

Bio-Chips

Andreas Naumann, SS 04

Gliederung

1	Spezielle Grundlagen	1
2	Optische Bio-Chips.....	2
2.1	DNA-Microarrays (kurz: Microarrays, DNA-Chip)	2
2.2	Antikörper Arrays.....	2
2.3	Zell Arrays	3
2.3.1	Plasmid-Chip.....	3
2.3.2	Adeno-Chip.....	3
2.3.3	Substrat-Chip	3
2.4	Flow Thru Chip	3
3	Elektronische Bio-Chips	4
3.1	Bio-Sensor.....	4
3.2	Neuro-Chip	4
3.3	Zukünftige Bio-Chips	5
4	Wirtschaftlicher Hintergrund	5

Einstieg: die Bio-Technologie wird das Leben im 21ten Jahrhundert mindestens so nachhaltig verändern wie die Informationstechnik das Leben im vergangenen Jahrhundert. Im Bereich der medizinischen Anwendungen werden Robotik, Bio-Informatik und Mikro-Elektronik neue Analyse-Methoden möglich machen, die die Effizienz beispielsweise in der Arzneimittel-Forschung beträchtlich erhöhen.

Diese neuen Methoden werden die Ausrüstung in Pharma-Labors in einem ähnlichen Maß verändern wie die PCs vor zwei Jahrzehnten die Computer-Landschaft:

Alles wird kleiner, schneller und kostengünstiger.

1 Spezielle Grundlagen

Bio-Chips sind sehr kleine Proben-Träger aus Glas, Kunststoff oder Silizium. Auf ihnen können gleichzeitig hunderte bis tausende bio-chemische Reaktionen ablaufen und ausgewertet werden. Optische und elektrische Bio-Chips unterscheiden sich in ihrer Funktionsweise.

2 Optische Bio-Chips

2.1 DNA-Microarrays (kurz: Microarrays, DNA-Chip)

Microarrays sind der Vorreiter in der Bio-Chip Entwicklung. Ihr Aufbau steht stellvertretend für die Grund-Idee hinter allen Bio-Chips. Der Chip selbst besteht aus Glas oder Kunststoff.



Abb. 1: DNA-Microarrays aus Glas [1].

Durch fotolithografische Verfahren werden an exakten Positionen auf dem Chip einzelsträngige DNA-Sequenzen, so genannte DNA-Sonden, durch Licht gesteuerte Kuppelungsreaktionen aufgetragen. Jede Position enthält ca. 10 Millionen Moleküle des jeweiligen Oligonukleotids. Auf neuesten DNA-Chips sind 64.0000 verschiedene DNA-Oligonukleotide auf einer Fläche von 1,28 cm x 1,28 cm untergebracht.

Begonnen hat alles 1996 nach der Entschlüsselung des Hefe-Genoms, mit der Entwicklung des Hefe-Genchips. Dieser besaß als erster DNA-Chip ein Sequenz-Motiv von 6.116 Hefe-Gene auf einer Fläche von 18 mm x 18 mm. Das grundlegende Prinzip bei der Anwendung des Hefe-Chips wurde auf alle nachfolgenden DNA-Chips übernommen. Wenn zum Beispiel cDNA untersucht werden soll, wird die cDNA mit einem fluoreszierenden Farbstoff markiert und auf dem Chip aufgetragen.

