



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 19 428 T2 2008.01.03

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 360 329 B1

(51) Int Cl.⁸: C12Q 1/68 (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 19 428.8

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/GB02/00644

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 711 083.2

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2002/064829

(86) PCT-Anmeldetag: 13.02.2002

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 22.08.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 12.11.2003

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 11.04.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 03.01.2008

(30) Unionspriorität:

0103464 13.02.2001 GB

0103475 13.02.2001 GB

0103471 13.02.2001 GB

0104132 20.02.2001 GB

(73) Patentinhaber:

Pronostics Ltd., Babraham, Cambridge, GB

(74) Vertreter:

LEINWEBER & ZIMMERMANN, 80331 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(72) Erfinder:

GAREY, Caroline, Cambridge CB4 1BN, GB;
HADLEY, Jodie, Ely CB6 3WL, GB; ENGLAND, Mark, Cambridge CB4 6DG, GB

(54) Bezeichnung: BIOCHEMISCHE METHODE UND APPARAT ZUR DETEKTION GENETISCHER CHARAKTERISTIKA

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**Fachgebiet der Erfindung**

[0001] Diese Erfindung betrifft ein biochemisches Verfahren zur Detektion genetischer Eigenschaften gemäß der Präambel von Anspruch 1 im Anhang.

Hintergrund der Erfindung

[0002] In den letzten Jahren ist ein beträchtliches Interesse an den Verfahren und damit in Verbindung stehenden Systemen zur Bestimmung genetischer Eigenschaften zahlreicher Formen von Organismen, zum Beispiel Hefe, Bakterien und Säugetiere, entstanden. Früher wurden Tests zur Detektion genetischer Eigenschaften manuell hintereinander in Laboratorien durchgeführt. Später entwickelten sich technologische Entwicklungen betreffend genetische Charakterisierung in Richtung größerer Automatisierung mit assoziiertem höherem Detektionsdurchsatz. Solche technologischen Entwicklungen sind zum Beispiel durch das Human Genome Project veranlasst worden, wobei dieses Projekt gezeigt hat, dass es eigentlich in der Größenordnung von 30.000 bis 40.000 Gene im menschlichen Genom gibt. Mit Millionen genetischer Eigenschaften und Tausenden verschiedenen zu analysierenden Proben sind Hochdurchsatzverfahren zur Analyse genetischer Eigenschaften für den kontinuierlichen Fortschritt der Genwissenschaft sehr wichtig geworden. Es gibt zum Beispiel derzeit einen Bedarf an massiv parallelen Hochdurchsatztechnologien zum Screening von Proben auf Genexpression und Genotypisierung sowie zur Arzneimittelforschung und -entwicklung. Dieser Bedarf an Hochdurchsatzverfahren hat zu vielen neuen Technologien und assoziierten Verfahren zur Bestimmung genetischer Eigenschaften geführt, die im Handel erhältlich sind.

[0003] Es gibt mehrere bekannte Verfahren zur Bestimmung von genetischen Eigenschaften, wobei diese Verfahren eine Vielzahl von Komponentenversuchen umfassen, die individuell markiert sind; wenn die Versuche beendet sind, können sie unter Einsatz ihrer assoziierten Markierungen zur Identifikation abgelesen werden. Die derzeit verwendeten Markierungen umfassen:

- (a) das Positionieren jedes Versuchs auf der Oberfläche eines integrierten Messkreises, der als "DNA-Testchip" bekannt ist;
- (b) das Positionieren jedes Versuchs in einer Mikrotiterplatte oder in einem Rohr
- (c) das Positionieren jedes Versuchs auf der Oberfläche einer Membran und
- (d) Fluoreszenzspektrum oder andere Verfahren zur Identifikation von Teilchen, an welche die Versuche gebunden sind.

[0004] Diese bekannten Verfahren haben den

Nachteil, dass sie Komponenten für ihre Ausführung verwenden, die schwierig und teuer herzustellen und zu verwenden sind. Weiters leiden die Verfahren auch unter einem hohen Grad an Hintergrundinterferenz, die ihre potenziellen Anwendungen zur genetischen Charakterisierung einschränkt.

[0005] Im US-Patent Nr. US 6.027.880 ist eine Mikroanordnung beschrieben. Die Mikroanordnung beschreibt eine integrierte Schaltung, dessen Oberfläche in eine Vielzahl von räumlich angeordneten Stellen geteilt ist, wobei jede Stelle einem einzelnen Versuch entspricht. Jeder einzelne Versuch ist mit einem oder mehreren entsprechenden Nucleotiden daran bereitgestellt. Jede Stelle ist wirksam durch ihre räumliche Position auf der Oberfläche der integrierten Schaltung markiert. Das Unternehmen Affymetrix stellt solche Mikroanordnungen her, wobei jede Mikroanordnung in der Lage ist, durch parallele Analyse in der Größenordnung von 12.000 Vollängengenen zu analysieren. Da die Zahl der getesteten Proben auf derselben Mikroanordnung in den letzten Jahren auf mehrere Tausend angestiegen ist, hat die Nachfrage nach damit in Verbindung stehender Miniaturisierung der Ausrüstung zur Herstellung und nach spezialisiertem Materialumgang die Herstellung solcher Mikroanordnungen zunehmend komplex gemacht. Die genetischen Eigenschaften von Proben, die auf solchen Mikroanordnungen überwacht werden, müssen oft zuvor bekannt sein und isoliert werden; ein solches Vorwissen macht es ein kompliziertes und teures Verfahren, spezifische Mikroanordnungen gemäß Kundenanforderungen für jeden anderen Typ von zu untersuchendem Organismus oder zu untersuchender Spezies herzustellen. Weitere Nachteile, die mit dieser Technologie in Verbindung stehen, sind geringe Flexibilität, lange Herstellungszeiten, hohe Kosten und geringe Datenqualität.

[0006] Es müssen oft anfängliche Investitionskosten zur Herstellung der zuvor genannten Mikroanordnung berücksichtigt werden. Eine Mehrheit potenzieller Benutzer solcher Mikroanordnungen finden deren Kosten untragbar. Weiters bestehen hohe Risiken für potenzielle Benutzer, in Ausrüstung zu investieren, die Mikroanordnungen verwendet, da die Ausrüstung höchst anwendungsspezifisch und bald überholt ist. Aufgrund von wenigen speziellen Käufern dieser Form von Ausrüstung ist der Welterverkaufswert oft gering.

[0007] Instrumentationsgeräte, zum Beispiel Lesegeräte und Robotersysteme, die zur Durchführung von Mikroanordnungsversuchen verwendet werden, sind ebenfalls technisch fortgeschritten und daher sehr teuer. Weitere Nachteile sind geringe Empfindlichkeit und beträchtliches Hintergrundrauschen, das eine genaue Bestimmung von Versuchsergebnissen hemmt. Verfahren sind auch eingesetzt worden, um

die Reaktionskinetik und dadurch die Qualität von Ergebnissen für Mikroanordnungen zu verbessern. Zum Beispiel sind Verbesserungen von Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnissen von Mikroanordnungen durch die Verwendung von Kanälen und porösen Materialien in Akzo Nobels veröffentlichter internationaler PCT-Anmeldung Nr. WO 99/02266 beschrieben. In der Praxis ist herausgefunden worden, dass es problematisch ist, ausreichende Reaktionskinetik zu erreichen, wenn solche Mikroanordnungen verwendet werden. Wieder einmal haben diese Probleme zu einer komplizierten Herstellung geführt, welche die Flexibilität für Benutzer eingeschränkt hat, Versuche maßzuschneidern, wenn Mikroanordnungen verwendet werden.

[0008] Bioteile, die auf Mikroteilchen durchgeführt werden, stellen einen anderen Typ von massiv paralleler Anordnungstechnologie bereit und sind derzeit in Verwendung. Verfahren zur gegenseitigen Trennung von verschiedenen Proben sind durch Anheftung von Informationsmolekülen an kleine Träger erreicht worden, sodass viele Tests gleichzeitig durchgeführt werden können. Ein System, das dazu verwendet wird, die Träger gegenseitig zu unterscheiden, besteht normalerweise in Fluoreszenz- oder Reflexionsindizes.

[0009] In einer veröffentlichten internationalen PCT-Anmeldung Nr. WO 99/352923 ist ein Verfahren zur Analyse einer genetischen Eigenschaft in Form von differentieller Genexpression beschrieben. Das Verfahren umfasst eine Referenzpopulation von Nucleinsäuresonden, die mit Referenz-DNA hybridisiert sind, die auf festen Trägern kloniert sind. Die festen Träger sind Mikroteilchen und verwenden optische Markierungen, um mit den Polynucleotiden zu reagieren, um eine assoziierte Reaktion zu zeigen. Ein hochentwickeltes Sortiergerät wird dann dazu verwendet, die Träger auszusortieren, die reagiert haben, wobei eine solche Sortierung durch differentielle optische Signalintensität erreicht wird, die mit den verschiedenen Trägern assoziiert ist, wobei die optischen Markierungen Licht emittieren und die Mikroteilchenträger abhängig von der Intensität des von ihnen emittierten Lichts aussortiert werden. Ein solches Sortierungsverfahren ermöglicht größere Flexibilität als Mikroanordnungen in der Detektion von genetischen Eigenschaften durch die Verwendung in verschiedenen beladenen Mikroteilchen. Jedoch bestehen immer noch Probleme hinsichtlich der Komplexität der Instrumentation, die zur Bestimmung der verschiedenen Intensitätsausmaße des aus den aktiven Mikroteilchen emittierten Lichts erforderlich ist.

[0010] WO-A-97/14028 und US-A-5.981.180 offenbaren ein Verfahren zur diagnostischen und genetischen Multiplex-Analyse von Enzymen, DNA-Fragmenten, Antikörpern und anderen Biomolekülen.

Durchflusszytometrie wird dazu verwendet, markierte Kugelchen innerhalb eines Kugelchensets zu klassifizieren.

[0011] WO-A-00/55363 offenbart ein Verfahren zur Detektion und Analyse von Unterschieden zwischen Nucleinsäuren aus zwei Quellen, worin Targetkugelchen mit zwei Nucleinsäuren gemischt werden und durch Durchflusszytometrie analysiert werden.

[0012] DE-A-10031028 offenbart ein Verfahren zur Selektion von Teilchen mit einer vorgegebenen Eigenschaft aus einer Population, die eine große Zahl an unterschiedlichen Teilchen umfasst.

[0013] WO-A-95/32425 offenbart ein Verfahren zum Kodieren von Kombinationsbibliotheken unter Einsatz von mit Fluorophor markierten Kugelchen, und US-A-6.096.496 offenbart ein Kombinationschemiekugelchen, das einen elektromagnetischen spektralen Emittenten als einzigartigen Identifizierer besitzt.

[0014] US-A-4.568.630 offenbart ein Verfahren zur Herstellung einer anodisierten Aluminiumdruckplatte.

