

# 生物晶片與農業應用

生物晶片研究在國際上仍屬於初期發展階段，但已有許多重大成果，如基因晶片、蛋白質晶片、微流體晶片及微處理型晶片或程序型晶片。科學家們預估在西元 2005 年後生物晶片將廣泛地應用在不同的領域，如人類的遺傳性疾病、傳染性疾病的醫療檢驗、新藥的開發及藥效評估、環保水質及毒性氣體量測以及與民生息息相關的農業上，如動植物的疫病檢測、育種計畫及品種改良等，人類的生活品質也將大幅改善。本文介紹生物晶片，並以乳牛育種應用作為生物晶片在農業應用的實例。

吳佩樺、滕涵菁

## 一、生物晶片的源起

生物晶片的概念起源於二十世紀 80 年代後期，歐美許多研究單位體認到結合微電子、微機械、生命科學和生物訊息等綜合產物 - 生物晶片，其發展和應用必將會為二十一世紀帶來一場生物技術革命。總體來說，生物晶片研究在國際上仍屬於初期發展階段，但已有許多重大成果，如基因晶片 (gene chip, DNA chip or microarray)、蛋白質晶片 (protein chip)、微流體晶片 (microfluidics) 及微處理型晶片或程序型晶片 (lab-on-a-chip)。科學家們預估在西元 2005 年後生物晶片將廣泛地應用在不同

---

吳佩樺先生現任晶宇生物科技實業股份有限公司研發工程師。

滕涵菁先生為德國柏林工業大學食品科學與生物技術工程博士，現任晶宇生物科技實業股份有限公司研發處長。

的領域，如人類的遺傳性疾病、傳染性疾病的醫療檢驗、新藥的開發及藥效評估、環保水質及毒性氣體量測以及與民生息息相關的農業上，如動植物的疫病檢測、育種計畫及品種改良等，人類的生活品質也將大幅改善。

## 二、生物晶片的定義

廣義地說，生物晶片是指運用分子生物學、分析化學、生化反應等原理進行設計，在玻璃、矽片及塑膠等材質上，結合精密微機電製造技術與生物醫學技術製成應用於生物化學分析的產品，其作用對象可以為基因、蛋白質或細胞組織等。生物晶片技術的主要特點是其分析結果的可信度及精確度高、分析速度快，所使用的樣品及試劑少，可獲得整體性 (平行化) 的實驗數據。

所產製之微小化、快速、平行處理之生物及醫療用檢測元件，為在微小面積上同步快速進行大量生化感測或反應的晶片。

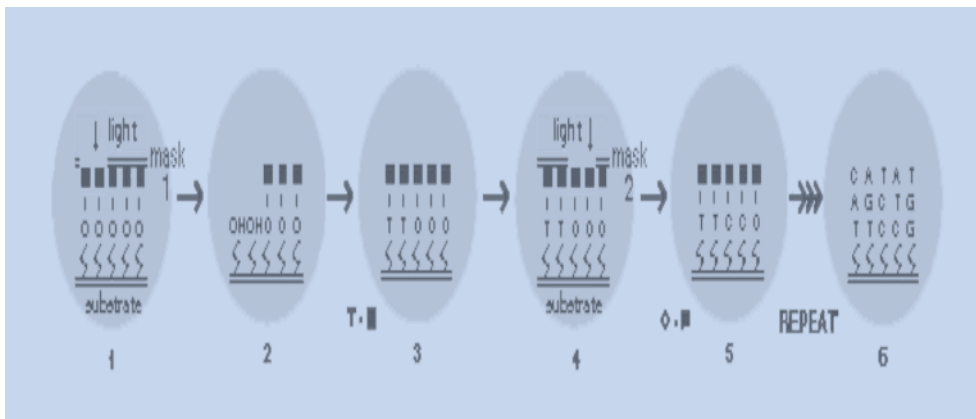


圖 1.  
In-situ光罩法合成核酸探針。(資料來源：[www.affymetrix.com/technology/tech-probe-content.html](http://www.affymetrix.com/technology/tech-probe-content.html))