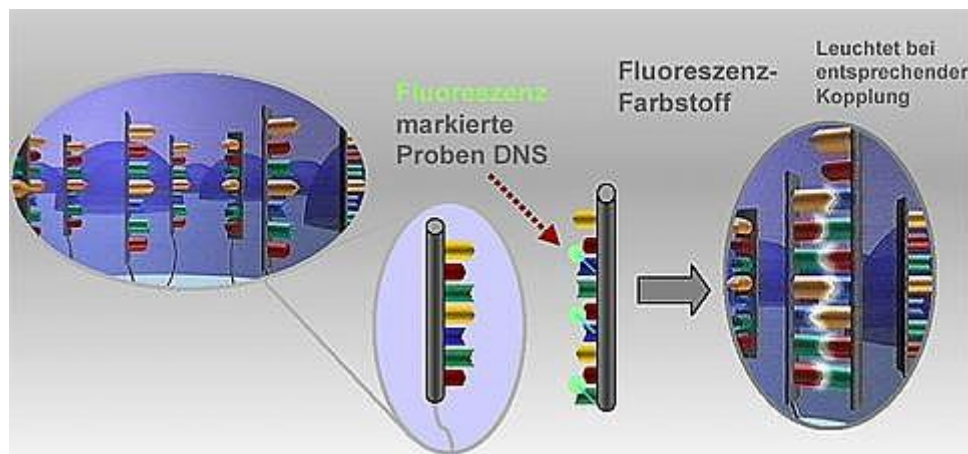


Abb. 2: Fixierung eines cDNA-Moleküls auf dem Chip [4].

Die einsträngigen cDNA-Moleküle binden sich gemäß den Hybridisierungsregeln spezifisch an den fixierten Oligonukleotiden. Bei geeigneter Belichtung erscheint ein charakteristisches Muster von farbig leuchtenden Punkten. Dieses Muster wird mit dem Muster einer bekannten Probe verglichen, um Rückschlüsse zu erzielen.

Screening und Analyse mit DNA-Chips sind bedeutend **schneller** als herkömmliche Methoden wie z. B. PCR und **billiger** als diese.

2.2 Antikörper Arrays

Diese Arrays besitzen den gleichen Aufbau wie DNA-Chips, nur werden hier anstelle von Oligonukleotiden Antikörper auf der Chip-Oberfläche fixiert.

2.3 Zell Arrays

Diese Art der Bio-Chips dient zur Analyse von Gen-Produkten im Kontext lebender Zellen. Hierbei werden auf der Träger-Matrix Moleküle fixiert die als Ligand für Zellen dienen und vermögen diese ihrerseits zu immobilisieren.

Man unterscheidet die Zell Arrays in drei Unterklassen:

2.3.1 Plasmid-Chip

Bei der Herstellung dieses Chips werden Plasmide mit lipophilen Reagenzien komplexiert und auf den beschichteten Objekt-Träger aufgedruckt. Die auf dem Chip befindlichen Plasmide werden wiederum von Zellen aufgenommen. Zellen, die kein Plasmid aufgenommen haben, werden nicht auf dem Chip immobilisiert und stören sie die Auswertung nicht.

2.3.2 Adeno-Chip

Die gleiche Funktionsweise wie bei den Plasmid-Chips, nur werden bei den Adeno-Chips Adeno-Vieren anstelle von Plasmiden als Vektoren verwendet.

2.3.3 Substrat-Chip

Auf dem Chip werden Proteine oder Oligopeptide als Sonden aufgebracht.

2.4 Flow Thru Chip

Seit 2003 sind dies in Deutschland entwickelten Bio-Chips auf dem Markt. Sie bestehen aus Silizium und besitzen auf einem Quadrat-Zentimeter Fläche ein Anzahl von 1 Million Poren, mit einem Durchmesser von 10 μm , also kleiner als der Durchmesser des menschlichen Haares.



Abb. 3: Der Flow Thru Chip [2].

Diese Poren sind mit Gen-Abschnitten bestückt. Die zu untersuchenden Proben werden in den Poren hin und her gepumpt (flow through). Dafür reichen schon die kleinsten Mengen der Probe.

Die Hybridisierungszeit beträgt ca. zwei Stunden, in denen sich die passenden Gene gemäß dem „Schlüssel-Schloss-Prinzip“ an den Poren-Wänden andocken.

Anschließend werden die nicht gebundenen Proben ausgewaschen. Ein Farbstoff wird hinzugegeben, welcher sich an die Probe auf dem Chip bindet und durch ein Enzym gespalten wird. Durch die Spaltung wird Licht abgegeben, dass von einer CCD-Kamera als Chemilumineszenz gemessen wird.



Abb. 4: Der Flow Thru Chip als Teil eines Analyse-Apparates [2].

Der Chip besitzt ein riesiges Einsatz-Gebiet, da auf der Träger-Matrix verschiedenste organische Teilchen aufgebracht werden können.

3 Elektronische Bio-Chips

3.1 Bio-Sensor

Die meisten elektronischen bio-chips basieren auf dem Prinzip der Bio-Sensoren.

