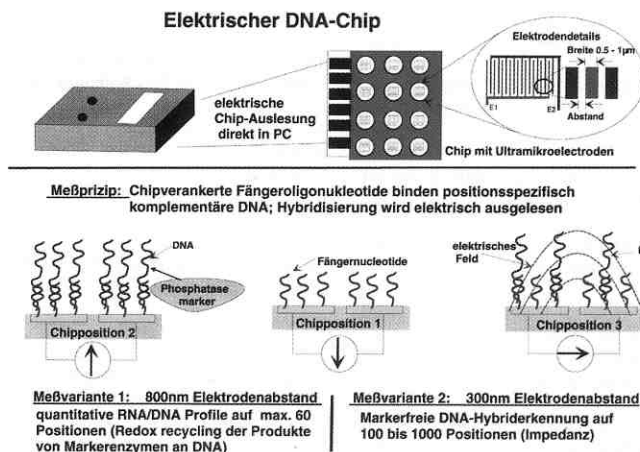


Rainer Hintsche

Fraunhofer Institut  
für Siliziumtechnologie, Itzehoe



Die Realisierung elektrischer Prinzipien zur Detektion von DNA auf Chiparrays oder zur Handhabung der Verfahren verspricht technologisch die größte Nähe zur Mikroelektronik-industrie und einen kostengünstigen Ansatz. Bei der Entwicklung elektrischer DNA-Chips mit Feldeffekttransistoren oder Elektroden als Transducerelementen sind bisher weltweit nur wenig Aktivitäten zu beobachten. Trotzdem durch Verzicht auf die bei Bio-assayformaten eingeführten optischen Lichterzeugungs- und teuren Detektionskomponenten offensichtlich ein Vorteil realisiert werden kann, sind hoher technologischer Entwicklungsaufwand und schaltungstechnische Probleme etwa bei der elektrischen Auslesung polarisierter Elektrodenarrays eine Ursache für die geringe Entwicklungsaktivität. Darüber hinaus ist nur eine vergleichbar geringe Zahl elektrochemisch aktiver Markermoleküle für die Konstruktion und Auslesung biochemischer Assays nutzbar und damit ein Problem.

Am weitesten fortgeschritten ist die sog. Active Programmable Electronic Device-Technologie der Fa. Nanogen, USA mit 25 bis 64 Arraypositionen, deren 30 μm große Elektroden mit Gelen als Träger für verschiedene Oligonukleotide belegt sind. Die Elektrodenfunktion wird hier allerdings nur zur Beschleunigung der Hybridisierung mit Ziel-DNS und zum elektrisch unterstützten stringenten Waschen verwendet; detektiert wird konventionell optisch (Sosnowski et al., 1997). Von Palacek, 1998 sind zusammenfassend auch die von zahlreichen anderen Au-

toren verfolgten Ansätze zur elektrischen DNA-Detektion beschrieben. Alternativ können danach DNA-Buchstücke direkt elektrochemisch detektiert werden oder es wird die Methylierung von Guaninen voltametrisch verfolgt oder es wird der Einfluß elektrochemisch aktiver Intercalatoren nach Bindung in DNA-Doppelstränge vermessen.

Ein anderer elektrischer Ansatz, den wir seit 1991 verfolgen, ist nutzt, ist ein durchgängig elektrisches Prinzip (Hintsche, 1999) sowohl zur Detektion als auch zur Handhabung der DNA. Die technologisch einheitliche Plattform von interdigitalen Ultramicroelektroden (0,1 – 0,7 μm) (s. Schema) mit direkter Immobilisierung von Nukleotiden auf den Transducerflächen erzielt eine verbesserte hemisphärische Detektion der elektroaktiven Species an die Elektrodenoberfläche und eine daraus resultierende Signal-Rauschverbesserung sowie höchste Felder durch sub-μ-Distanzen der Elektrodenstrukturen. Eine quantitative elektrische Auslesung erfolgt dabei, wie schematisch dargestellt, durch das verstärkende Redox-Recycling von Produkten hydrolytischer Enzyme (Hintsche et al. 1994), die wie auch bei Immunoassays üblich, als Marker hybridisierter DNA benutzt werden. Alternativ kann qualitativ und markerfrei ein das Elektrodenfeld beeinflussendes Bindungsereignis wie das „Andocken“ von Ziel-DNA an Fängeroligonucleotide mit Ultramicroelektrodenstrukturen unter 0,3 μm durch Zweipolimpedanz nachgewiesen werden (Paeschke et al. 1996).