[0015] US-A-5.519.200 offenbart eine Identifikationsvorrichtung, die einen magnetisch-optischen Streifen und einen optischen Strichcode umfasst, worin der magnetisch-optische Streifen an einem bekannten Ort bezüglich des optischen Strichcodes positioniert wird, sodass bei visueller Identifikation des Strichcodes der Ort des magnetisch-optischen Streifen gefunden werden kann.

[0016] In der veröffentlichten internationalen PCT-Anmeldung Nr. WO 00/16893 des Anmelders ist eine Innovation betreffend die Verwendung von festen Trägern in einem Bioteil beschrieben und ein Verfahren zur Herstellung solcher Träger. Die Träger werden aus anodisiertem Metall, vorzugsweise Aluminium, hergestellt. Die Träger weisen z.B. daran gebundene Antikörper zur Bindung an Antigene auf.

[0017] Gegenwärtige Verfahren zur Detektion genetischer Eigenschaften betreffen Genexpressionsprofiling und Genotypisierungsanalyse. Solche Analysen werden derzeit unter Einsatz von DNA-Chips oder Mikroanordnungen und Spontanordnungen ausgeführt. Diese Verfahren haben den Nachteil einer variablen Qualität des Spottings, was zu geringer Verlässlichkeit der dadurch aus den Anordnungen erhaltenen Testergebnisse führen kann. Eine solche geringe Verlässlichkeit hat hingegen zu beträchtlichem Bedarf an Qualitätskontrolle in der Herstellung von Mikroanordnungen und Spontanordnungen geführt, um die Qualität des Spottings zu sichern. Weiters hat es sich als schwierig erwiesen, während der Herstellung die Reproduzierbarkeit der Hybridisierung zu sichern; das Problem der Sicherung von reproduzierbarer Hybridisierung hat zu Schwierigkeiten beim Er-

halten von verlässlichen Ergebnissen geführt, wenn Versuchsergebnisse reproduziert werden.

[0018] Vor kurzem sind farbkodierte Mikrokügelchen für Genotypisierung und Genexpressionsversuche verwendet worden. Diese Versuche sind jedoch in ihrer Anzahl von Codes, relativ hohen Herstellungskosten und daher hinsichtlich der Anzahl von Tests, die zu einem beliebigen Zeitpunkt durchgeführt werden können, eingeschränkt. Weitere Nachteile dieser Technologie sind die hohen Kosten der Geräte, die erforderlich sind, um Versuchsergebnisse abzulesen, und ungünstige Absorptions- und Emissionseigenschaften der verwendeten Farbstoffe.

[0019] Ein anderer bekannter Ansatz zur Detektion von genetischen Eigenschaften ist das Detektions- und Bewertungsverfahren von Einzelnucleotidpolymorphismus (SNP). Es gibt viele Verfahren zur SNP-Detektion und Bewertung, die verschiedene Nachteile haben. Einige der Verfahren, die in solcher SNP-Detektion enthalten sind, umfassen Miniaturhybridisierungsanordnungen (DNA-Chip), gelbasierte Analyse und dynamische allelespezifische Hybridisierung (DASH). Diese Verfahren können auch verwendet werden, wenn genetische Eigenschaften zur Arzneimitteltargetassoziation und Pharmakogenomik detektiert werden. Die Verfahren haben den Nachteil, Target-PCR-Amplifikation zu benötigen; eine solche Amplifikation stellt eine Belastung dar, die die Möglichkeiten für Maßstabsvergrößerung und Automatisierung einschränkt. Die meisten anderen Nachteile, die für die zuvor genannten Mikroanordnungen und Biotests erwähnt sind, zum Beispiel variable Qualität von Spotting, Reproduzierbarkeit von Hybridisierung und eingeschränkte Anzahl von Proben, die zu jedem Moment laufen gelassen werden können, sind auch auf diese Verfahren zutreffend.

[0020] Ein anderes Problem, das bei heutiger Gencharakterisierungstechnologie auftritt, ist der Bedarf an höchst ausgebildetem Personal und das Verständnis mehrerer verschiedener Systemanordnungen, die erforderlich sind, wenn zunehmende Zahlen an Versuchen zur Bestimmung von genetischen Eigenschaften durchgeführt werden. Solche Anforderungen an das Personal resultieren in relativ großen anfänglichen Investitionen in die Ausbildung von Personal. Es ist oft nötig, aufgrund der Validierungserfordernisse und zur Erhöhung der Verlässlichkeit der Analyseergebnisse wiederholt Versuche durchzuführen, die Kontrolle durch Wissenschaftler erfordern, welche die Verfügbarkeit dieser Wissenschaftler für andere Aktivitäten reduziert. Weiters gibt es in Industrien, wie z.B. Arzneimittelforschung und -entwicklung, weite Bereiche von Technologien, die im gesamten Prozess verwendet werden, die alle validiert werden müssen, was zu beträchtlichem Zeitbedarf, beträchtlichen Anforderungen und Kosten führt.

Zusammenfassung der Erfindung

[0021] Ein erstes Ziel der Erfindung ist es, ein verbessertes Verfahren zur Detektion genetischer Eigenschaften bereitzustellen.

[0022] Ein zweites Ziel der Erfindung ist es, ein billiges Hochdurchsatzverfahren zur Durchführung von Versuchen zur Detektion von genetischen Eigenschaften bereitzustellen.

[0023] Gemäß der Erfindung wird, um eines oder mehrere der zuvor genannten Ziele der Erfindung und andere Ziele zu erreichen, die aus der folgenden Beschreibung hervorgehen, ein Verfahren bereitgestellt, das in Anspruch 1 im Anhang definiert ist.

[0024] Das Verfahren ist von Vorteil, da es in der Lage ist, die zuvor genannten Ziele der Erfindung zu erreichen.

[0025] Daher betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Detektion genetischer Eigenschaften, wo Träger mit spezifischen Strichcodes ein Informationsmolekül an eine Hauptoberfläche davon angeheftet aufweisen. Die Anheftung der Moleküle an die Träger und die Suspension dieser in einem Fluid ermöglicht sehr gute Reaktionskinetik, wodurch die Empfindlichkeit verbessert wird sowie das Reaktionsvolumen und die Reduktionszeit reduziert werden. Die Probe, die potenziell eine oder mehrere detektierbare genetische Eigenschaften enthält, wird zu dem Fluid zugegeben. Ein Multiplex-Versuch von Hunderttausenden Tests in einem ist möglich, weil eine große Zahl an Trägern mit verschiedenen Strichcodes und angehefteten Informationsmolekülen gleichzeitig im Biotest vorliegen kann. Die Verwendung von solchen Molekülen in Kombination mit Trägern verringert den Bedarf für die Durchführung von Sammelversuchen oder wiederholten Versuchen. Verschiedene Formen von Signalen werden dazu verwendet, die Strichcodes der Träger und das Wechselwirkungssignal anzugeben, die eine Wechselwirkung mit einer oder mehreren genetischen Eigenschaften anzeigen. Ein solcher Ansatz führt zu einem weniger fortschrittlichen Lesegerät und Detektoreinheiten, die zur Durchführung von Testmessungen erforderlich sind, wodurch potenziell Kosten reduziert werden.

[0026] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die Träger vor der Anheftung von Informationsmolekülen daran oxidiert. Eine solche Anheftung ermöglicht der Oberfläche der Träger, über verbesserte mechanische und chemische Anheftungseigenschaften zu verfügen. Alternativ oder zusätzlich dazu können die Träger in einem oder mehreren Molekularbindungsmitteln beschichtet werden, um Informationsmolekülanhaltung daran zu verstärken.

[0027] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung führt eine Messeinheit die Detektion einer signalemittierenden Markierung und das Ablesen des Strichcodes im Wesentlichen gleichzeitig durch. Die gleichzeitige Messung verringert das Risiko von inkorrekttem Ablesen und erhöht den Durchsatz, da hochentwickelte Software nicht für das Nachverfolgen der Träger verwendet wird.

[0028] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung umfasst das Ablesen des Strichcodes das Orten einer oder mehrerer Eigenschaften, die so angeordnet sind, dass sie anzeigen, wie die gesammelte Information zu interpretieren ist. Dies macht es möglich, die Träger unabhängig von ihrer Position oder Durchflussrichtung durch z.B. ein Durchflusszytometriesystem zu identifizieren.

[0029] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung hat das Fluid, das beladene Träger enthält, auf ein Substrat platziert und in der Folge daran befestigt. Dies ermöglicht einen mehrfachen Anstieg der Durchsatzkapazität der Standardplanarableseverfahren, während nur geringfügige Anpassungen von bestehenden Ausrüstungsanordnungen erforderlich sind.

[0030] Gemäß einem besonderen Ansatz der Erfindung umfasst das Ablesen der Messeinheit das Fortbewegen des Substrats mit seinen assoziierten Trägern entlang eines vorgegebenen Wegs. Eine solche Bewegung entlang des Wegs wird bevorzugt durch Bewegung des Substrats mit Trägern erreicht, die sich an diesem befinden, während die Messeinheit stationär ist. Es ist offensichtlich, dass alternativ dazu die Messeinheit bewegt werden könnte, während das Substrat mit Trägern stationär ist. Diese Ansätze können zu im Wesentlichen allen Trägern im zu analysierenden Fluid führen. Die entsprechenden Positionen dieser Träger, die nur teilweise im Brennbereich der Messeinheit entlang des Messwegs liegen, werden registriert, sodass sie nur einmal analysiert werden.

[0031] In anderen bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung dienen die detektierten genetischen Eigenschaften der Genexpression, SNP-Analyse/Beurteilung, dem Nucleinsäuretest, der Arzneimitteltasoziation oder Pharmakogenomik. Diese Ausführungsformen der Erfindung umfassen ein System zur Durchführung von massiv parallelen multiplen Biotests zur Genexpressionanalyse, SNP-Analyse/Beurteilung, Arzneimitteltasoziation, Pharmakogenomik und/oder Nucleinsäuretest auf billige, schnelle und herkömmliche Art und Weise. Ein solches Schema erreicht durch die Herstellung einer Suspension, die viele Tausende verschiedene Formen von z.B. mikroverarbeiteten kodierten Trägern, auch Markierungen oder Mikromarkierungen genannt, umfasst, hohen Durchsatz. Jeder dieser Träger trägt Nucleinsäure- oder Peptidnucleinsäure-(PNA-)Informationsmolekü-

le. Die Träger mit angehefteten Informationsmolekülen werden mit der Probe gemischt, die potenziell die genetischen Eigenschaften umfasst, die getestet werden, gemeinsam mit einer signalemittierenden Markierung, nämlich einem Reportersystem, wie z.B. Fluoreszenz. Nur Träger mit Nucleinsäuresonden oder PNAs, die sich an untersuchte genetische Eigenschaften binden, binden sich an die signalemittierende Markierung, die dann eine Markierung emittiert, z.B. Fluoreszenz.

