

知識天地

高分子物理及生化分析的 Moore's Law

陳彥龍助研究員（物理研究所及應用科學中心）

基因體資訊是一個儲存在 DNA 高分子內的生物運作程式，指示細胞內許多的化學反應，操控生物的成長與運作。舉例來說，一個人的身高，有大部分因素是由基因體內的資訊來決定。有許多疾病也與基因排序的錯誤有直接的關連。以人類而言，這個資訊是由約三十億個核基酸的排列來傳達。今年 6 月，一個小型的生醫研究公司，發表了諾貝爾獎得主 James D. Watson 的基因體排序[1]。這一個小公司宣稱他花了少於二個月的時間及一百萬美元來完成這份工作。這是人類基因體計畫（Human Genome Project）的一個延伸 [2]。自 1993-2003 年，美國和英國合作投資了三億美元來完成第一組人類基因體的排序。今年的發表，代表了在近十年內，基因體排序已加快了一百倍，而且所需的金錢投資也少了一百倍。這快速的發展，令人聯想到半導體工業在過去三十年的成長。Intel 之創辦人 Gordon Moore 在 1965 年曾預測 transistor 在 integrated circuit 內的數量每兩年會增加二倍 [3]。從基因體排序這份工作來看（ $2^{(14 \text{ 年}/2 \text{ 年})}=128$ 倍），這個預測也可應用於生化分析上。目前有許多研發中的技術，如 optical mapping, single pore sequencing, DNA microarray，相當有潛力延續這快速的發展。

生化分析技術在近二十年來能有爆發性的發展，除了生化學家對生化分子反應有更深入的理解外，也利用了許多從半導體工業上 microfabrication 和 nanofabrication 的技術，縮小了生化分子的反應空間及加快了在流場內的反應。這類微流體或微流晶片（microfluidic chip）平臺，結合了生化及微奈米製程而達成高效率偵測及分離蛋白質或多核基酸體 [4]。這研究的終極目的，是能讓基因排序工作像一般醫療檢驗（如 MRI）一樣的時間和價錢。如果能實現，這有可能改變人類未來的演化和我們對人類的定義。目前許多的研究，專注在如何讓微流平臺更有效率的作生物高分子的分析。在這方面，類比半導體科技研發，我們必需從基礎物理來理解一些生物高分子在微奈米尺度與流場的動力學。

基因的資訊是存在 DNA 的三十億個核基酸的排列之中，由四種核基酸（adenine, cytosine, guanine, thymine）所組成。目前先進的基因排序技術，是將 DNA 切斷成許多每段約二百至三百個核基酸的片段。每一個片段以微流管道傳輸到反應井內（見圖 1），將每一片段利用 Pyrosequencing 排序後，再將這些片段的排序像拼圖一般重組 [5]。如果能控制 DNA 在微流管道或奈米流管內的動力機制和利用生化排序反應，一次排序一萬個核基酸的片段，將加倍基因排序的效率。這是一項我們可以從物理力學來著手問題。

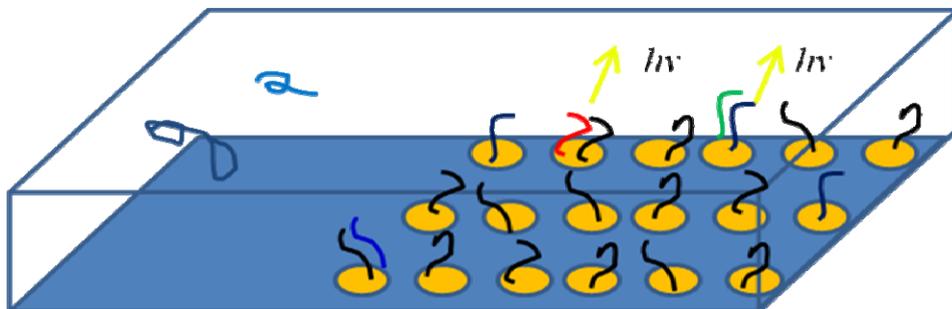


圖 1：在微流管內，流體將 DNA 片段傳送至反應井內，與不同排序的多核基酸分子產生反應。反應的產生可用光學技術偵測，進而得知反應片段的排序。

如何應用物理力學，來改變 DNA 的物理性質（如 DNA 的長度，彈性，等等），讓這個大分子有效率的產生化學反應？我們可以利用 DNA 的一些物理特性。DNA 的物理性質可以從高分子物理來理解。如果我們將人體的 DNA 完全拉長，會是一條長度有一公尺但非常細（約二奈米寬）的分子鏈。在我們的身體內，這條鏈子就像一團捲起的線球得藏在只有數微米大得細胞核內。利用光學顯微術，實驗應證了 DNA 有許多和其他高分子一樣的性質。也就是說，以微觀的尺度的來說，DNA 的物理性質是類似組成塑膠袋、人工纖維、及其他日常生活中塑膠物內的高分子。換句

