

芯片的制作-光导合成技术

原位合成适于制造寡核苷酸和寡肽微点阵芯片，具有合成速度快、相对成本低、便于规模化生产等优点。照相平板印刷技术是平板印刷技术与 DNA 和多肽固相化学合成技术相结合的产物，可以在预设位点按照预定的序列方便快捷地合成大量寡核苷酸或多肽分子。

在生物芯片研制方面享有盛誉的美国 Affymetrix 公司运用该技术制造大规模集成的 Genechip[®][1]。原位合成后的寡核苷酸或多肽分子与玻片共价连接。它用预先制作的蔽光板和经过修饰的 4 种碱基，通过光进行活化从而以固相方式合成微点阵。合成前，预先将玻片氨基化，并用光不稳定保护剂将活化的氨基保护起来。聚合用单体分子一端活化另一端受光敏保护剂的保护。选择适当的挡光板使需要聚合的部位透光，不需要发生聚合的位点蔽光。这样，光通过挡光板照射到支持物上，受光部分的氨基解保护，从而与单体分子发生偶联反应。

每次反应在成千上万个位点上添加一个特定的碱基。由于发生反应后的部位依然接受保护剂的保护，所以可以通过控制挡光板透光与蔽光图案以及每次参与反应单体分子的种类，就可以实现在特定位点合成大量预定序列寡核苷酸或寡肽的目的。由于照相平板印刷技术每步的合成效率较低（95%）[2]，合成 30nt 的终产率仅为 20%，所以该技术只能合成 30nt 左右长度的寡核苷酸。在此基础上，有人将光引导合成技术与半导体工业所用的光敏抗蚀技术相结合，以酸作为去保护剂，将每步合成产率提高到 99%，但制造工艺复杂程度增加了许多[3]。所以如何简便地提高合成产率是光引导原位合成技术有待解决的问题。