[0032] Eine Vorrichtung zur Detektion genetischer Eigenschaften kann Detektionsmittel und Identifikationsmittel aufweisen, die so angeordnet werden, dass zwei verschiedene Formen von Signalen registriert werden, wobei das erste Signal mit der Detektion von aktivierten signalemittierenden Markierungen und das zweite Signal mit dem Ablesen von Strichcodes von Trägern assoziiert ist. Eine solche Vielzahl von verschiedenen Formen von Signalen verringert den potenziellen Bedarf an Verwendung von fortschrittlicher und günstiger Bildverarbeitungsausrüstung.

[0033] Eine Ausführungsform eines festen Trägers, der in geeigneter Weise mit einer solchen Vorrichtung in einem Genexpressions-, SNP-Detektion/Beurteilungs-, Arzneimitteltasoziations- oder pharmakogenomischen biochemischen Tests verwendet wird, hat eine im Wesentlichen lineare oder planare Form und eine anodisierte Metalloberflächenschicht. Die größte Abmessung des Trägers ist bevorzugt weniger als etwa 250 µm, noch bevorzugter weniger als 150 µm und am bevorzugtesten weniger als etwa 100 µm lang, wodurch eine wässrige Lösung aus einer Vielzahl von Trägern formbar ist. Dies ermöglicht dieselbe Art von Biotest, die für mehrere verschiedene Versuchsformen verwendet werden kann.

[0034] In weiteren Ausführungsformen weist die Oberflächenschicht des Trägers eine Zellstrukturandoisierungsschicht mit der Wachstumsrichtung der Zellen der Anodisierungsschicht auf, die lotrecht zur Ebene der Oberflächenschicht ist. In geeigneter Weise weist der Träger Nucleinsäure oder PNA-Informationsmoleküle (Sonde) auf, die an die Oberflächenschicht gebunden sind. Die Oberflächenschicht des Trägers kann aus Aluminium und ebenfalls porös sein. Weiters ist die Porengröße der Oberflächenschicht in geeigneter Weise etwa an die Größe der zu bindenden Nucleinsäure- oder PNA-Moleküle angepasst. Dies stellt dem Träger exzellente mechanische und chemische Bindungseigenschaften zur Anheftung von Informationsmolekülen bereit.

[0035] Der in den Träger inkorporierte Strichcode ist ein räumlich variiertes Muster für Identifikationszwecke. In geeigneter Weise wird eine Messeinheit, zum Beispiel ein optisches Lesegerät, zum Ablesen der Muster und Identifikation der Träger verwendet.

[0036] Es versteht sich, dass Eigenschaften der Erfindung, die im Vorangegangen beschrieben sind, in beliebiger Kombination kombiniert werden können, ohne vom Schutzmfang der Erfindung abzuweichen.

Beschreibung der Zeichnungen

[0037] Im Folgenden sind Ausführungsformen der Erfindung durch Beispiele unter Verweis auf die Zeichnungen im Anhang beschrieben, worin:

[0038] [Fig. 1](#) ein Grundriss und eine Seitenansicht eines einzelnen Trägers ist, der einen Strichcode umfasst;

[0039] [Fig. 2](#) eine schematische Darstellung eines Biotests ist, der Träger, Informationsmoleküle und signalemittierende Markierungen umfasst;

[0040] [Fig. 3](#) ein Schnittbild in der Durchflussrichtung eines auf Durchfluss basierenden Lesegeräts ist;

[0041] [Fig. 4](#) ein schematisches Durchflussdiagramm der Inkubation und des Leseprozesses eines planarbasierten Lesegeräts ist;

[0042] [Fig. 5](#). eine schematische Darstellung ist, die ein planarbasiertes Lesegerät zum Abfragen von Trägern auf einem planaren Substrat veranschaulicht, und

[0043] [Fig. 6a](#), [Fig. 6b](#) schematische Grundrisse eines planaren Substrats sind, die Beispiele für den Messweg veranschaulichen, der vom planarbasierten Lesegerät eingeschlagen wird.

Beschreibung von Ausführungsformen der Erfindung

[0044] In [Fig. 1](#) ist eine Abbildung eines bevorzugten einzelnen Trägers **1** bereitgestellt. Ein solcher Träger wird in der folgenden Beschreibung auch „Mikromarkierung“ bezeichnet. Träger **1** kann aus einer großen Vielzahl von Materialien hergestellt werden, die von Polymeren, Glas bis hin zu Metalllegierungen reichen, wird aber bevorzugt aus einem Metall und am bevorzugtesten aus Aluminium hergestellt. Der Träger **1** inkorporiert einen Strichcode **2**, der in Form von zumindest einer/m (oder einer Kombination davon) Rille, Kerbe, Mulde, Ausstülpung, Vorsprung und am bevorzugtesten einem Loch vorliegt. Der Strichcode **2** ist in geeigneter Weise ein optischer Transmissions-Strichcode. Der Strichcode **2** wird als eine räumlich hintereinander liegende Reihe von Löchern implementiert, die sich über Träger **1** erstrecken. Solche Löcher können in verschiedener Form und Größe vorliegen. Sie sind auch in der Lage, einen sehr guten optischen Kontrast bereitzustellen, da feste Bereiche des Trägers **1** für Licht im Wesentli-

chen nicht durchlässig sind, während Löcher des Strichcodes **2** Licht, das dort empfangen wird, stark durchlassen.

[0045] Der Träger **1** kann verschiedener Form sein, hat aber vorzugsweise eine im Wesentlichen planare Form mit zumindest einer Hauptoberfläche **11**. Jeder Träger **1** dieser Art hat eine größte Abmessung **3** von weniger als etwa 250 µm, noch bevorzugter weniger als 150 µm und am bevorzugtesten weniger als etwa 100 µm Länge. Der Träger **1** hat in geeigneter Weise ein Verhältnis von Breite **4** z Länge **3** in einem Bereich von etwa 1:2 bis etwa 1:20, obwohl ein Verhältnisbereich von etwa 1:5 bis etwa 1:15 besonders bevorzugt ist. Weiters hat der Träger **1** eine Dicke **5** von vorzugsweise weniger als etwa 3 µm und am bevorzugtesten weniger als etwa 1 µm. Es ist gezeigt worden, dass die Dicke von weniger als etwa 1 µm ausreichend mechanische Trägerstärke bereitstellt, um Träger **1** in Biotests nutzbar zu machen. Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Träger **1** mit einer Länge **3** von etwa 100 µm, einer Breite **4** von etwa 10 µm und einer Dicke **5** von etwa 1 µm; solche Träger sind in der Lage, bis zu 100.000 verschiedene Identifikationssequenzstrichcodes **2** zu speichern. Versuchsdemonstrationen von bis zu 100.000 verschiedenen Varianten der Träger **1** zur Verwendung in Biotests zur genetischen Charakterisierungsversuche sind unternommen worden. Die Träger **1** von verschiedener Länge **3** in einem Bereich von 40 bis 100 µm, die zwischen zwei und fünf Dezimalstellen von Daten im Strichcode **2** tragen, sind zur Verwendung in verschiedenen Versuchen zur Detektion von genetischen Eigenschaften hergestellt worden.

[0046] Etwa zehn Millionen solcher Träger **1**, nämlich Mikromarkierungen, können auf einem einzelnen Substrat mit 6 Zoll Durchmesser, z.B. einem Siliciumwafer, unter Einsatz herkömmlicher etablierter Herstellungsverfahren hergestellt werden. Herkömmliche Photolithographie und Trockenätzverfahren sind Beispiele für solche Herstellungsverfahren, die eingesetzt werden, um eine anodisierte Aluminiumschicht herzustellen und zu strukturieren, um separate feste Träger **1** zu ergeben.

[0047] Ein Herstellungsverfahren zur Herstellung einer Vielzahl von Trägern, die Träger **1** ähnlich sind, umfasst die folgenden Schritte:

- (1) Abscheiden einer löslichen Trennschicht auf einem planaren Substrat;
- (2) Abscheiden einer Schicht von Aluminiummaterial auf die Trennschicht fern vom Substrat;
- (3) Definition von Trägereigenschaften in der Aluminiummaterialschicht durch photolithographische Verfahren und Ätzverfahren;
- (4) Optionales Anodisieren der Aluminiummaterialschicht und
- (5) Entfernen der Trennschicht unter Einsatz eines geeigneten Lösungsmittels, um die Träger

vom planaren Substrat getrennt zu erhalten.

[0048] Es versteht sich, dass Schritte (3) und (4) in beliebiger Reihenfolge durchgeführt werden können. Weiters kann, wenn erforderlich, Schritt (4) ausgelassen werden. Gegebenenfalls kann gasförmige Anodisierung des Aluminiummaterials in Schritt (2) verwendet werden; eine solche gasförmige Anodisation ist in der Lage, den Trägern **1** Anodisationsregionen zu verleihen, die sich tief in die Träger **1** erstrecken. Die Trennschicht ist bevorzugt Polymethylmethacrylat (PMMA) oder eine andere geeignete Form von Material, zum Beispiel ein optischer Widerstand, wie er in herkömmlicher Halbleitermikrobearbeitung verwendet wird, wobei die Trennschicht so ausgewählt wird, dass sie Eigenschaften aufweist, die der Aluminiummaterialschicht ermöglichen, hinsichtlich des planaren Substrats in den Schritten (3) und (4) an Ort und Stelle gehalten zu werden. Wenn PMMA verwendet wird, umfasst ein geeignetes Stelle gehalten zu werden. Wenn PMMA verwendet wird, umfasst ein geeignetes Lösungsmittel Aceton und/oder Methylisobutylketon (MIBK).

[0049] Nun zu [Fig. 2](#): darin ist ein Verfahren zur Detektion von genetischen Eigenschaften in der Form eines Biotests dargestellt, der im Allgemeinen durch **6** angegeben wird. Der Biotest **6** umfasst zwei Bindungsergebnisversuche, die von gegenseitig unterschiedlich exponierten molekularen Gruppierungen wie dargestellt gekennzeichnet sind. Weiters wird Test **6** durch Zusammenmischen von Suspensionen von ausgewählten Reihen von aktiven Trägern **1** erzeugt. Jeder aktive Träger **1** mit einem entsprechenden spezifischen Strichcode **2** hat ein einzigartiges Informationsmolekül **7**, das damit assoziiert ist, zum Beispiel eine Nucleinsäure oder PNA-Sonde, die damit assoziiert ist, die sich an eine spezifische Form von Probenmolekül **8** bindet und/oder damit wechselwirkt, das in der folgenden Gencharakterisierungsanalyse detektiert wird. Informationsmoleküle **7** werden in einer generischen Bedeutung verwendet, anstatt auf die Bedeutung eines Moleküls in seiner physikalischen oder chemischen Bedeutung beschränkt zu sein. Die Informationsmoleküle **7** können entweder bevor oder nachdem Träger **1** aus einem entsprechenden planaren Substrat freigesetzt werden, das in ihrer Herstellung verwendet wird, an die Träger **1** angeheftet werden. Verstärkte Beschichtung der Informationsmoleküle **7** auf die Träger **1** wird durch Anheftung der Moleküle **7** an die Träger **1** erreicht, nachdem sie aus dem assoziierten planaren Herstellungssubstrat freigesetzt wurden. Signalemittierende Markierungen, z.B. eine Markierung **9**, sind bevorzugte Fluoreszenzmarkierungen. Nur Träger mit Informationsmolekülen **7**, die sich an das detektierte Probenmolekül **8** mit genetischen Eigenschaften gebunden haben, fluoreszieren. Die Fluoreszenzmarkierung **9**, die an das detektierte Probenmolekül **8** gebunden ist, und indirekt das Informationsmolekül **7** verursacht

diese Fluoreszenz, die durch **10** angezeigt wird. Das Probenmolekül **8** umfasst vorzugsweise Materie für die Detektion von genetischen Eigenschaften. Das Probenmolekül **8** ist bevorzugt mit den signalemittierenden Markierungen **9** markiert, bevor es in den Biotest **6**, nämlich ein Fluid, vorzugsweise eine flüssige Lösung und am bevorzugtesten eine flüssige Lösung, einschließlich Wasser, eingeführt wird. Alternativ dazu können die signalemittierenden Markierungen **9** in die flüssige Lösung eingeführt werden, bevor die Probe, die genetisch charakterisiert werden soll, zugegeben wird. Das Ergebnis des Tests wird durch den Grad der Fluoreszenz verschiedener Formen von Trägern **1** gemessen. Die Fluoreszenzintensität der signalemittierenden Markierungen **9** quantifiziert das Ausmaß der detektierten Probenmoleküle **8** mit den genetischen Eigenschaften, die in Biotest **6** vorliegen. Versuche, in denen eine binäre ja/nein-Reaktionsangabe bevorzugt ist, erfordern nur die Bestimmung, ob Träger **1** im Biotest **6** fluoreszierend sind oder nicht.

