

Elizabeth A. H. Hall

Biosensoren

Aus dem Englischen
übersetzt und aktualisiert von
Dr. Gisela Hummel

Mit 181 Abbildungen und 24 Tabellen



Springer

Inhaltsverzeichnis

Teil 1. Sensortechniken: Konzepte und Analysenprinzipien

1 Einführung in die Biosensorik	3
1.1 Der Markt für diagnostische Methoden	3
1.2 Das Prinzip des Biosensors	4
1.3 Anwendungsbereiche	6
1.3.1 Klinische Diagnostik	6
1.3.2 Künstliche Bauchspeicheldrüse	7
1.3.3 Sensoren für die Prozeßkontrolle	10
1.3.4 Militärische Anwendungen	12
1.3.5 Umweltüberwachung	12
1.3.6 Sensoranpassung für spezielle Anwendungen	13
1.3.7 Betriebsarten für Analysensysteme	13
1.3.8 Anforderungen an die Empfindlichkeit	14
1.4 Die ersten Biosensoren	14
1.5 Die Weiterentwicklung	16
1.6 Neue multidisziplinäre Technologien	18
1.7 Immuntests und DNA-Sonden	20
1.8 Die Entwicklungsstufen von Biosensoren	22
1.9 Die Einheit von Biomolekül und Sensor	22
1.9.1 Das Design	22
1.9.2 Immobilisierungsverfahren	23
1.10 Zukünftige Entwicklungen	29
2 Biomoleküle im Überblick	32
2.1 Die Hierarchie der Biomoleküle	32
2.2 Proteine	34
2.3 Enzyme	36
2.4 Enzymkinetik	38
2.5 Die Proteine des Immunsystems	41
2.6 Antikörper in analytischen Testsystmen	43
2.6.1 Monoklonale Antikörper im Immunttest	44
2.7 Nicht-peptidische Biomoleküle aus Aminosäuren	47
2.8 Nucleinsäuren und ihre Derivate	47

2.9 DNA im Test	51
2.10 Nucleotid-Coenzyme	54
3 Ionenselektive potentiometrische Messung	58
3.1 H ⁺ -Messung	58
3.2 Ionenselektive Grenzflächen	59
3.2.1 Klassifizierung der ionenselektiven Elektroden (ISE) . .	61
3.3 Ionenselektive Elektroden	62
3.3.1 Glaselektroden	62
3.3.2 Elektroden auf der Basis anorganischer Salze	68
3.3.3 Elektroden auf der Basis organischer Ionenaustauscher und neutraler Carrier	71
3.3.4 Gassensitive Elektroden	75
4 Halbleiterelektronen	80
4.1 Arbeitsweise von Halbleitern	80
4.2 Metall-Isolator-Halbleiter	83
4.3 Die Grenzfläche zwischen Halbleiter und Lösung	85
4.4 Feldeffekttransistoren (FET)	87
4.5 Chemosensitive Feldeffekttransistoren (CHEMFET)	90
4.6 Gassensitive Metallgates (IGFET)	92
4.7 Suspended-Gate-Feldeffekttransistoren (SGFET)	94
4.8 Selektivität und Mustererkennung	95
4.9 Ionenselektive Feldeffekttransistoren (ISFET)	97
4.9.1 Festkörpermembranen	97
4.9.2 Polymere Membranen	98
4.9.3 ISFET mit multipler Funktion	99
4.9.4 Heterogene Membranen	99
4.10 Referenzsysteme für Feldeffekttransistoren	101
4.11 Betrieb als CHEMFET	102
4.12 Weitere Entwicklungen von CHEMFET	104
5 Amperometrische Meßtechniken	108
5.1 Messung von Ladungstransfer-Reaktionen	108
5.2 Voltammetrie	110
5.2.1 Cyclische Voltammetrie	110
5.2.2 Geschwindigkeitskonstanten für den Elektronentransfer .	112
5.2.3 Überspannung	112
5.2.4 Adsorptionseffekte	114
5.2.5 Gekoppelte katalytische Reaktionen	114
5.3 Potentialsprung-Verfahren	117

5.4	Messungen im nicht-stationären Bereich	118
5.5	Anwendung von Ladungstransfermessungen: Sauerstoffelektrode	121
5.6	O ₂ -Verarmung der Probe als Fehlerquelle	124
5.7	Fehler durch nicht-Faradaysche Ströme	127
5.8	Verminderte Selektivität durch andere elektroaktive Substanzen	128
5.8.1	Störungen durch Distickstoffoxid	130
5.8.2	Störungen durch Halothan	132
5.9	Amperometrische Elektroden	135
5.10	Elektrochemisches Verhalten von Makromolekülen	137
5.11	Redox-Enzyme	138
5.12	Modifizierte Elektroden	141
5.13	Elektronentransfer über Mediatoren	142
5.13.1	Polymere Ionenaustauscher	144
5.13.2	Redoxpolymere	145
5.13.3	Leitende Polymere	147
5.14	Fertigung und Anwendung von Mikroelektroden	148
5.14.1	Herstellung dünner Schichten	148
5.14.2	Dickschichtelektroden	153
5.14.3	Festkörpertransistoren und molekulare Transistoren .	153
6	Photometrische Meßtechniken	159
6.1	Energieübergänge	159
6.2	UV-Sichtbar-Absorptionsspektren	160
6.3	Fluoreszenz und Phosphoreszenz	161
6.4	Biolumineszenz und Chemolumineszenz	162
6.5	Infrarot-Übergänge	163
6.6	Lichtstreuung	164
6.7	Ramanstreuung	166
6.8	Anwendung der UV-Sichtbar-Spektroskopie	167
6.8.1	Proteine	167
6.8.2	Polynukleotide	167
6.9	Mit Indikatoren gekoppelte Biotests	169
6.9.1	Lumineszenztest	172
6.9.2	Chemolumineszenztest	177
6.9.3	Fluoreszenz	178
6.10	Schwingungsspektroskopie	181
6.11	Optische Transducer	182
6.11.1	Einfache Wellenleiter	182
6.11.2	Externe Reflexion	186
6.11.3	Interne Reflexion	187