話說，高分子物理可應用於研究 DNA 的彈性和黏性。如果我們把一條 DNA 拉長了，熱力會造成一股回捲的力量，使 DNA 像橡皮筋一樣的捲回。因為 DNA 在溶液內本身帶電。我們可以利用電離子及電壓所產生的電場力，或著是用流場及數奈米寬的流道來侷限分子鏈的結構，來將 DNA 拉長，將拉長的 DNA 用電阻機制或生化分析作排序的工作。

高分子與流場和微流管之間的相互作用力，也可以用於操控動力機制。如同我們在游泳時，水會產生阻力。在擁擠的泳池內，我們可以感到一旁游泳者的游力。這是所謂的流場作用（hydrodynamic interactions）。被流力而拉長的高分子產生流場的運動，而流場的運動則造成高分子往流道中間移動，而離開流道牆邊的流力（見圖 2）。這會造成不同長短高分子之間流速的差異，可以用於分離不同長度高分子。由於 DNA 具有高分子的性質，這樣的現象也可以應用在分離不同長短的 DNA 片段上。

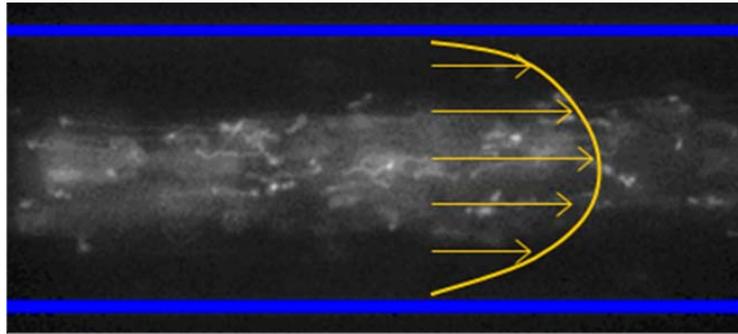


圖 2：T4-DNA 在微流道內，長片段的 DNA 被曲線流場拉長後，會被流場作用力往流道中間推動。造成較長的 DNA 片段有較快的流速，而與短片段 DNA 分離 [6]。

目前我們的研究小組，利用多尺度模擬計算的方法，來研究電場，流場、高分子及微米和奈米尺度流道內的分子動態。多尺度模擬是以基本的物理定律，從微觀的力學來計算巨觀的現象。譬如說水從液體蒸發到氣體的變化，再從氣體溫度的變化來預測天氣氣象。應用基本的牛頓力學與熱力學，以及流體與高分子的運動，我們可以理解和研究生物高分子在非常小的空間（如微流道，細胞核）內的動態。由於在極小尺度內，電磁力，表面作用力，高分子型態熵，及熱力亂動對高分子動力都有極大的影響。這些作用都可引發未知的物理現象。應用在高分子上，可以預測高分子是否形成特別的晶體，以及高分子材料的硬性，彈性與黏性。在我們的研究領域裡，多尺度的計算已廣泛的應用於材料研發，微流晶片的設計及生物物理上。許多生物大分子的動態都可以用高分子物理來理解。我們與實驗研究組合作，共同研發控制 DNA 在微奈米尺度內的動力機制，來發展新的生化分析技術想像在不久的未來，在去約會之前，你可以先到一個“基因資訊販賣店”，將你要約會之人的頭髮交給櫃檯。五分鐘之後，你拿到了一張紙條，上面寫著“80分”。這是一部科幻電影“GATTACA”內的情節，但以目前生化分析技術有“Moore’s law”一般的發展，我們很可能在未來十至二十年內，見證基因體資訊對整體社會和日常生活產生重大的改變。

[1] <http://www.454.com/news-events/press-releases.asp?display=detail&id=68>

[2] http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml

[3] ftp://download.intel.com/museum/Moores_Law/Articles-Press_Releases/Gordon_Moore_1965_Article.pdf

[4] <http://www.nature.com/nature/journal/v442/n7101/full/nature05058.html>

[5] M. Ronaghi et al. *Anal Biochem.* 1996

[6] Y.-L. Chen et al. *Macromolecules* 2005