[0050] Die Informationsmoleküle **7**, die an die Träger **1** angeheftet sind, werden vorzugsweise in Versuchen zur Detektion von Probenmolekülen mit spezifischen genetischen Eigenschaften in verschiedenen Ausführungsformen der Erfindung verwendet, zum Beispiel können die Moleküle **7** folgende sein:

- (a) Nucleinsäure- und/oder PNA-Moleküle zur Genexpressionsanalyse;
- (b) Nucleinsäure- und/oder PNA-Moleküle zur Einzelnucleotidpolymorphismus-(SNP-)Analyse;
- (c) Nucleinsäure- und/oder PNA-Moleküle zum Nucleinsäuretest;
- (d) Nucleinsäure- und/oder PNA-Moleküle zur Arzneimitteltargetassoziation; oder
- (e) Nucleinsäure- und/oder PNA-Moleküle für Pharmakogenomik.

[0051] Es versteht sich, dass die Informationsmoleküle **7** nicht auf (a) bis (e) oben beschränkt sind und einen umfassenden Bereich an Verbindungen umfassen können, die in der Lage sind, einzigartig unterschieden und identifiziert zu werden. Ein Beispiel für eine geeignete Verbindung ist ein DNA-Bindungsprotein und noch bevorzugter ein einzelsträngiges Bindungsprotein. Alle Moleküle in diesem breiten Bereich und/oder Sonden können an Träger angeheftet werden, die durch die Schritte (1) bis (5) oben entweder vor oder nach Ausführung von photolithographischen Operationen oder Freisetzung der Träger **1** aus dem planaren Substrat hergestellt werden. Die Informationsmoleküle **7** sind bevorzugt an nur eine Seite von Träger **1** angeheftet; alternativ dazu bedecken die Moleküle **7** vorzugsweise den Träger **1** als Ganzen oder teilweise.

[0052] Die Moleküle **7** können so angeordnet werden, dass sie sich nur schwach an die Träger **1** binden; eine solche schwache Bindung wird dadurch er-

reicht, indem die Aluminiumoberfläche **11** so angepasst wird, dass sie in einem unbehandelten Zustand ist, wenn sie in einer flüssigen Lösung inkubiert wird, zum Beispiel einer wässrigen Lösung. Durch Modifikation der Oberfläche **11** der Träger **1** oder der Informationsmoleküle **7** kann eine solche Bindung selektiv verstärkt werden. Das Anodisieren der Anheftungsfläche **11** der Träger **1** ist eine Art, eine solche Verstärkung bereitzustellen. Verfahren zum Züchten der porösen Oberflächen auf Aluminium sind fachbekannt. Ebenso sind Verfahren zum Versiegeln solcher porösen Oberflächen bekannt. Der Anmelder hat dieses Wissen genutzt, um einen relativ einfachen Prozess zum Züchten einer absorbierenden Oberfläche zu entwickeln, die genau kontrollierte Porosität und Tiefe aufweist. Solche porösen Oberflächen sind in der Lage, sich gut an bevorzugte Nucleinsäure- oder PNA-Moleküle zu binden. Der Einsatz eines Avidin-Biotin-Systems ist ein anderer Ansatz zur Verbesserung der Bindung zwischen den Trägern **1** und ihren assoziierten Informationsmolekülen **7**. Die Oberfläche **11** von Träger **1** kann auch mit einem Polymermaterial wie z.B. Silan und/oder Biotin behandelt werden, um weitere Anheftungseigenschaften zu verstärken. Die Träger **1** weisen vorzugsweise Silan auf, das auf ihre Oberflächen **11** gebrannt ist. Das Anheften von Bindungsmolekülen, z.B. das Avidin-Biotin-Sandwich-System, an die Informationsmoleküle **7** verstärkt weiters ihre chemischen molekularen Anheftungseigenschaften.

[0053] Eine solche verstärkte Anheftung ist wichtig, weil sie den Sondenmolekülen **7** ermöglicht, während der Herstellung stark an die Trägeroberfläche **11** gebunden zu werden, während schwache nicht-spezifische Bindung von Fluoreszenztargetmolekülen **8** während der Tests aufrechterhalten wird. Weiters wird eine solche verstärkte Anheftung vorzugsweise dadurch erreicht, dass kovalente Bindungen zwischen Anheftungsfläche **11** des Trägers **1** und dem Informationsmolekül **7** bestehen. Die kovalenten Bindungen vermeiden, dass die Informationsmoleküle **7** von den Trägern **1** abgelöst werden und während der Analyse störendes Hintergrundrauschen im Biostest **6** verursachen. Es ist herausgefunden worden, dass es wichtig ist, die aktiven Träger **1** nach Anheftung zu waschen, wobei diese Träger Informationsmoleküle **7** daran angeheftet aufweisen, um überschüssige Informationsmoleküle **7** zu entfernen, die andererseits das Rauschen im Biostest **6** während der Analyse erhöhen könnten. Die Unterscheidung der Tests wird dadurch durch ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis verstärkt.

[0054] Wie im Vorangegangenen beschrieben ist jeder andere Strichcode **2**, der auf den Trägern **1** hergestellt wird, mit einem einzigartigen entsprechenden Informationsmolekül **7** assoziiert. Der Strichcode **2** wird vorzugsweise auf den Trägern **1** als eine Reihe von Löchern unter Einsatz von kodierenden Sche-

men ähnlich jenen, die auf herkömmlichen Strichcodesystemen zu finden sind, zum Beispiel wie sie zur Markierung von Ware im Handel erhältlich sind, gespeichert. Ein solcher Code ermöglicht die Verwendung von bestehender Ablesetechnologie, um die Strichcodes **2** der Träger **1** zu identifizieren, wodurch die anfängliche Investition verringert wird, wenn Technologie gemäß der Erfindung eingeführt wird.

[0055] Nun sind Ablesesysteme zur Verwendung mit Biostest **6** und assoziierten Trägern beschrieben.

[0056] Der Anmelder hat zwei Klassen von Ablesesystemen entwickelt. Diese basieren auf Durchflusszellen zum Umgang mit den Trägern **1** und auf planarer Bildgebung von ausplattierten Trägern **1**.

[0057] Ein durchflussbasiertes Ablesesystem, im Aufbau ähnlich einem Durchflusszytometer, kann dazu verwendet werden, Tausende von Trägern **1** pro Sekunde durchzuziehen, wodurch der Strichcode **2** jedes Trägers **1** und die Ergebnisse des assoziierten Testergebnisses gleichzeitig abgelesen werden. Das Testergebnis wird als binäres ja/nein-Ergebnis oder durch den Grad von Fluoreszenz **10** gemessen. Alternativ dazu kann ein planares Ablesesystem verwendet werden, worin;

- (a) die Träger **1** auf einem planaren Substrat ausplattiert werden und dann
- (b) Fluoreszenzmikroskopie und assozierte Bildverarbeitung verwendet werden, um die Strichcodes der Träger und die Ergebnisse der assoziierten Tests abzulesen.

[0058] Ausführungsformen des durchflussbasierten Ablesesystems und des planaren Ablesesystems sind nun unter Verweis auf die [Fig. 3](#), [Fig. 4](#), [Fig. 5](#) und 6 detaillierter beschrieben.

[0059] In [Fig. 3](#) ist ein Durchflusszellenlesegerät dargestellt, das im Allgemeinen durch **30** gekennzeichnet ist. Das Lesegerät **30** umfasst ein Durchflussrohr **31** mit einem Stromauf- und einem Stromabende. Am Stromaufende befindet sich innerhalb von Rohr **31** eine Injektionsdüse **33** in Fluidverbindung mit einer assoziierten Fokussierungszone **32**, wobei die Zone **32** sich außerhalb von Rohr **31** befindet. Die Zone **32** wird enger, wo sie mit Düse **33** eine Grenzfläche bildet. Weiters umfasst die Düse **33** an ihrem entfernten Ende innerhalb von Rohr **31** eine Austrittsöffnung **43**.

[0060] Am Stromabende umfasst das Lesegerät **30** eine Messeinheit, die durch **35** angegeben ist, zum Ablesen von Trägern **1**, die bei Betrieb im Flüssigdurchfluss aus Düse **33** am Stromaufende zum Messgerät **35** am Stromabende geleitet werden. Das Gerät **35** umfasst eine Ablesezone **34**, eine Leseeinheit **37**, eine Lichtquelle **38**, eine Detektoreinheit **40**, eine sig-

nalementtierende Einheit **39** und eine Verarbeitungseinheit **36**. Die signalemittierende Einheit **39** ist vorzugsweise eine Fluoreszenzquelle.

[0061] Der Betrieb des Lesegeräts **30** ist anfänglich allgemein beschrieben.

