

Biochips - Genchips - Snips

In der Bio- und Gentechnik hat die Chiptechnologie entscheidende Bedeutung erlangt. Mit Hilfe von Biochips gelingt es, unterschiedliches biologisches Material effizienter, schneller und im Allgemeinen auch kostengünstiger unter Verwendung geringster Mengen an Ausgangsmaterial zu analysieren. Ein Biochip etwa von der Größe einer Briefmarke oder auch nur eines Fingernagels kann Tausende biologischer Reaktionen in wenigen Sekunden ausführen. Besondere Bedeutung haben in den letzten Jahren Genchips für diagnostische und prädiktive medizinische Tests mit ihren ständig weiter entwickelten Analysesystemen erlangt.

Biochips bestehen aus einem festen Träger, auf dem bestimmte Biomoleküle (z. B. Eiweißfragmente) räumlich getrennt voneinander fixiert sind. Diese Anordnung erlaubt es, Wechselwirkungen der auf dem Chip enthaltenen Biomoleküle mit anderen Komponenten rasch zu durchmustern, meist mit Hilfe fluoreszierender Substanzen. Die Chipoberfläche ist in ein Zellenraster unterteilt, und jede Molekülsorte besetzt eine Zelle.

Genchips - auch DNA-Chips oder DNS-Mikroarrays genannt - sind eine Spezialform der Biochips. Sie bestehen aus kleinen Plättchen aus Glas, Plastik, Silikon oder Gold, die mit definierten DNA-Fragmenten beladen sind, z. B. von Genen oder defekten Genen, die bestimmte Krankheitsrisiken bedingen, oder auch von pathogenen Keimen oder biologischen Kampfstoffen.

Prinzip des Genchips

Auf speziell behandelte Glasträger werden mit Hilfe des DNA-Chip-Roboters ausgewählte, im Labor hergestellte Erbgut-Stücke (deren Eigenschaften genau bekannt sind) als DNA-Einzelstränge in schachbrettförmiger Anordnung aufgebracht. Da das Erbgut als doppelsträngige DNA (Doppelhelix) vorliegt, muss es für das Verfahren zuvor in Einzelstränge aufgespalten werden. Anschließend werden gezielt bis zu 10 000 dieser DNA-Abschnitte vervielfältigt und auf ebenso vielen Feldern des Chips als so genannte DNA-Sonden fixiert. In jedem Feld befinden sich dann zahlreiche Kopien einer bestimmten Gensequenz.

Für den Gentest zur Bestimmung genetischer Charakteristika einzelner Personen wird eine Blut- oder Gewebeprobe isoliert, die enthaltene DNA ebenfalls einzelsträngig vervielfältigt und mit einem Farbstoff oder einer fluoreszierenden Substanz markiert. Die isolierte DNA wird auf den Chip geträufelt. Diejenigen DNA-Einzelstränge aus der Probe, die aufgrund der Reihenfolge ihrer Basen zu den auf dem Chip bürstenartig fixierten DNA-Sonden passen, bleiben an diesen hängen und verbinden sich auf der Chipoberfläche zu einem Doppelstrang. Aufgrund des Markierungsfarbstoffs oder der fluoreszierenden Substanz wird die Verbindung sichtbar. Mit computergesteuerten Lesegeräten erfolgt die Identifizierung und Auswertung der genetischen Muster. Abhängig davon, an welche Gen-Stücke des Chips (Fänger-DNA) sich die DNA aus dem Blut des Patienten anlagert, lassen sich bestimmte genetisch bedingte Krankheiten diagnostizieren. Spezielle Gene, Gendefekte oder Genvarianten, die z. B. die Entstehung von Krebs oder HIV begünstigen, sind mit dem Verfahren nachweisbar.

Weltweit erstmals gelang es inzwischen deutschen Bio-Chip-Entwicklern, mit Hilfe von integrierten Goldelektroden auf einem nur ca. 0,25 cm² großen Silizium-Biochip einen rein

elektrischen DNA-Nachweis zu führen, der ohne optische Methoden auskommt und keine großen und teuren Geräte erfordert. Mit dem neuen Minilabor im Chipformat erfolgt die DNA-Analyse durch elektrochemische Reaktionen mit anschließender elektronischer Auswertung in einem speziellen Lesegerät. Diese neue Chiptechnologie wurde entwickelt für schnelle, störsichere und automatische Vor-Ort-Analysen in Krankenhäusern, beim niedergelassenen Arzt, in der Lebensmittelanalytik sowie in der Pharma-, Agro- und Umweltanalytik.

