

Natur und Wissenschaft

Gendefekte präzise aufgespürt

Hochfrequenz-Pulse weisen Schäden in der Erbsubstanz nach

In der modernen Bio- und Gentechnik versucht man genetisches Material immer effizienter und schneller zu analysieren. Dies soll die Herstellung von Medikamenten und Impfstoffen oder den Nachweis krankhaft veränderter Erbmoleküle beschleunigen und vereinfachen. Wissenschaftler am Institut für Halbleitertechnik der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule in Aachen haben nun ein vielversprechendes Verfahren entwickelt, mit dem sich Defekte in Desoxyribonukleinsäure-Molekülen (DNS) leicht aufspüren lassen. Sie verwenden dazu schnell oszillierende elektromagnetische Wellen.

Die Analyse von genetischem Material nutzt die Besonderheit der Erbmoleküle, zwei zueinander komplementäre kettenförmige Stränge zu bilden. Ein wichtiges Hilfsmittel sind die sogenannten Gen-Chips oder DNS-Mikroarrays. Dabei handelt es sich um kleine Glasplättchen, auf deren Oberfläche Tausende von kurzen DNS-

der Mikrowellen- und der Infrarotstrahlung angesiedelt sind, regen in den DNS-Molekülen eine Reihe von charakteristischen Schwingungen an. Die gemessenen Resonanzen hängen ebenso wie der Brechungsindex vom Bindungszustand ab. Wie erste Experimente gezeigt haben, ist die Brechzahl von hybridisierten DNS-Proben in der Tat deutlich größer als von nichtgebundenem Material („Applied Physics Letters“, Bd. 77, S. 4049).

Inzwischen ist die Empfindlichkeit des Verfahrens erhöht worden, so daß schon Konzentrationen von wenigen 10^{-15} Mol (Femtomol) DNS für die Untersuchungen ausreichen. Die Erzeugung und der Nachweis der Terahertz-Pulse erfolgen auf einem wenige Zentimeter großen Polymerplättchen, auf dem sich auch das genetische Material auf kleinen rund 50 Mikrometer großen Tropfen befindet. Dieses bildet einen etwa 20 Nanometer dicken Film. Eine besondere Resonatortechnik ermöglicht



Die ungebundenen DNS-Stränge auf dem Glasplättchen erscheinen wie ein Kunstwerk, wenn man sie durch ein Mikroskop betrachtet.

Foto RWTH-Aachen

Strängen mit bekannten Basensequenzen fixiert sind. Die Nukleotidketten dienen gewissermaßen als Sonden, um in einem Gemisch von unzähligen DNS-Molekülen die komplementären Genstücke zu identifizieren.

Die komplementären DNS-Stränge werden häufig mit fluoreszierenden Farbstoffmolekülen versehen. Bindet ein markiertes Molekül an eine passende DNS-Sonde, entsteht ein Raster aus Leuchtsignalen. Die fluoreszierenden Punkte entsprechen bestimmten Genen. Aus der Stärke der einzelnen Leuchtsignale erhält man schließlich die Informationen über die Genaktivitäten in erkrankten oder gesunden Zellen.

Das Verfahren hat allerdings gewisse Nachteile. So ist es oft recht aufwendig, die DNS-Proben mit den entsprechenden Markern auszustatten. Die Farbstoffmoleküle können den Nachweis beeinträchtigen und damit die Identifizierung von defekten Genen erschweren. Zudem zersetzen sich die Farbstoffmoleküle, wodurch präzise quantitative Untersuchungen unmöglich werden. Die Aachener Forscher umgehen diese Hindernisse mit ihrem Verfahren, da sie ohne jegliche Markermoleküle auskommen.

Die Wissenschaftler um Heinrich Kurz, Peter Haring-Bolivar und Michael Nagel nutzen die Tatsache, daß man mit elektromagnetischen Wellen von einigen Billionen Hertz herausfinden kann, ob zwei komplementäre DNS-Stränge sich miteinander verbunden (hybridisiert) haben oder getrennt vorliegen. Die Terahertz-Wellen, die im elektromagnetischen Spektrum zwischen

es, daß die elektromagnetischen Pulse lange auf die DNS-Moleküle einwirken, was die Empfindlichkeit deutlich verbessert.

Die Präzision ist mittlerweile so groß, daß ermittelt werden kann, wie stark DNS-Stränge in einer Probe hybridisiert sind. Selbst die Mutation eines einzelnen Gens läßt sich nachweisen („Applied Physics Letters“, Bd. 80, S. 154). Die Forscher demonstrierten das an dem sogenannten HFE-Gen, das bei Patienten mit Hämochromatoseleiden krankhaft verändert ist. Dabei handelt es sich um eine Stoffwechselerkrankung, die zu gefährlicher Eisenablagerung in verschiedenen Organen, insbesondere der Leber, führt. Die Forscher haben drei verschiedene DNS-Proben Terahertz-Pulsen ausgesetzt. In nur einer befand sich das Oligonukleotid mit dem mutierten HFE-Gen. Die Probe verschob die eingestrahlte Frequenz in charakteristischer Weise, so daß die Mutation eindeutig identifiziert werden konnte.

Die Aachener Forscher haben das Verfahren mittlerweile patentieren lassen. Bislang müssen die zu untersuchenden Proben allerdings noch auf das Polymerplättchen getropft und anschließend getrocknet werden. In weiterführenden Experimenten will man die DNS-Einzelstränge mit bekannten Gensequenzen auf einem Träger fixieren und das zu testende Material hinzugeben. Dann hätte man einen Terahertz-Gen-Chip verwirklicht. Damit ließe sich künftig auch eine größere Zahl an DNS-Proben mit Terahertz-Pulsen untersuchen. MANFRED LINDINGER