[0062] Ein Biotest **6**, zum Beispiel eine Flüssigkeit, die eine Vielzahl von Trägern **1** umfasst, die darin dispergiert sind, wird in die Fokussierungszone **32** eingeführt. Weiters wird ein Durchfluss von Fluid **45**, zum Beispiel filtriertes Wasser, entlang Rohr **31** in einer Richtung vom Stromauflende in Richtung Stromabende erzeugt. Die Träger **1** werden in der Fokussierungszone **32** durch das enger werdende Profil der Zone **32** darin unterstützt, sich in einer reihenartigen Formation wie dargestellt anzuordnen. Die Träger **1** werden aus der Austrittsöffnung **43** ausgeworfen und in Durchfluss **45** entlang Rohr **32** in die Ablesezone **34** und letztlich daran vorbei geleitet. Wenn einer oder mehrere der Träger **1** in die Lesezone **34** eintreten, beleuchtet Licht aus Quelle **38** einen oder mehrere Träger **1**, sodass sie als Umriss an der Leseeinheit **37** erscheinen. Die Leseeinheit **37** erzeugt ein entsprechendes Umrissignal, das an die Verarbeitungseinheit **36** für nachfolgende Bildverarbeitung weitergeleitet wird, um den Strichcode **2** der Träger **1** zu bestimmen. Die signalemittierende Einheit **39** beleuchtet auch die Zone **34** mit Strahlen mit einer Wellenlänge, die ausgewählt ist, um Fluoreszenz in einen oder mehreren aktiven Trägern **1** zu induzieren. Die Detektoreinheit **39** detektiert beliebige Fluoreszenz, die in Zone **34** auftritt, und erzeugt ein entsprechendes Fluoreszenzsignal, das in der Folge von der Verarbeitungseinheit **36** empfangen wird. Für jeden Träger **1**, der durch Zone **34** transportiert wird, wird die Verarbeitungseinheit **36** so programmiert, dass der Strichcode **2** des Trägers **1** mit seinem entsprechenden Fluoreszenzausmaß bestimmt wird. Weiters ist die Verarbeitungseinheit **36** auch mit einer assoziierten Datenbank verbunden, die den Strichcode **2** mit einem Test in Verbindung stellt, der von seinen assoziierten Informationsmolekülen **7** bereitgestellt wird.

[0063] Vorzugsweise ist das Fluid **45**, das bei Betrieb entlang von Röhre **31** fließt, eine Flüssigkeit. Alternativ dazu kann das Fluid **45** ein Gas bei reduziertem Druck in Bezug auf Düse **33** sein, sodass Flüssigkeit, welche die Träger **1** zur Austrittsöffnung **43** führt, an Öffnung **43** verdampft wird, wodurch das Lancieren von Trägern **1** in Rohr **31** unterstützt wird. Während es einfacher ist, ein laminares Durchflussschema innerhalb von Rohr **31** zu schaffen, wenn Fluid, das dadurch fließt, eine Flüssigkeit ist, bietet der Gasdurchfluss durch Rohr **31** einen potenziell extrem schnellen Durchsatz von Träger **1** und assoziierte Abfragung in Zone **34**.

[0064] Entwurf und Betrieb des Lesegeräts **30** sind nun detaillierter beschrieben.

[0065] Das Lesegerät **30** ist so entworfen, dass es induziert, dass die Träger **1**, nämlich Mikromarkierungen, entlang einer zentralen Region eines Rohrs **31** durch die definierte Abfragezone **34** fließen. Durch die Verwendung einer Konfiguration mit beschleunigtem Hüllfluid **41** und der Injektionsdüse **33** werden die Träger **1**, die in die zentrale Region von Rohr **31** injiziert werden, einer hydrodynamischen Fokussierungswirkung **42** unterworfen, die verursacht, dass alle Träger **1** sich der Länge nach anordnen, nämlich axial, und durch einen gut definierten Brennpunkt **44** in der Abfragezone **34** stromab einer Austrittsöffnung **43** geleitet werden. In Rohr **31** gibt es einen laminaren Durchfluss eines Lesefluids **45**, das sich mit der Biotestlösung **6** mischt, die durch Injektionsdüse **33** in Rohr **31** eintritt. Der Abstand zwischen der Austrittsöffnung **43** und der Abfragezone **34** muss ausreichend lang sein, um jegliche Turbulenz abzuleiten, die durch Injektionsdüse **33** verursacht wird. Diese ausreichende Länge ermöglicht einen im Wesentlichen laminaren Durchfluss der Leseflüssigkeit **45** und stellt daher die Träger **1** mit einer nicht-oszillierenden Bewegung hinter dem Brennpunkt **44** bereit. Wenn erforderlich kann Düse **33** mit einer radial symmetrischen Anordnung von Zuführrohren aus der Fokussierungszone **32** bereitgestellt sein, um ein symmetrisches Geschwindigkeitsprofil innerhalb von Rohr **31** zu erreichen. Ein Geschwindigkeitsprofil **61**, das in [Fig. 3](#) enthalten ist, stellt eine Abbildung der Geschwindigkeit von einem im Wesentlichen laminaren Fluiddurchfluss in Rohr **31** bereit, wobei die Fluidgeschwindigkeit von einer zentralen Region von Rohr **31** in Richtung der inneren peripheren Oberflächen von Rohr **31** zunimmt. In einer Grenzflächenregion in enger Nähe zu den peripheren Oberflächen von Rohr **31** wird an der inneren Oberfläche von Rohr **31** die Fluidgeschwindigkeit progressiv auf im Wesentlichen null reduziert.

[0066] Vor dem Eintritt in Rohr **31** treten die Träger **1** durch die Fokussierungszone **32** hindurch, die Träger **1** zur Injektion in Rohr **31** arrangieren soll. Die Träger **1** werden durch Rohr **31** an die Abfragezone **34** transportiert, wo sie von der Messeinheit **35** abgefragt werden, wenn sie sich am Brennpunkt **44** befinden. Vorzugsweise haben die Träger **1**, die im durchflussbasierten Ablesesystem **30** verwendet werden, Informationsmoleküle **7** an zumindest zwei gegenüberliegenden Hauptoberflächen **11** der Träger **1** angeheftet.

[0067] Die Lichtquelle **38** emittiert Licht, das durch die Ablesezone **34** hindurchtritt und den Träger **1** am Brennpunkt **44** beleuchtet. Vorzugsweise emittiert die Lichtquelle **38** Licht in einer Ebene A-A, die im Wesentlichen lotrecht zur Richtung des Durchflusses **45** des Bioteests verläuft, und aus zwei unterschiedlichen radialen Richtungen, wobei die radialen Richtungen vorzugsweise über einen gegenseitigen Winkelabstand verfügen, z.B. einen gegenseitigen Winkelabstand

and von etwa 45°. Eine solche Anordnung der Beleuchtung von Träger 1 im Brennpunkt 44 ermöglicht dem Träger 1, unabhängig von seiner Rotationsposition entlang seiner Längsachse identifiziert zu werden. Die Ableseeinheit 37, die sich im Wesentlichen an der gegenüberliegenden Seite der Abfragezone 34 in Bezug auf Lichtquelle 38 befindet, liest das Licht, das durch einen oder mehrere Träger 1 hindurchtritt, am Brennpunkt 44. Die Ableseeinheit 37 steht in optischer Verbindung mit den Trägern 1, wenn sie durch die Abfragezone 34 durchgeleitet werden. Eine Eigenschaft in Form einer Markierung an einem Ende jedes Trägers 1 wird dazu verwendet, der Ableseeinheit 37 anzuzeigen, wie die abgelesene Information zu interpretieren ist. Dies ermöglicht Träger 1, aus jeglicher Richtung entlang seiner Längsachse gelesen zu werden. Die Markierung kann auch dazu verwendet werden, die Zahl von möglichen Strichcodes auf einem Träger 1 auf weit über 100.000 zu erhöhen. Zum Beispiel ist die Verwendung von vier verschiedenen Markierungen auf separaten Reihen von Trägern 1 in der Lage, die Zahl der Identifikationskombinationen von Trägern auf etwa 400.000 zu erhöhen. Eine alternative Eigenschaft, um anzuzeigen, wie Informationscodes gelesen werden sollen, ist es, jeden Block mit 0 zu beginnen und mit 1 zu beenden oder umgekehrt. Weitere Alternativen für diese Eigenschaften sind Fehlerüberprüfungsdaten für Paritätsbitüberprüfungen und/oder Durchlassfehlerkorrektur, wodurch die Verlässlichkeit des Tests verbessert wird.

[0068] Im Betrieb emittiert die signalemittierende Einheit 39 Strahlung, zum Beispiel Fluoreszenzlicht, die verursacht, dass die Träger 1, die mit den Probenmolekülen 8 und der signalemittierende Markierung 9 reagiert haben, die entsprechenden Fluoreszenzstrahlen 10 abgeben. Die Detektoreinheit 40 misst das Ausmaß der Intensität der Fluoreszenzstrahlung 10, die von aktivierte Signalmarkierungen 9 auf den Trägern 1 abgegeben werden. Diese Intensität zeigt den Grad der Reaktion, der extrapoliert werden kann, um die Menge von reaktivem Probenmolekül 8, das in der Probe vom Biostest 6 auf genetische Eigenschaften gegenwärtig ist, zu bestimmen. Die Verarbeitungseinheit 36 beurteilt dann die Information der detektierten Strichcodes 2 der Träger 1, die von der Ableseeinheit 37 abgelesen werden, und in welchem Ausmaß diese Träger 1 ein Signal 10 abgegeben haben, das von der Detektoreinheit 40 detektiert wird. Die Information wird dann mit der entsprechenden Information einer Datenbank mit voreingestellten Informationen verifiziert, die spezielle Strichcodes 2 mit spezifischen Informationsmolekülen 7 verbindet.

[0069] Sobald eine ausreichende Zahl an Trägern 1 gelesen worden ist, berechnet die Verarbeitungseinheit 36 der Messeinheit 35 die Ergebnisse der Tests, die mit den Trägern 1 assoziiert sind. Diese ausreichende Zahl liegt vorzugsweise zwischen 10 und 100

Kopien jeder Art der Träger 1, wobei diese Zahl bevorzugt ist, um eine statistische Analyse zu ermöglichen, die auf Testergebnissen durchgeführt wird. Zum Beispiel kann eine statistische Analyse, wie z.B. die Berechnung des Mittelwerts und der Standardabweichung, für Fluoreszenz 10 ausgeführt werden, die mit jeder Art von Informationsmolekül 8, das gegenwärtig ist, assoziiert ist. Die Verarbeitungseinheit 36 kontrolliert auch die Lese- und Detektoreinheit 37, 40, sodass jeder individuelle Träger 1 nur einmal analysiert wird. Es kann auch möglich sein, die Fluoreszenz 10 der Träger 1 zu analysieren, die durch das Durchfluslesegerät 30 hindurchtreten, um die Menge der verarbeiteten Information zu verringern.

[0070] In [Fig. 4](#) ist ein Inkubationsprozess 46 dargestellt, der die folgenden Schritte umfasst:

- (a) Positionieren von Trägern 1 auf ein planares Substrat 49, zum Beispiel einen Chip, einen Glasobjektträger oder eine Mikroanordnung, um ein entsprechendes trägerbeladenes Substrat 48 bereitzustellen, und
- (b) Abfragen des trägerbeladenen Substrats 48 unter Einsatz einer planaren Messeinheit 35 wie in [Fig. 3](#) dargestellt und im Vorangegangenen beschrieben.