### 三、生物晶片的分類

生物晶片依功能可分為二種：感測型晶片與微處理型晶片。在感測型晶片上種植不同的探針，可以是基因片段、短鏈核酸形成基因晶片，若種植蛋白質則形成蛋白質晶片。近年來已有其他類型之生物感測型晶片之開發，例如酵素晶片可以取代試管來進行生物化學反應。

微處理型晶片是將檢體前處理程序或分析程序在一微小化的空間進行，視晶片用途已有檢體前處理晶片、毛細管電泳分析 (CE) 晶片以及多功能處理晶片等。

### 四、生物晶片的應用領域

生物晶片開發可以部份取代目前現有的生物化學反應分析及分子生物分析法，基本上，應用領域非常廣泛，常見於報導的是應用於生命科學研究與新藥開發，例如基因表現分析預測疾病、基因多型性分析、基因突變與癌症相關性分析。其次為醫療診斷，在臨床檢驗上如健診及疾病檢測、感染病原檢測、血液篩檢等。在農業生物科技方面亦有多項潛在用途，例如經濟動物與作物之品種鑑定、病原菌檢測等。另外，監測環境 (例如水質、土壤等) 中微生物生態的變化以及其他應用，包括生物戰劑之國防軍事方面、法醫鑑定以及親子關係等。

### 五、微陣列型晶片

微陣列型晶片 (microarray biochip) 為當前研發與應用較廣的生物晶片。利用生物探針能與特定對象進行高專一性 / 選擇性之反應，一旦反應發生後，有很簡易、快速的方法可以偵測到發生之反應而達到檢測之目的。微陣列生物晶片製程一般可分為兩大類。

- (1) In-situ 以光罩法 (光蝕刻法) 為主：仿半導體製程，生物探針直接在晶片上合成 (如圖 1)。
- (2) Ex-situ 以點片法 (spotting) 為主：生物探針合成後再由點片裝置點到晶片上 (如圖 2)。點片的方式又可分為針點式 (pin)、噴墨式 (inject printing) 與壓電式 (piezoelectric-printing)。

微陣列型晶片的訊號來自核酸標的物所攜帶的螢光顯色基團或顯色基團 (如圖 3)，利用螢光基團是目前普遍使用方式，靈敏度高，並可作定量分析，但其螢光物質材料費高，且需要昂貴的雷射掃描儀 (laser scanner) 讀取訊號與分析，其設備費用約需美金 7 - 10 萬元。此外，螢光物質較容易受到性浮塵的干擾，影響結果判讀，使用後的時效較短，無法保存。顯色基團的優點在於可直接顯色、時效長、材料費用較低、無需昂貴儀器，缺點為靈敏度較低。

簡而言之，微陣列型晶片之特點包括：  
密度可高達每平方公分數萬點探針。  
生物探針可分為較短鍊的合成寡核苷酸 (oligonucleotide) 或 cDNA 兩種。  
適用於大量基因表達、篩檢及對比之研究。  
可同時篩檢大量樣本。

