

# 用于 DNA 计算的微流控制系统研究进展

石晓龙<sup>1</sup>, 许智榜<sup>2</sup>, 殷志祥<sup>1,3</sup>

(1. 华中科技大学控制科学与工程系, 武汉 430074; 2. 华东交通大学电气与电子工程学院, 南昌 330013;  
3. 安徽理工大学数理系, 淮南 232001)

**摘要:**分析了应用于生物工程目的微机电系统——微流控制系统在 DNA 计算机研究中的相关进展。从对 DNA 及蛋白质分子的操控及检测两个方面介绍了微流控制系统的研究进展, 论述了微流控制系统向复杂化、空间结构三维化的发展方向。分析了国内外对显微结构下目标三维检测的最新研究进展, 针对 DNA 计算中的输入输出问题给出了微流控制解决方案。

**关键词:** DNA 计算机; 微机电系统; 计算机视觉; 三维检测

## Application of Micro-flow System in DNA Computing

SHI Xiaolong<sup>1</sup>, XU Zhibang<sup>2</sup>, YIN Zhixiang<sup>1,3</sup>

(1. Department of Control Science & Engineering, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430074;  
2. Department of Electrical and Electronic Engineering, East China Jiaotong University, Nanchang 330013;  
3. Department of Mathematics and Physics, Anhui University of Science and Technology, Huainan 232001)

**【Abstract】** This article introduces the theory, traits and developments of DNA computer, puts forward the importance of micro-flow system in the developments of DNA computer. By discussing investigations of micro-flow system in manipulation and detection of DNA and protein molecular, it proposes that the structure of micro-flow system is tend to be complication and 3- Dimension. The latest evolves of 3D detection under microscope and the disadvantages of these methods are given.

**【Key words】** DNA computer; Micro electro mechanical systems(MEMS); Computer vision; 3D detection

DNA 计算是一种以 DNA 与相关的生物酶等为载体的、通过生化反应实现的一种新型的分子生物计算方法。随着 DNA 分子计算研究的发展, 特别是对基于 DNA 计算研究的分子计算机研究的关注, 以应用于生物工程的微操作系统为基础, 研究能够在微观尺度下自动进行 DNA 计算的生物反应芯片系统是分子计算机研究的技术关键。其主要研究内容包括对 DNA 分子的操控以及对 DNA 分子的检测两大部分, 这两个部分在 DNA 计算的应用研究中就可以映射为如何操纵分子按照预定的计算目的进行生化反应以及分子计算的结果如何读出这 2 个问题。

### 1 基于微流控制系统的 DNA 分子操控研究

对 DNA 分子的操控包括对 DNA 分子的固定、分离、杂交、切割以及 PCR 扩增等, 这些过程在 DNA 分子计算中均有重要应用<sup>[1]</sup>。

Washizu M 于 1992 年在 IEEE 微机电系统会议上就提出了将微机电系统应用于生物工程目的, 通过双电极间的静电场作用在芯片中实现: (1)对细胞的吸附、分离以及混合; (2)拉伸 DNA 分子并将其固定在基片上; (3)操作蛋白质分子; (4)改变细胞膜结构。在对 DNA 及蛋白质等生物分子进行微操作时, 为了抵抗布朗运动对分子运动的影响, 必须采用超过 10kV/cm 的强静电场才能实现分子的微观运动的操作。该研究首先在微机电系统中实现了对生物分子的操作, 其研究成果为进一步实现生物反应芯片(芯片实验室)提供了技术基础。

1995 年, Trimmer W 等将微操作系统应用于对动植物组织的基因注射; 1997 年, Morishima K 等提出了一种可以进

行 DNA 分子运输的微流系统, 并研究了不同结构 DNA 分子在静电场力作用下的移动性能, 提出环形结构的 DNA 分子具有较好的移动性能, 并提出以此作为研究自动化的 DNA 序列生化反应系统的基础。