[0071] Der Inkubationsprozess 46 umfasst die Mischung der Träger 1, die angeheftete Informationsmoleküle 7 tragen, mit einer Probe, welche die Moleküle 8 mit genetischen Eigenschaften enthält, in einer flüssigen Biostestlösung 6. Die Träger 1 werden dann auf dem planaren Substrat 49 abgeschieden und können in der Folge getrocknet werden, um das trägerbeladene Substrat 48 zu erzeugen. Dann misst die Messeinheit 35 das Ausmaß der Fluoreszenz 10 und auch die Strichcodes 2 der verschiedenen Träger 1 des trägerbeladenen Substrats 48. Normalerweise werden alle Träger 1 auf dem beladenen Substrat 48 analysiert, um die Gesamtqualität des Versuchs zu verifizieren. In Fällen, wo ein Interesse an Zeitersparnis und/oder Verarbeitungskapazität bestehen könnte, kann die Software der Verarbeitungseinheit 36 bevorzugt konfiguriert werden, um nur die Träger 1 zu analysieren, die ein Signal 10 abgeben, zum Beispiel durch eine Fluoreszenzsignalmarkierung 9, die anzeigt, dass eine Wechselwirkung mit den Molekülen 8 mit den genetischen Eigenschaften aufgetreten ist. Die Analyse des beladenen Substrats 48 unter Einsatz der planaren Messeinheit 35 ist ein sehr kosteneffizienter, sehr einfach durchzuführender und geeigneter Weg, um die Analysekapazität für geringe bis mittlere Probenzahlen im Bereich von zum Beispiel einzelnen Zahlen auf ein paar Tausende Träger auf jedem Substrat 48 zu vervielfachen.

[0072] Ein planares Lesesystem ist in [Fig. 5](#) veranschaulicht und im Allgemeinen durch 62 bezeichnet. Im Lesegerät 62 sind Träger 1 ausplattiert, nämlich fest oder in einer Flüssigkeit auf diesem planaren

lichtdurchlässigen Substrat **49** abgeschieden. Vorzugsweise wird das planare Substrat **49** aus einem Polymer, Glas oder siliciumbasierten Material hergestellt, z.B. ein Mikroskopobjektträger, und liegt am bevorzugtesten in Form einer Mikroanordnung vor. Danach wird die Messeinheit **35**, die so angeordnet ist, um herkömmliche Fluoreszenzmikroskopie durchzuführen, dazu verwendet, das trägerplattierte Substrat **49** systematisch zu analysieren. Bevorzugte Wege **60** für systematische Abfragen des Substrats **49** sind in [Fig. 6a](#) und [Fig. 6b](#) dargestellt. [Fig. 6a](#) ist eine Darstellung eines Abfragesystems vom Mäandertyp, während [Fig. 6b](#) eine Darstellung eines spiralförmigen Abfragesystems ist. Es gibt selbstverständlich viele andere mögliche Wege **60**, die Fachleuten offensichtlich sind, zum Beispiel die Bewegung von Substrat **49** in einer entgegengesetzten Richtung zu Weg **60** oder Bewegung des Substrats auf einem mäanderförmigen diagonalen Weg. Jedoch sind die Systeme der [Fig. 6a](#), [Fig. 6b](#) wirksam, um eine erhöhte Geschwindigkeit der Ablesung von Träger **1** zu erreichen. Vorzugsweise wird eine durch einen Schrittmotor betätigte Basisplatte **50**, die das Substrat **49** unterstützt und trägt, dazu verwendet, das Substrat **49** zu bewegen, während die Messeinheit **35** stationär gehalten wird. Die Positionen der Träger **1** werden geortet, sodass sie nur einmal analysiert werden.

[0073] Die Leseeinheit **37** der planaren Messeinheit **35** zur Bildverarbeitung wird dazu verwendet, digitale Bilder jedes Bereichs des Substrats **49** zu machen, an welche die Träger **1** befestigt wurden. Die dadurch erhaltenen digitalen Bilder entsprechen Licht, das durch Substrat **49** und Basisplatte **50** und dann durch die Träger **1** übertragen wird, wobei die Träger **1** im Umriss zu sehen sind, wobei solche Umrisse der Träger **1** von der Leseeinheit **37** in Kombination mit einer Verarbeitungseinheit **55** analysiert werden. Der Strichcode **2**, der mit jedem Träger **1** assoziiert ist, wird daher aus seinem übertragenen Lichtprofil durch Leseeinheit **37** identifiziert. Die signalemittierende Einheit **39** erzeugt ein Fluoreszenzsignal, wobei das Signal die Markierungen **9** auf den Trägern **1** erzeugt, die mit Fluoreszenz **10** der Moleküle **8** mit den genetischen Eigenschaften wechselgewirkt haben. Eine Detektoreinheit **40** detektiert das Ausmaß der Fluoreszenz **10** aus aktivierten Trägern **1**, um den Grad der Reaktion zu identifizieren. Das Fluoreszenzsignal **10**, das über die Oberfläche **11** des aktivierten Trägers **1** integriert ist, wird in Zusammenhang mit dem Identifikationsstrichcode **2** aufgezeichnet, um Datenreihen zu schaffen, die statistisch analysiert werden können.

[0074] Die Verarbeitungseinheit **55** ist mit der Lichtquelle **38**, der Signaleinheit **39**, der Leseeinheit **37** und der Detektoreinheit **40** und einem Display **56** verbunden. Weiters umfasst die Verarbeitungseinheit **55** ein Kontrollsyste zur Kontrolle der Lichtquelle **38**

und der Signaleinheit **39**. Der Lichtumriss und Fluoreszenzsignale **10** von den Trägern **1** passieren über eine optische Anordnung **51**, z.B. eine Anordnung, die eine oder mehrere Linsen und/oder einen oder mehrere Spiegel umfasst, in Richtung Detektoreinheit **40** und Leseeinheit **37**. Ein Spiegel **52** wird dazu verwendet, die optischen Signale in zwei Strahlengänge zu trennen, und optische Filter **53**, **54** werden verwendet, um unerwünschte optische Signale basierend auf ihren Wellenlängen wegzufiltern. Alternativ dazu können die Lichtquelle **38** und Signaleinheit **39** in Intervallen ein- und ausgeschaltet werden, zum Beispiel immer abwechselnd. Signale werden von der Leseeinheit **37** und Detektoreinheit **40** erhalten, die verarbeitet werden und entsprechend statistischen Analyseergebnissen auf einem Display **56** präsentiert werden. Ähnliche Zahlen von jeder Art von Trägern **1** sind erforderlich, um optimale statistische Analyse von Versuchen zu ergeben. Eine solche statistische Analyse ist fachbekannt.

[0075] Die bevorzugte Ausführungsform des biochemischen Verfahrens zur Detektion einer oder mehrerer genetischer Eigenschaften verwendet Träger **1** mit Strichcode **2**, wie zuvor beschrieben wurde. Das Verfahren umfasst mehrere Schritte, die in mehreren verschiedenen Reihenfolgen durchgeführt werden können und nun detaillierter beschrieben sind.

[0076] Die Informationsmoleküle **7** sind an zumindest eine Hauptoberfläche **11** der Träger **1** angeheftet, um die Detektion von potenzieller Materie **8** mit genetischen Eigenschaften in einer Probe zu ermöglichen. Träger **1** mit zumindest einer Form von Strichcode **2** werden dann in einem Fluid **6** suspendiert, um eine dreidimensionale Anordnung zu ermöglichen, wo die Träger **1** ins Fluid **6** eingetaucht werden. Die dreidimensionale Anordnung ermöglicht sehr gute Reaktionskinetik. Die Zahl verschiedener Arten von Träger **1**, die in Fluid **6** suspendiert sind, hängt vom erforderlichen Testdurchsatz ab, kann aber in der Höhe von Hunderten, Tausenden oder gar Millionen sein. Die Zahl derselben Arten von Träger **1**, die in Fluid **6** suspendiert sind, hängt unter anderem von der Qualität der statistischen Analyse und der Einfachheit der Analyse ab.

[0077] Die Probe, die potenzielle Materie **8** mit genetischen Eigenschaften enthält und analysiert werden soll, wird zum Fluid **6** zugegeben, bevor oder nachdem Träger **1** im Fluid suspendiert worden sind. Signalemittierende Markierungen **9** werden ebenfalls zu Fluid **6** zugegeben. Diese signalemittierenden Markierungen **9** werden dazu verwendet, Wechselwirkung anzuzeigen, z.B. Bindung zwischen Informationsmolekülen **7** auf den Trägern **1** und der Materie **8** mit genetischen Eigenschaften, die in der analysierten Probe gesucht werden. Es gibt viele verschiedene Wege, um die signalemittierende Markierung **9** zu Fluid **6** zuzugeben. Sie können zum Beispiel separat

zum Fluid **6** zugegeben werden, an die zu analysierende Materie **8** mit genetischen Eigenschaften angeheftet werden, bevor die Probe zu Fluid **6** zugegeben wird, oder an das Informationsmolekül **7** angeheftet werden, bevor oder nachdem sie an die Träger **1** angeheftet werden. Es gibt viele verschiedene Wege, wie signalemittierende Markierungen **9** diese Wechselwirkung zwischen den Informationsmolekülen **7** und der Materie **8** mit den genetischen Eigenschaften in der analysierten Probe anzeigen können.

[0078] Einer dieser Wege ist jener, wenn ein Signal, wie z.B. Fluoreszenz oder Licht einer anderen Wellenlänge (Farbe), durch die signalemittierende Markierung **9** aktiviert wird, wenn eine Wechselwirkung zwischen einem Informationsmolekül **7**, einer übereinstimmenden Materie **8** mit genetischen Eigenschaften und der signalemittierenden Markierung **9** besteht. Alternativ dazu werden die signalemittierenden Markierungen **9** aktiviert, bevor jegliche Wechselwirkung mit der Materie **8** mit den genetischen Eigenschaften eintritt. Wenn eine Wechselwirkung zwischen dem Informationsmolekül **7** und der Materie **8** mit den genetischen Eigenschaften besteht, wird die aktive signalemittierende Markierung **9** aus anderen Molekülen freigesetzt, die ihr Signal deaktivieren. Dies führt zu einer Detektion, die im Gegensatz zu den zuvor diskutierten steht, d.h. das Fehlen eines Signals gibt an, dass eine Reaktion auf einem Träger eingetreten ist, z.B. in einem ja/nein-Versuch. Ähnlich kann der Rückgang des Fluoreszenzsignals **10** ein Indikator für die Menge der Materie **8** mit genetischen Eigenschaften sein, die in der analysierten Probe gegenwärtig ist, die in Fluid **6** eingeführt wurde.