Bio-Sensoren sind Mess-Fühler, die eine biologische Komponente wie Enzyme oder ganze Zellen einsetzen, um bestimmte Moleküle oder Substanzen zu erkennen und ihre Menge zu bestimmen. Die Kopplung der zu untersuchenden Substanz an die Sonde basiert auf dem „Schlüssel-Schloss-Prinzip“, dass es für eine organische Substanz ein bestimmtes Enzym zur Umwandlung gibt.

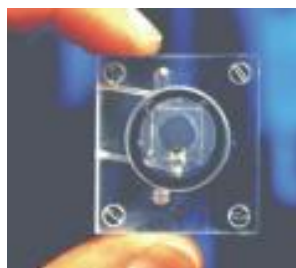


Abb. 5: Bio-Sensor [3].

Die Funktionsweise des Bio-Sensors kann an Hand der Detektion des Giftes Zyanid veranschaulicht werden. Um Zyanid, welches in Lebensmitteln vorkommen kann, nach zu weisen, behilft man sich der Tatsache, dass das Enzym Cyanidase Zyanid abbauen kann. Die Cyanidase wird deshalb auf einen Halbleiter-Chip fixiert. Kommt nun der Chip in Kontakt mit einer Lebensmittel-Probe, welche Zyanid enthält, wird das Gift durch das Enzym in Ameisensäure und Ammoniak zerlegt. Der Abbau resultiert in einer Änderung des pH-Wertes auf der Chip-Oberfläche.

Diese Änderung kann anschließend als elektrische Potential-Differenz gemessen werden.

3.2 Neuro-Chip

Bei der Herstellung eines Neuro-chip werden Nerven-Zellen auf diesen aufgetragen. Dies dient, um zu ermitteln, wie Zellen oder Zell-Verbände bei elektrischer Stimulation und bestimmten Substanzen reagieren. Dazu befinden sich 16.384 Sensoren auf einer Fläche eines Quadrat-Millimeters. Pro Sekunde werden Signale 2.000-mal an einen angeschlossenen Computer weitergeleitet. Der Abstand der Sensoren ist mit $8/1000$ mm kleiner als der Durchmesser eines Neurons. Damit wird sichergestellt, dass jedes Neuron auf einem Sensor liegt.

3.3 Zukünftige Bio-Chips

Die Entwicklung der Bio-Chips geht weiter. Zukünftige Chips sollen das Prinzip der Bio-Sensoren noch verfeinern, damit diese dann in der klinischen Diagnostik individuell angewandt werden können. Zusätzlich wird sich die Hardware zur Auswertung der Daten schon im Chip selbst befinden. Dadurch wird der Chip überall einsetzbar und von jedermann, auch ohne spezielles Fachwissen, bedienbar sein.

4 Wirtschaftlicher Hintergrund

Forschungen an einem Medikament dauern 12-15 Jahre, bei einem Entwicklungsaufwand von ca. 800 Millionen Euro. So genannte „Blockbuster-Medikamente“ sorgen für Einnahmen von „nur“ 500 Millionen Euro bevor der Patent-Schutz ausläuft. Durch Bio-Chips, die schneller und effizienter arbeiten als herkömmliche Methoden, kann der Arbeitsaufwand bei der Forschung um ein bis zwei Jahre verkürzt werden. Zeit ist hier also wirklich Geld.

Quellen:

1. <http://www.jahr-der-technik.de/139.0.htm>, 14.05.2004 (Quelle verschollen, 29.06.2020)
2. <http://www.infineon.com/bioscience>, 14.05.2004
3. http://www.trnmag.com/Stories/2002/111302/Bio-chip_sprouts_DNA_strands_111302.html, 14.05.2004
4. <http://www.bioinformation.de/wissen/broschuere/chip.htm>, 14.05.2004
5. http://www.dhgp.de/media/xpress/genomxpress03_03/sd_23.html, 24.05.2004 (Quelle verschollen, 29.06.2020)
6. <http://www.wissen.swr.de/sf/begleit/bg0057/gj02a.htm#>, 24.05.2004 (Quelle verschollen, 29.06.2020)
7. Bioforum, 5, 2004, Seite 22, 24-25, 29-30