1998 年, Matin U 等在 Science 上撰文提出了进行 DNA 扩增的 PCR 芯片<sup>[2]</sup>, 该芯片采用流动式的设计, 待扩增的 DNA 序列样品及试剂从芯片的入口端不断注入, 输出的产物即为经过扩增后的 DNA 序列。主要由 3 个温度稳定控制的恒温带组成, 温度分别控制在 95、60、77。样品是通过刻蚀在玻璃上的通道循环加热的。通道的设计保证样品在 3 个不同的温区通过达到高温变性、低温退火和中温延伸的目的。而时间的控制则是由通道在同一个温区内的长度决定的。这种扩增芯片的特点是 PCR 反应时间即速度取决于样品泵入的速度, 而在每一个温度带中停留的时间则取决于设计的路径。

2000 年, 日本东京大学 Kurosawa O 等应用微机电系统采用物理手段进行了 DNA 分子的拉伸、移动及切割的研究。

2001 年, 美国辛辛提州立大学微流系统及生物芯片实验室 Ahn C H 撰文总结了该实验室历年来致力于微流系统及生物芯片研究的工作<sup>[3]</sup>, 详细介绍了各种微流器件的设计、制造、微流系统的构成, 并给出了一种通用的 DNA/蛋白质检

**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(60373089, 30570431); 安徽省优秀青年基金资助项目(06042088)

**作者简介:**石晓龙(1975-), 男, 博士后, 主研方向: DNA 计算, 微流控制系统, 生物信息学; 许智榜, 硕士、讲师; 殷志祥, 博士、教授

**收稿日期:**2006-02-26 **E-mail:** shixiaolong@hust.edu.cn

测生物芯片(图 1),该微流系统以玻璃基板为主板,由多种可替换的功能单元组成,可以实现多种生化检测目的。

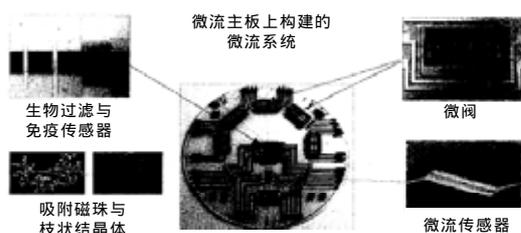


图 1 通用的生化检测芯片

这是一种为实现不同生化反应设计的通用型微流芯片系统,其通过可替换器件实现在一个芯片主板上进行多种不同生化反应的通用化设计思想为分子计算机的通用化设计提供一条可行的途径。

2001 年,摩托罗拉实验室 Liu R H 等提出了一种并行的 DNA 检测芯片,通过将可替换的塑料基片上开放式管道内的 DNA 样本与固定在玻璃基础片上的相应 DNA 探针阵列进行杂交,通过显微镜观察荧光标记的杂交试验结果,这种方法实现了对 DNA 检测反应的并行进行,大大提高了杂交反应的效率,同时减少了试剂与样本的消耗<sup>[4]</sup>。

当前基于芯片的 DNA 分析系统主要应用在 DNA 的 PCR 扩增以及 DNA 检测等方面。

## 2 对生物芯片检测方法的研究

DNA 分子的检测可以通过凝胶电泳、原位杂交等方法进行,其检测结果可以通过同位素标记放射性探测或荧光标记光学显微检测。对生物芯片反应结果检测手段的研究与生物芯片微流控制系统的研究几乎在同步进行,1995 年,美国 Lawrence Livermore 国家实验室 Northrup M 等明确提出了将微机电系统(MEMS)应用于 DNA 分析中,并构造出了一种基于芯片的 DNA 分析系统。随后美国密歇根大学 Webster J R 等于 1996 年在芯片上实现了对单毛细管凝胶电泳结果的检测,从而为生物芯片的试验结果提供了一种一体化的检测手段。该检测方法是基于放射性同位素原子标记进行的,通过检测 DNA 分子上标记的 P33 同位素的放射性,实现对电泳结果的检测。

1998 年,日本名古屋大学 Ikuta K 等将光电检测手段集成在微流生化反应芯片上,以光电检测信号作为反馈控制手段,进行萤火虫发光蛋白质的合成<sup>[5]</sup>,其系统的结构如图 2。