[0079] Das Fluid **6**, das Träger **1** mit Informationsmolekülen **7**, mit der zu analysierenden Probe **8** und den signalemittierenden Markierungen **9** enthält, wird unter Einsatz einer Detektionseinheit **40** und einer Leseeinheit **37** analysiert. Die Leseeinheit **37** liest die Strichcodes **2** von zumindest jenen Trägern **1** mit Informationsmolekülen **7**, die mit der Materie **8** mit den genetischen Eigenschaften in der analysierten Probe reagiert haben. Es kann auch bevorzugt sein, die Strichcodes **2** aller Träger **1** als Qualitätskontrolle des Multiplex-Versuchs abzulesen. Die Detektionseinheit **40** detektiert das Fehlen oder die Gegenwart von Wechselwirkungssignalen **10** der signalemittierenden Markierungen **9**. In einer alternativen Form von biochemischen Testverfahren kann mehr als ein Signal auf jedem Träger verwendet werden, was die Gegenwart von zwei oder mehreren genetischen Eigenschaften **8** in der analysierten Probe angibt. Dies würde bedeuten, dass zwei oder mehrere unterschiedliche Informationsmoleküle **7** an denselben Träger **1** angeheftet sind. In einem solchen Fall würden die signalemittierenden Markierungen **9** ein anderes Signal **10** abgeben, abhängig von der Materie **8** mit den genetischen Eigenschaften, die an die Informationsmoleküle **7** bindet. Ein anderes bevorzugtes Verfah-

ren, das zur Detektion von genetischen Eigenschaften verwendet wird, wie z.B. verschiedene Genotypen, wird dazu verwendet, die kombinierten Signale aus zwei oder mehreren Trägern **1** mit verschiedenen Strichcodes **2** zu verwenden, um die Gegenwart der genetischen Eigenschaften anzuzeigen. Die Signalkombinationen können zum Beispiel ein aktiver Träger A und passiver Träger B, aktiver Träger A und B oder ein passiver Träger B und ein aktiver Träger A sein, wobei jede verschiedene Kombination von Trägern zeigt, welche Form von genetischer Eigenschaft im Fluid detektiert wird.

[0080] Die beabsichtigten Anwendungen des biochemischen Tests zur Detektion einer oder mehrerer genetischer Eigenschaften umfassen Genexpression, SNP-Analyse und Nucleinsäuretest. Diese Anwendungen der Biotestverfahren sind zur Verwendung im Bereich von Arzneimittelassoziation, Pharmakogenomik und Diagnostik geeignet.

[0081] Es versteht sich, dass Modifikationen an den Ausführungsformen der Erfindung, die im Vorangegangenem beschrieben sind, vorgenommen werden können, ohne vom Schutzzumfang der Erfindung wie durch die Ansprüche im Anhang definiert abzuweichen.

Patentansprüche

1. Biochemisches Verfahren zur Detektion eines oder mehrerer genetischer Merkmale, worin das Verfahren Träger (**1**) verwendet, deren größte Dimension (**3**) geringer als 250 µm ist, und worin jeder Träger (**1**) sequenzielle Identifikationsmittel (**2**) aufnimmt, wobei das Verfahren folgende Schritte umfasst:
 - (a) Anheften eines Informationsmoleküls (**7**) an die Hauptoberfläche (**11**) jedes Trägers (**1**);
 - (b) Suspendieren der Träger (**1**) mit dem assoziierten Informationsmolekül (**7**) in einem Fluid;
 - (c) Zugeben einer zu analysierenden Probe (**8**) zum Fluid;
 - (d) Positionieren des Fluids, das assoziierte Träger (**1**) und eine Probe (**8**) umfasst, auf ein Substrat (**49**) zum darauf folgenden Abfragen;
 - (e) Detektion von Wechselwirkungssignalen von zumindest einem der Träger (**1**) im Fluid mithilfe von Signaldetektionsmittel (**40**); und
 - (f) Ablesen der sequenziellen Identifikationsmittel (**2**) der Träger (**1**), die ein Wechselwirkungssignal aufweisen, unter Verwendung von Lesemittel (**3**), wodurch zumindest ein oder mehrere genetische(s) Merkmal(e) (**8**) detektiert wird/werden,
dadurch gekennzeichnet, dass
 - (g) das Informationsmolekül (**7**) mit zumindest einem oder mehreren genetischen Merkmalen Wechselwirken kann; und
 - (h) das sequenzielle Identifikationsmittel (**2**) ein Strichcode ist und zumindest eine der räumlichen Orientierungsmerkmale und Fehlerkorrekturmerkmale

le zur Unterstützung der Lesemittel (3) zur Bestimmung der Identitäten der Träger (1) vollständig aufnimmt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren weiters einen Schritt zur Oxidation der Träger (1) vor Anheftung der assoziierten Informationsmoleküle (7) umfasst.

3. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Fluid, worin das Fluid die Träger (1) mit assoziierten Informationsmolekülen (7) und die Probe umfasst, welche Moleküle enthält, die zumindest ein potenzielles genetisches Merkmal (8) aufweisen können, mittels Fokussierungsmittel zur Anordnung und Trennung von Trägern (1) vor dem Abfragen durch eine Abfragezone (34) einer Messeinheit (35) geleitet wird.

4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass eine Messeinheit (35) die Lese- und Detektionsinformation der Träger (1) mithilfe einer Datenbank mit voreingestellten Informationen verifiziert, die spezielle Strichcodes (2) mit speziellen Informationsmolekülen (7) verbindet.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Träger (1) mit einem Bindungspromotor auf einer oder auf mehreren ihrer Hauptoberflächen (11) beschichtet sind, um die Molekülanhaltung daran zu erleichtern.

6. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Bindungspromotor zumindest einer von Silan oder Avidin-Biotin ist.

7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Fluid eine flüssige Lösung umfasst.

8. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass eines oder mehrere der detektierten genetischen Merkmale Genexpressionsanalyse ist und die spezifischen Formen der Informationsmoleküle (7), die an den Trägern (1) angeheftet sind, Nucleinsäure- und/oder Peptidnucleinsäuremoleküle sind.

9. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass eines oder mehrere der detektierten genetischen Merkmale die Detektion/Auswertung von Einzelnucleotidpolymorphismen (SNPs) ist und die spezifischen Formen jener Informationsmoleküle (7), die an den Trägern angeheftet sind, Nucleinsäure- und/oder Peptidnucleinsäuremoleküle sind.

10. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass ei-

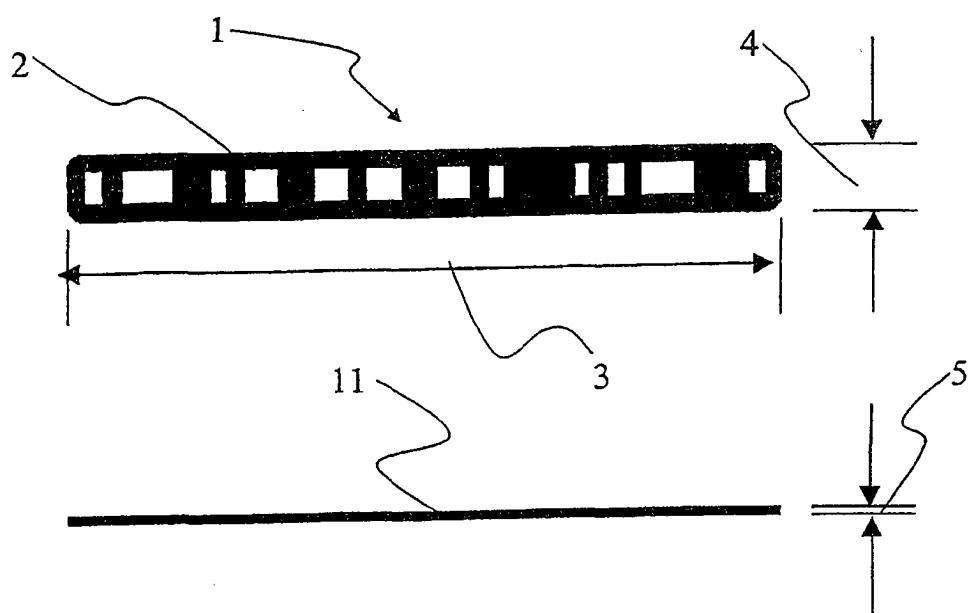
nes oder mehrere der detektierten genetischen Merkmale die Untersuchung von Nucleinsäure ist und die spezifischen Formen der Informationsmoleküle (7), die an den Trägern (1) angeheftet sind, Nucleinsäure- und/oder PNA-Informationsmoleküle sind.

11. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass eines oder mehrere der detektierten genetischen Merkmale zur Untersuchung von Arzneimittel-Target-Assoziation dient/dienen und die spezifischen Formen der Informationsmoleküle (7), die an den Trägern (1) angeheftet sind, Nucleinsäure- und/oder PNA-Informationsmoleküle sind.

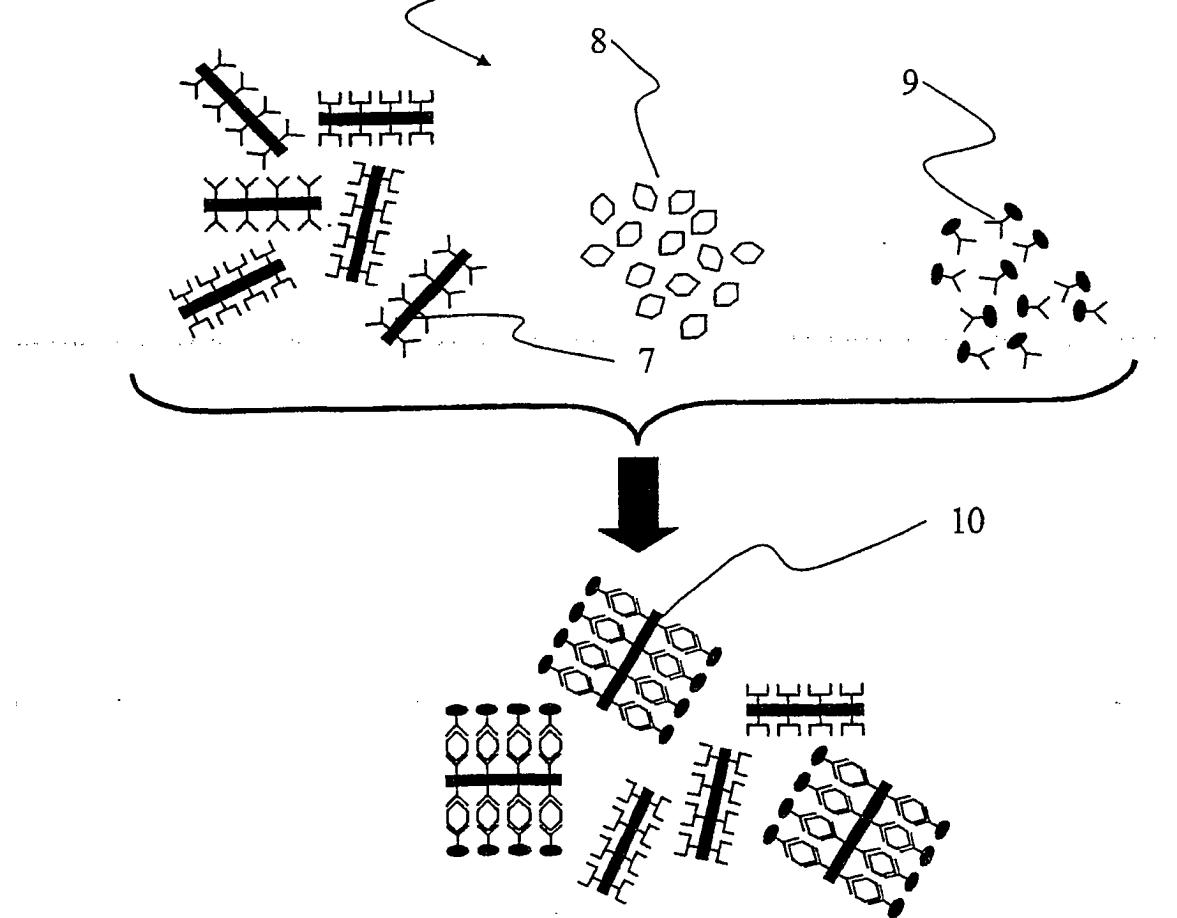
12. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass eines oder mehrere der detektierten genetischen Merkmale zur pharmakogenomischen Untersuchung dient/dienen und die spezifischen Formen der Informationsmoleküle (7), die an den Trägern (1) angeheftet sind, Nucleinsäure- und/oder PNA-Informationsmoleküle sind.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