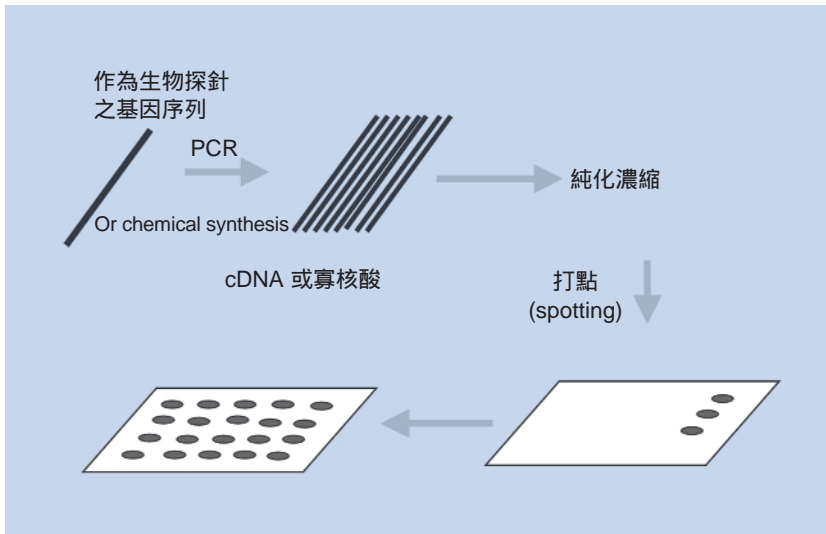


圖 2.  
Ex-situ 點片法製作生物晶片。

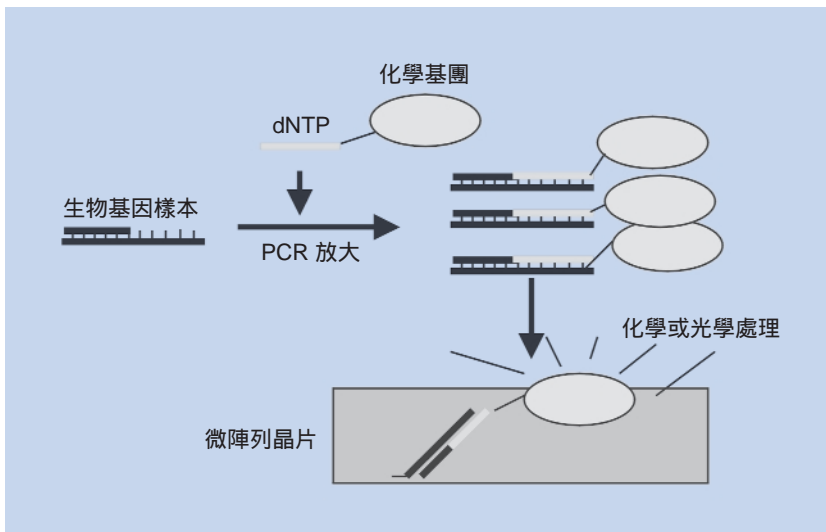


圖 3.  
生物晶片訊號檢測原理。

- 提供大量生物資訊。
- 快速、省時。
- 方便。
- 經濟。

## 六、生物晶片技術的發展進程與應用趨勢

生物晶片技術的發展進程與應用趨勢如表 1 所示。

## 七、微處理型生物晶片

微處理型生物晶片或稱為程序型晶片 (processing microchip)，其為生物晶片必行的發展方向。微處理型生物晶片必須應用微機電 (MEMS) 之製程技術，構造遠較微陣列型晶片複雜，可在晶片上進行生物化學反應、程序控制或分析 (如圖 4)。

微處理型生物晶片之設計為朝向微小化工廠 (實驗室) 概念邁進，所需具備之技術層次及複雜度較高，成本高，商業化較困難。目前除 HP (Agilent Technologies) 之 CE Chip (from Caliper)

表 1.  
生物晶片技術的發展進  
程與應用趨勢。

年 度	技術發展進程	特 性
1999 年	研究用 DNA 檢驗	晶片外前處理、檢驗時間長 (> 8 小時)、成本高 (> \$ 50)、不需 FDA 認證
2001 年	輔助性 DNA 檢驗	晶片外前處理、檢驗時間長 (> 8 小時)、成本約 \$ 25、不需 FDA 認證
2003 年	大量篩檢用 DNA 檢驗	前處理集中化、自動化、局部晶片化、單一檢驗成本低 (< \$ 10)、需通過 FDA 認證
2005 年	全晶片化 DNA 檢驗	前處理全面晶片化、分散式及移動式之工作站、單一檢驗成本低 (< \$ 10)、需通過 FDA 認證

資料來源：工研院生醫中心，復華證券研究部整理。

外，尚無其他商業化產品正式上市。

微處理型生物晶片之應用以下列三種範例說明：

- (1) 樣品前處理晶片：例如處理血液、組織、植物樣本的晶片或 PCR 晶片。
- (2) 反應型晶片：從事微量有機化學反應、生化反應或酵素反應等的晶片。
- (3) 分析型晶片：例如毛細管電泳 (CE) 晶片、高速微生物篩檢晶片。

## 八、微陣列型生物晶片與農業科技

在農業科技方面，微陣列型生物晶片可偵測微生物菌種種類，潛在應用例如生態環境 (如土壤與水質) 監控；食品病原菌檢測可作為食品安全監控工具，有助於食品品質、加工程序之管理。植物病害之檢測可提早檢測出感染作物，並從事預防擴散措施，另外尚有經濟動物與作物品種之鑑定、轉殖基因作物 (GMO) 與抗藥基因鑑定等用途 (如圖 5)。