Anwendungen

Hauptanwendungsgebiet der Biochip-Technologie ist gegenwärtig die biomedizinische Grundlagenforschung. Gearbeitet wird an der Entwicklung von Biochips für die Diagnose und Therapie bestimmter Erkrankungen, die Herstellung individueller Arzneimittel, die Lebensmittel- und Umweltanalytik sowie die Gerichtsmedizin. Es sind bereits Genchips verfügbar, die charakteristische DNA-Fragmente von pathogenen Keimen als Fänger enthalten, um Mikroorganismen in Lebensmitteln, im Abwasser oder in Gewebeproben nachzuweisen. Mit Genchips lassen sich gezielt einzelne Gene und deren Aktivität in verschiedenen Krankheitsstadien (z. B. bei den einzelnen Hepatitis-C-Verlaufsformen) bestimmen sowie Genmutationen (Veränderungen des Erbguts) und genetische Variationen (so genannte „Snips“) identifizieren mit dem Ziel, die Anfälligkeit für bestimmte Krankheiten zu diagnostizieren und die Wirksamkeit von Medikamenten für einen bestimmten Patienten zu testen.

Die genetischen Variationen - als **Snips** oder **SNPs** bezeichnet - sind nach der fast vollständigen Entschlüsselung des menschlichen Erbguts, des Genoms, für Genforscher von besonderem Interesse. SNP ist die Abkürzung für „*Single nucleotide polymorphism*“. Es handelt sich hierbei um Stellen im Genom, an denen ein Basenpaar von der üblichen Bausteinfoolge abweicht. Bei den 3,2 Milliarden Bausteinen (Basenpaaren) im menschlichen Erbgut mit ca. 30 000 Genen gibt es von Person zu Person Hunderttausende bis Millionen dieser punktuellen Abweichungen. Sie bestimmen die Individualität des Menschen. Die Aufdeckung dieses individuellen genetischen Profils wird als *Genotypisierung* bezeichnet. Snips spielen eine wachsende Rolle auf den Gebieten der Genomkartierung und der Arzneimittelentwicklung. Mit der Untersuchung dieser Variationen speziell im Hinblick auf die Arzneimitteltherapie beschäftigt sich die *Pharmakogenetik*. Die pharmazeutische Industrie knüpft große Erwartungen an die Erforschung der Snips, da sie von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung individueller Arzneimittel sein könnten. Snips erwiesen sich nämlich bereits als wesentliche Ursache für die unterschiedliche Empfindlichkeit einzelner Personen gegenüber Krankheiten und Krankheitserregern sowie im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit bestimmter Medikamente. Dasselbe Arzneimittel kann - abhängig von den Snips - bei den einzelnen Patienten unterschiedliche Reaktionen und Nebenwirkungen auslösen. Die Forschung auf diesem Gebiet steht erst am Anfang.

Genchips sollen auch dazu dienen, den Wirkort eines Arzneimittels - sein „target“ - genetisch genauer einzukreisen oder Krankheitsgene gegen einen Wirkstoff zu testen. Forschungen auf diesem Gebiet verfolgen das Ziel, „maßgeschneiderte“ Medikamente für einzelne Patienten zu entwickeln, die eine genauere Dosierung erlauben sowie Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten minimieren.

Mit einer neuen Generation von Biochips, den **Proteinchips**, können auch andere molekulare Reaktionen, z. B. die Ankoppelung eines Arzneimittelwirkstoffs an ein Zielprotein im Organismus, die Beteiligung von Eiweißstoffen an bestimmten Erkrankungen sowie Wechselwirkungen von Medikamenten mit Körperproteinen, untersucht werden.

Quellen:

- Berliner Zeitung Nr. 23, 28.01.2002.
- Bundesministerium für Bildung und Forschung: Aktuell 21/03, 13.02.2003.
- Frankfurter Allgemeine Zeitung Nr. 263, 12.11.2002.
- Forschen in Jülich 1/2003 - Leben, S. 10.
- VDI nachrichten Nr. 36, 07.09.2001; Nr. 9, 28.02.2003; Nr. 12, 21.03.2003; Nr. 13, 28.03.2003.

Bearbeiterin: Dr. Hildegund Seydel, Fachbereich VIII - Umwelt, Naturschutz, Reaktorsicherheit, Bildung und Forschung, Tel.: (030) 227-35632