Das elektrische Detektionsprinzip des Redox-recycling und die Bioassayherstellung zur DNA Diagnostik ließ sich durch quantitative Bestimmung der HIV-RNA-Viren in Patientenblut und gute Korrelation mit kommerziellen quantitativen DNA-Assays (Roche) belegen. Ebenso konnte die Eignung des Redoxrecycling zur partikeltoleranten, quantitativen Detektion von trägergebundenen DNA-Assays belegt werden. Untersuchungen zur markerfreien Detektion der Bindung von Plasmiden an chip-gebundene Oligonucleotide zeigte an Ultramicroelektroden mit 700nm Abstand deutliche Unterschiede von full match zu mismatch zu nichtbindenden Chiparraypositionen. Die technologischen Verfahren zur Integration und Herstellung von Multipositionschips und arrayfähige elektrische Schaltungen sind waferkompatibel und ermöglichen eine Massenproduktion auf einheitlicher Plattform mit Ziel-DNA Beladung je nach Applikation und Bedarf. Elektrische DNA-Arrays mit niedriger Dichte für quantitative Messungen, wie sie mit den optischen DNA-Chips bisher nicht möglich sind, sowie qualitative elektrische Chips mittlerer Dichte sind in der Produktentwicklung.

#### Anmerkung

Der Artikel ist die erweiterte Kurzversion eines Vortrages auf dem DECHEMA-Statusseminar „Chiptechnologie für DNA-Diagnostik und Sequenzanalyse in Deutschland“

#### Literatur

Hintsche R., Paeschke M., Wollenberger U., Wagner B, Lisek T., 1994 : Microelectrode arrays and application to biosensing devices. *Biosensors & Bioelectronics* 9, 697-705

Hintsche  
Chiptech  
Perspekt

Paeschke  
Hintsche  
of nanon  
transduc  
binding.  
H.Reichl

Palacek  
1998: El  
hybridiz  
Bioelect

Sosnow  
J.P., He  
single b  
by direc  
94; 1119

Korresj  
Dr. Rair  
Fraunho  
Fraunho  
D-2552  
Tel. 048  
Fax 048  
hintsch

Liqu

DNA-  
Micro  
Sensi

- Aus  
für  
- Ent

Hintsche R., 1999: Elektrische Bio-Chiptechnologie. Spektrum der Wiss., Dossier: Perspektiven der Medizintechnik 1, 39-41

Paeschke M., Buchmann L.M., Seitz R., Hintsche R., 1996: Fabrication and investigation of nanometer sized dielectric interdigitated transducers for detection of biomolecular binding. MICRO SYSTEM Technologies 96, eds. H.Reichl, A.Heuberger, 687-691

Palacek E., Fojta M., Tomschik M., Wang J., 1998: Electrochemical biosensors for DNA hybridization and DNA damage. Biosensors & Bioelectronics 13, 621-628

Sosnowski R.G., Tu E., Buttler W.F., O'Connell J.P., Heller M.J., 1997: Rapid determination of single base mismatch mutations in DNA hybrids by direct field control. Proc.Natl.Acad.Sci. USA, 94; 1119-1123

**Korrespondenzadresse**

Dr. Rainer Hintsche  
 Fraunhofer-Institut für Siliziumtechnologie  
 Fraunhoferstr. 1  
 D-25524 Itzehoe  
 Tel. 04821-17-4221  
 Fax 04821-17-4211  
 hintsche@isit.fhg.de

**medizinischegenetik**

**Medizin – Biologie – Genomforschung  
 Österreich – Deutschland – Schweiz**

**Vorschau 1999**

**Themenschwerpunkte**

**2/99**

**Kardiologie und Genetik**

**3/99**

**Muskeldystrophien**

**4/99**

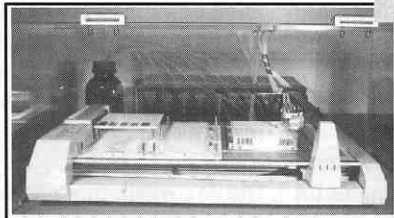
**Genetik der Nierenerkrankungen**

Anzeige

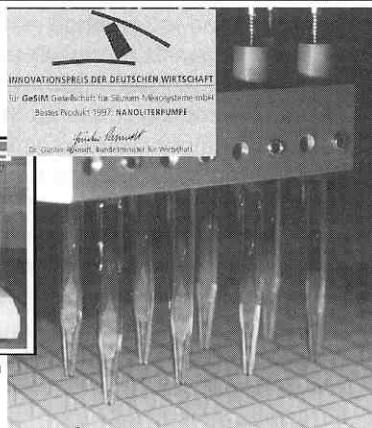
**Mikropipettierung mit dem  
 Nano-Plotter**

Liquidhandling im Submikroliterbereich für

DNA-Chips  
 Microarrays  
 Sensor-Chips



- Ausgestattet mit bis zu 8 piezoelektrischen Nanoliterpipetten für die Dosierung von Proben ab 0,5 Nanoliter.
- Entnahme aus 96-er oder 384-er Titerplatten



**GeSiM**

Gesellschaft für Silizium-Mikrosysteme mbH

Mikropipettiertechnik,  
 Mikropumpen, -mischer, -injektoren,  
 Kapillardurchflußsysteme  
 für analytische Anwendungen

GeSiM mbH  
 Bautzner Landstr. 45  
 01454 Großerkmannsdorf  
 Tel. (0351) 269 53 22  
 Fax (0351)269 53 20  
 Email: gesim@gesim.de  
 Web: http://www.gesim.de