## 九、生物晶片應用於農業科技的實例

影響畜牧產業競爭力的主要因素就是動物的品種，遺傳基因決定其經濟性狀，也決定其生產力的高低。舉例來說，隱性的遺傳性疾病基因會使母牛的懷孕分娩率立即減少 25% 之多，造成酪農與乳品產業相當大的損失。最有效的預防措施應該從育種基因篩選與繁殖配種兩方面著手，將隱性遺傳疾

病基因徹底根除。一般常見乳牛隱性遺傳疾病基因與雜合型基因頻率表整理如表 2。

以生物晶片檢測遺傳疾病基因的優點為：

- (1) 通用型的檢測方法。
- (2) 同時分析多個遺傳疾病基因以及與經濟性狀相關基因型。
- (3) 補充目前分子生物方法無法分析的項目。
- (4) 鑑定所有單點突變 (point mutation) 或多型性 (polymorphism) 基因序列結構。
- (5) 大幅縮短檢驗所需的時間，降低成本與人工。

例如乳牛遺傳性疾病檢驗晶片對於單一遺傳疾病關鍵基因突變，造成乳牛淋巴球黏力缺失症 (或稱白血症；bovine leukocyte adhesion deficiency, BLAD) 之突變型關鍵基因 (CD18) 與瓜氨酸症 (citrullinemia) 之突變型關鍵基因 (ASS) 檢測，完成

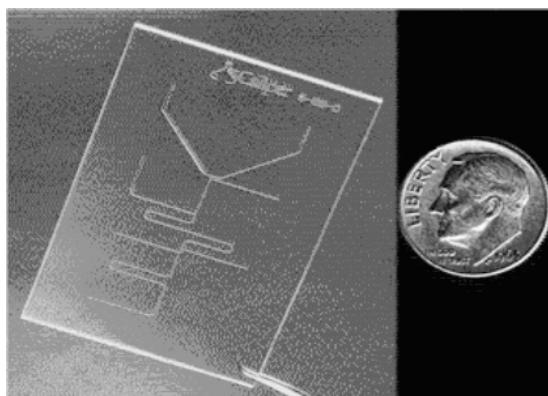


圖 4. 微處理型生物晶片。(資料來源：Caliper Technologies Corp. www.calipertech.com)