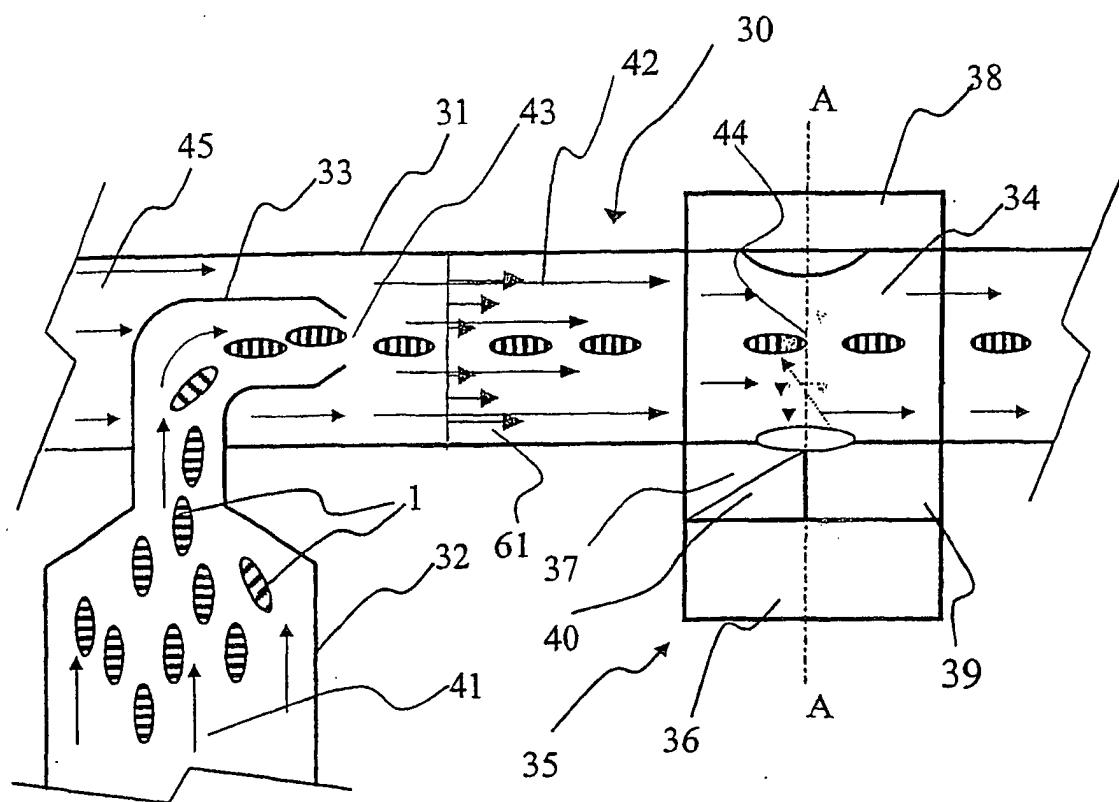
Anhängende Zeichnungen



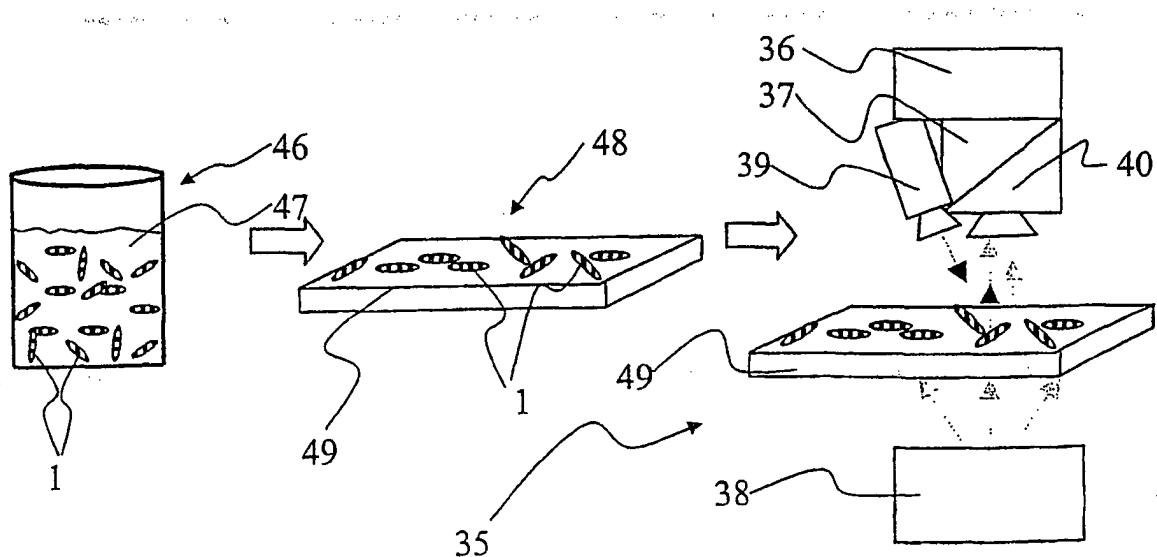
Figur 1



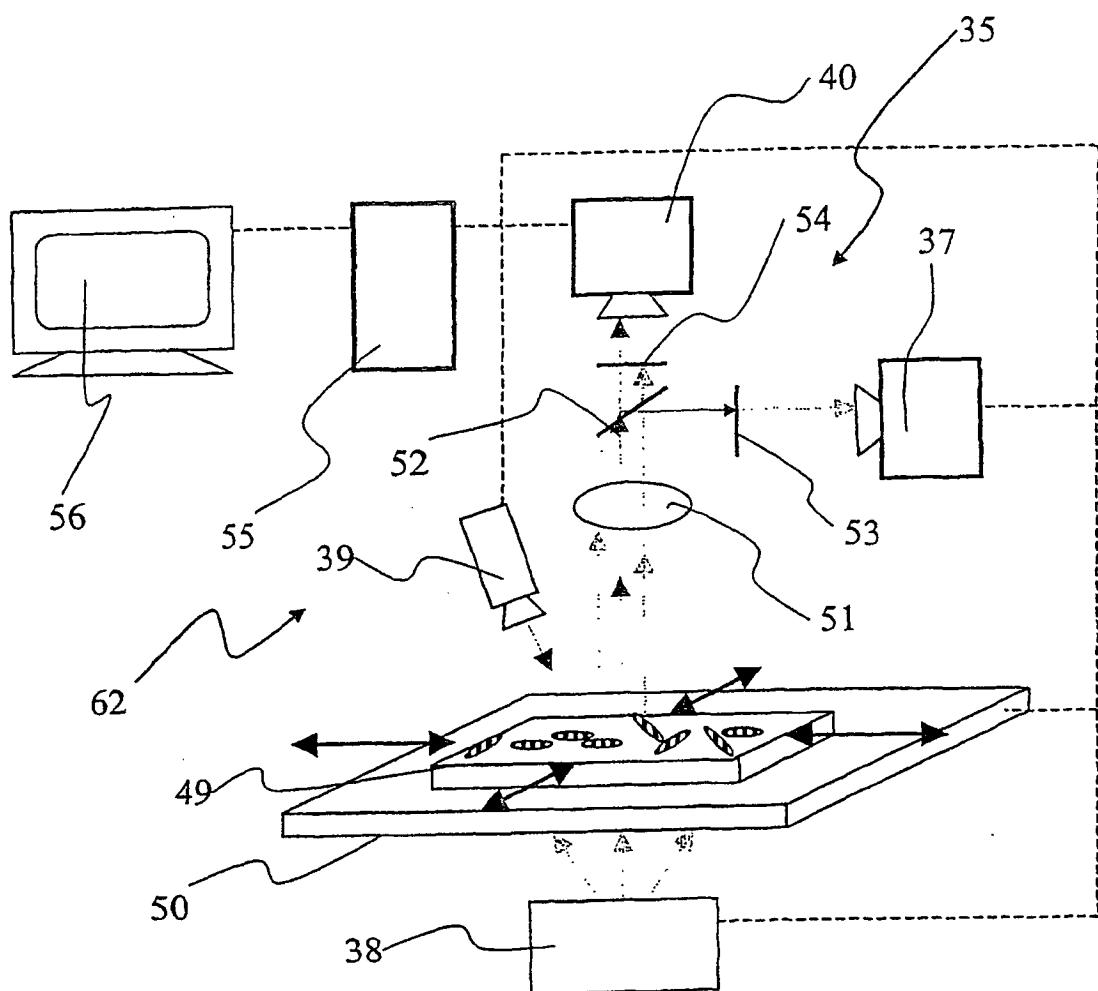
Figur 2



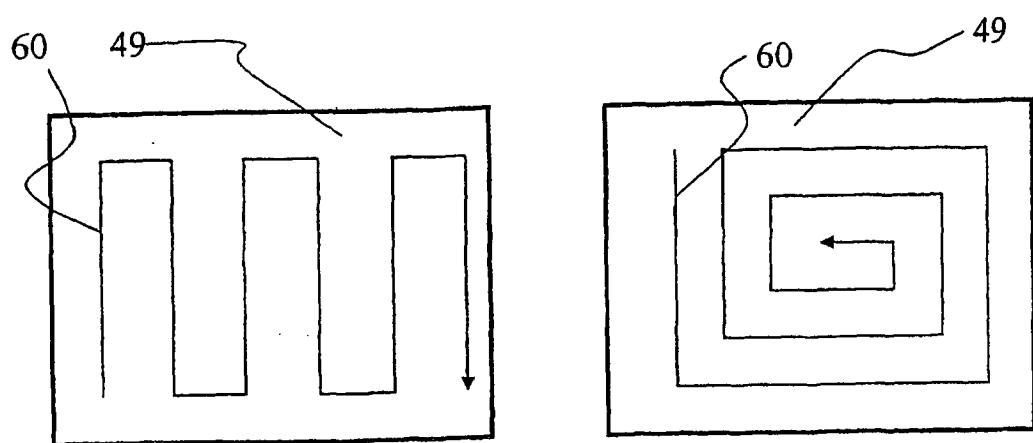
Figur 3



Figur 4



Figur 5



Figur 6a

Figur 6b