。如设法将被固定的细胞色素 C 薄膜作的更薄,则会加强其氧化还原反

应,亦即可提高这种生物电容器的效率。

目前也已开始进行采用细菌视紫红质研制电子器件的工作。例如用兰米尔·布洛杰特法 (Langmuir-Blodgett method) 来形成仅有分子厚度的细菌视紫红质薄膜,用光照射,则在薄层之间产生电动势。具体步骤是,首先将细菌视紫红质掺入到由磷脂胆碱构成的脂质体内;利用银镜反应在 ISFET (离子敏感场效应晶体管) 的栅极上形成一层薄银膜,以减少对光的反应;然后将多孔乙酰纤维素膜加到其顶部;再将含有细菌视紫红质的脂质体吸附到 ISFET 上。实验证明,若将可见光照射到含有细菌视紫红质的 ISFET 上,当 ISFET 的栅极表面的氢离子浓度达到较高水平时,则其栅极电压将随光照而上升。栅极的初始电压较小,但输出电压值由于薄膜的再构成而迅速上升,立即达到稳定输出,并一直保持到照射停止,此时因氢离子可能扩散,输出会突然下降。

对生物芯片的基本要求之一是具有开关功能,即要求它是能以可控和可读的形式使其结构 (如电子键的形状) 反复按两种状态变化的生物分子。当这种生物分子被迫重新布置其电子键时,需吸收部分能量。因而在研制生物芯片时,能源就成为一个重要问题。利用酶或蛋白质制造生物芯片时,需将其放在水溶液中,还需 ATP 作为能源,因而 ATP 就成为构成生物芯片时的重要因素。已知 ATP 是由细胞膜上的 H⁺-ATP 酶产生的,需要约 200 毫伏电压来产生 H⁺,然后才能产生 ATP。因而在与生物膜相同的环境中,通瞬时电压,应该能用人工方法制造出 ATP,这就是目前正在进行的 ATP 发生器的研究工作。把 H⁺-ATP 酶的 F₀ 和 F₁ 进行粘附处理,再将脂膜连接到微电极上,然后通瞬时电压,来制造 ATP。

研制电性能良好的生物电子器件的设想 上述各项实验还只是研制生物芯片的初步尝试,要克服生物芯片研制道路上的种种困难,制造出能应用于实际的生物芯片,还需多年时间。日本比较重视生物芯片的研制工作,值得注意。利用蛋白质或其它生物材料的自组装和自辨认的优异的功能来构成电子器件,是一种生产极其重要的、完全新颖的电子器件的设想。然而天然蛋白质分子还不能完全满足制造生物芯片时对其电性能和稳定性的要求,因此已有人提出利用蛋白质工程,来设计并制造具有良好电性能的并具有各种电

(下转第 40 页)

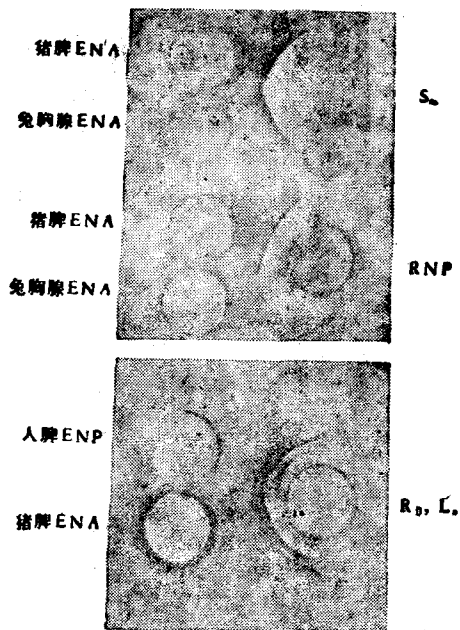


图6 猪脾ENA制品与兔胸腺、人脾ENA参比电泳
电泳条件与图5相同,考马斯亮蓝染色。

Sm 和 Ro(SS-B) 不受影响,这与以往报道一致。

以上结果表明,猪脾 ENA 完全可以代替兔、小牛胸腺和人脾 ENA 进行临床抗 Sm、RNP、La(SS-B) 和 Ro(SS-A) 等自身抗体的测定。特别是猪脾来源广泛,价格低廉,易于实现 ENA 的商品生产。

北京协和医院内科免疫室、北京医科大学第一附属医院皮肤科实验室、解放军总医院风湿病研究室等单位曾对该 ENA 制品做了鉴定并提供抗 La(SS-B)、Ro(SS-A) 阳性血清,特此致谢。

本研究得到河北省科学技术委员会资助。

参 考 文 献

- [1] MacGillivray, A. J. et al.: *The Cell Nucleus*, 6, 263, 1978.
- [2] Bradford, M.: *Anal. Biochem.*, 72, 248, 1976.
- [3] Blobel, G. et al.: *J. Mol. Biol.*, 28, 539, 1967.
- [4] Laemmli, U. K.: *Nature (London)*, 227, 680, 1970.
- [5] 静天玉等:《生物化学与生物物理进展》, 4, 75, 1985.
- [6] Busch, H. et al.: *Methods in Cell Biology*, 16, 1, 1977.

[本文于 1986 年 3 月 10 日收到]

(上接第 71 页)

子器件功能的新蛋白质分子,作为制造生物芯片的材料。这一设想如能实现,将会制造出具有划时代意义的生物芯片,就可将硅芯片尺寸缩小到一个分子大小,还可能开发现有硅芯片所没有的新功能。这不仅对像人脑那样能进行分析和学习的生物计算机(bioco-

mputer) 的研制,而且对人造细胞膜和人造器官的研究也将开辟新的途径。

[*Science & Technology in Japan*, Vol. 5, No. 17, 22-24, No. 19, 32-40, 1986.

[生物物理所 李 晔 编译]