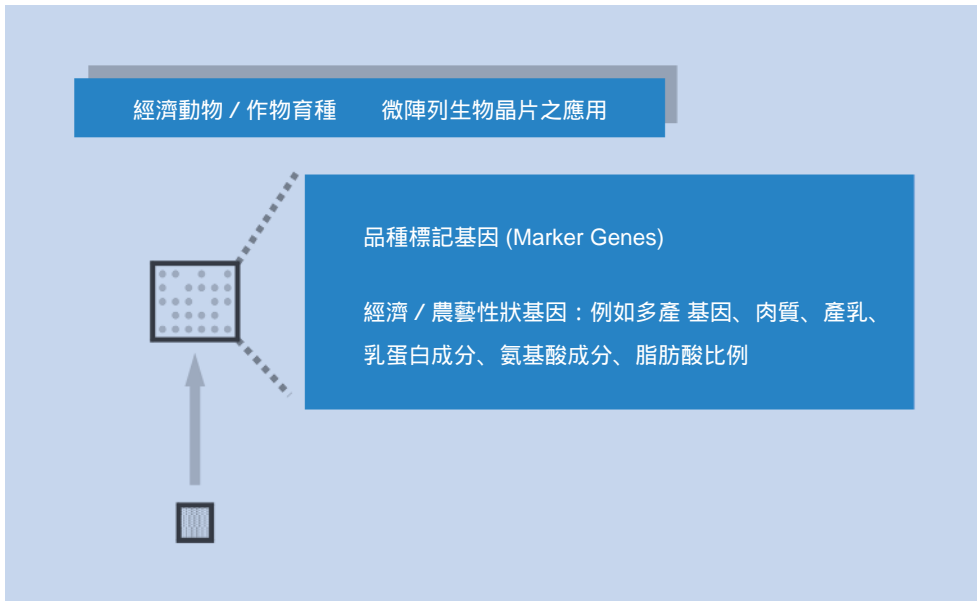


圖 5. 生物晶片於農業應用。

乳牛淋巴球黏力缺失症基因型鑑定之聚合酵素鏈反應套組與突變基因型鑑定晶片 (DR. BLAD chip)、瓜氨酸症之突變型關鍵基因之聚合酵素鏈反應套組，以及可同時檢測二種遺傳疾病突變型基因之動物育種晶片。從乳牛基因體 (約 50 - 100 ng) 中可精確檢測出特定遺傳疾病關鍵基因之突變型對偶基因 (mutant allele) 是否存在，測試結果確立鑑定二種遺傳疾病基因型晶片檢測準確度達 85% 以上。乳牛育種晶片介紹如表 3 所示。

## 十、結語

台灣即將加入世界貿易組織 (WTO)，國外為數眾多的農產品即將大舉叩關，有關進口農產品品質者，舉凡防、檢疫措施、基因改造動 / 作物之檢驗，都必須藉生物晶片獨具快速、精準之特性，為進口農畜產品品質把關；更甚者，利用生物晶片作為改良經濟動 / 作物之生產性能，以提高產品競爭力。

疾病名稱	雜合型頻率, %
BLAD (淋巴球黏力缺失症)	美國 (1992): 13.5 ( 14.1/ 5.8); (1996): 2.88/ 1.79 台灣 (1999): 14.1/ 12; (2000) 5-10 阿根廷 (1996): 2.88/ 1.79 丹麥 (1993): 21.5 (0.5; 有病型) 日本 (1997): 8.1 (0.2; 有病型)
Citrullinaemia (瓜胺酸症)	澳洲: 16-10
MSUD (楓漿尿病; Maple Syrup Urine Disease)	澳洲 (1993): 5.8 (Poll Hereford; 14.1)
Pompe Disease 2 mut (Brahmaus) 1 mut (Shorthorn)	澳洲 (1993): 15 (Australien Brahmaus)
DUMPs (單譜症; Deficiency of Uridine Monophosphate Synthase)	美國 (1984): 1.7; (1987): 1.4; (1996): 0.96/ 0.11 阿根廷 (1998): 0.14

表 2. 乳牛隱性遺傳疾病基因頻率。

荷蘭牛育種晶片	
產品特性	快速：操作全程僅需 6 小時 可靠：準確檢出 BLAD 突變基因 靈敏：最先進 DNA 雜交技術，靈敏度優於一般 DNA 檢驗
產品功能	快速篩檢 BLAD 潛伏性異常基因
設計原理	設計特殊核酸引子，放大 BLAD 特異序列。
優點	篩檢種公牛、冷凍精液、及乳牛 BLAD 潛伏型基因 避免雜合型牛隻配種，培育優良仔牛。 檢驗可能罹患 BLAD 仔牛，及早處置，節省飼料。
圖示	<p style="text-align: center;">正常型                      含 BLAD 突變型基因</p>

表 3.  
乳牛育種晶片介紹。

## 參考文獻

1. 邱創汎, 生物晶片 - 商機與策略, 財團法人工業技術研究院化學工業研究所 (1999).
2. 生物晶片技術的發展進程與應用趨勢, 工研院生醫中心, 復華證券研究部整理.
3. 黃鈺嘉, 張秀鑾, 林德育, 廖仁寶, 陳若菁, 吳松鎮, 楊德威, 黃金山, 曾青雲, 蕭宗法, 劉秀洲, 劉振發, 吳明哲, 畜產研究, **33**, 37 (2000).
4. 乳牛遺傳疾病簡介, <http://www.angrin.tlri.gov.tw/menuc0.htm>.
5. P. J. Healy, *J. Anim. Sci.*, **74**, 917 (1996).
6. B. Kriegsmann, S. Jansen, B. G. Baumgartner, and B. Brenig, *J. Dairy Sci.*, **80**, 2547 (1997).
7. D. E. Shuster, M. E. Kehrli, R. Ackermann, and R. O. Gilbert, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **89**, 9225 (1992).