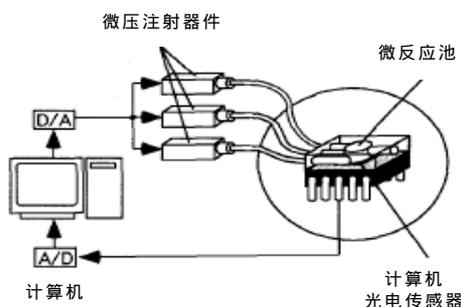


图 2 进行蛋白质合成的微流控制系统

系统通过计算机输出信号的 D/A 转换驱动微注射器,微注射器实现反应试剂的输入以及反应废液的排除,控制微反应器进行蛋白质合成。光电检测元件被集成在微反应器之下,合成蛋白中产生的光信号经芯片集成的光电检测元件转化为

电信号通过芯片引脚输出,输出信号经过 A/D 转换后输入到计算机,成为蛋白合成结果的检测手段。

2000 年,Webster J R 等对他们提出的放射性同位素标记的方法进行了改进,将荧光检测及单毛细管电泳结合起来集成在微流芯片上,实现了基于生物芯片的 DNA 分子电泳结果的荧光检测手段<sup>[6]</sup>。

## 3 三维立体结构的生物芯片

2001 年,Ikuta K 等制作出了世界上第 1 个完全由芯片集成的蛋白质合成系统,该芯片可以脱离细胞体独立依据 DNA 遗传信息实现蛋白质合成<sup>[7]</sup>。在文中,Ikuta K 等提出了三维结构生物芯片的概念,其芯片结构如图 3。

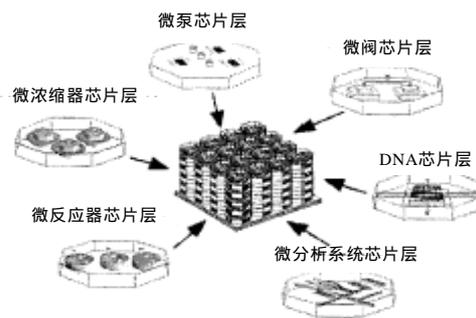


图 3 三维结构的生物芯片

该生物芯片类似于大规模集成电路的模块化部件,由多层不同的功能模块共同构成一个三维立体的芯片体系,如微泵、微阀、单向微管道、微分离器、微反应池(混合)、DNA 及各种试剂、最底层的光电检测元件都被完全集成到一块生物芯片上,共同完成蛋白质的细胞外合成。

## 4 存在的问题和发展展望

当前基于微流控制系统的 DNA 计算研究仍处于探索阶段,尽管在上述研究中对 DNA、蛋白质等活性生物分子的操作和检测技术取得了许多进展,但是仍然存在有许多的不足。由于微观结构下流体的运动及动力学特性与宏观结构下一般流体的特性有很大的差异,布朗运动、分子间的范德华力对微流体中的目标物体运动的影响大大增强。因此对微流控制系统及微操作系统的研究包含了对微流体位移、微流动力学特性、传感技术、控制技术等多方面的问题,这些问题的解决对于基于微流控制系统的 DNA 计算研究中解的生成与检测问题具有重要意义,基于微流控制系统的 DNA 计算研究将为最终实现 DNA 分子计算机提供基础。

### 参考文献

- 1 许进. DNA 计算机:原理、进展及难点(I)、(II)[J]. 计算机学报, 2002, 25(10).
- 2 Martin U, De Mello K A J, Manz A. Chemical Amplification: Continuous-flow PCR on a Chip[J]. Science, 1998, 280(5366): 1046-1048.
- 3 Ahn C H. Portable Biochemical Detection Systems Using Microfluidic and BioMEMS Devices[C]//Proc. of International Microprocesses and Nanotechnology Conference, 2001-11-02: 16-17.
- 4 Liu R H, Chen H, Luehrsen K R, et al. Highly Parallel Integrated Microfluidic Biochannel Arrays[C]//Proc. of the 14<sup>th</sup> IEEE International Conference on Micro Electro Mechanical Systems, 2001-01-25: 439-442.

(下转第 261 页)