6.11.4	Phasenänderung	187
6.11.5	Fasern	190
6.11.6	Gekrümmte Fasern	191
6.12	Wellenleiter in Sensoren	191
6.13	Konstruktion eines optischen Sensors	193
6.14	Optische pH-Sensoren	196
6.14.1	pH-Sonde mit Phenolrot	196
6.14.2	Fluoreszenz-pH-Sonde	197
6.14.3	Einfluß der Ionenstärke auf die pH-Messung	200
6.15	Ionenselektive Sonden	200
6.16	Optische Gas-Meßfühler	202
6.16.1	Kohlendioxidsonden	202
6.16.2	Ammoniaksonden	203
6.16.3	Sauerstoffsonden	205
6.16.4	Schwefeldioxidsonden	207
6.17	Gedämpfte IR-Totalreflexion (ATR)	207
6.18	Ellipsometrie	208
6.19	Analyse der Lichtstreuung	210
6.20	Das Potential optischer Biosensoren	210

Teil II. Biosensoren in der Praxis

7	Sensoren mit ganzen Zellen und Geweben	217
7.1	Elektrochemische Meßprinzipien	217
7.2	Amperometrische Sensoren mit ganzen Zellen	220
7.2.1	Mikrobielle Biosensoren	220
7.2.2	Sensoren auf Gewebebasis	230
7.3	Potentiometrische Sensoren	231
7.3.1	Ammoniak-sensitive Sensoren	231
7.3.2	Schwefelwasserstoff-sensitive Sensoren	236
7.3.3	Kohlendioxid-sensitive Sensoren	237
7.4	Antibiotika als Inhibitoren zellulärer Systeme	237
7.5	FET auf der Basis ganzer Zellen	238
7.6	Mediatormodifizierte Sensoren auf der Basis ganzer Zellen	239
7.6.1	Energieübertragung	239
7.6.2	Künstliche Mediatoren	239
8	Amperometrische Biosensoren	245
8.1	Die Enzymelektrode	245
8.2	Eingeschränkte Diffusion durch eine Membran	247

8.2.1	Sauerstoff-sensitiver Test	247
8.2.2	Betriebsarten der Enzymelektroden	249
8.2.3	Elektrode mit membrangebundenem Enzym	253
8.3	Glucose-Test	253
8.3.1	Sauerstoff-Limitierungen bei Oxidasen	254
8.3.2	Sauerstoff-stabilisierte Glucosebestimmung	255
8.4	Elektrochemische Verfahren	258
8.5	Glucose-Überwachung in situ	261
8.5.1	Nadelelektronen	261
8.6	Signalverstärkung	265
8.7	Oxidase-Sensoren mit Sauerstoff-Bypass	269
8.8	Ferrocengekoppelte Elektroden	275
8.9	Enzymatischer Glucosetest	280
8.10	Glucose-Oxidase als Markerenzym	282
8.11	NAD^+/NADH -Systeme	287
8.12	Redoxproteine	292
8.12.1	Cytochrom C	292
8.13	Amperometrische Bestimmung Enzym-gekoppelter pH-Änderungen	295
8.14	Amperometrische Bestimmung von Bioaffinitätsreaktionen	296
8.15	Signalverstärkung über Analyt-Recycling	299
8.16	Multienzymsensoren	301
8.17	Miniaturisierung	304
9	Potentiometrische Biosensoren	311
9.1	Potentiometrische Enzymelektroden	311
9.2	pH-Sensitive Enzymelektroden	315
9.2.1	Geeignete Enzymsysteme	315
9.2.2	Optimierung der Immobilisierungstechnik	316
9.3	Ammoniak-sensitive Enzymelektroden	318
9.3.1	Harnstoff	318
9.3.2	Kreatinin	319
9.3.3	L-Phenylalanin	320
9.3.4	Adenosin	320
9.3.5	Störungen Ammoniak-sensitiver Elektroden	320
9.4	CO_2 -sensitive Enzymelektroden	321
9.4.1	Oxalat	321
9.4.2	Immuntests mit CO_2 -Elektroden	322
9.5	Iodid-sensitive Enzymelektroden	324
9.6	$\text{Ag}^+/\text{S}^{2-}$ -Elektroden	325
9.7	Analyt-selektive Elektroden	326
9.7.1	Potentiometrische L-Aminosäure-Elektrode	327

9.7.2	Potentiometrische Glucoseelektrode	327
9.7.3	Potentiometrische Lactatelektrode	330
9.8	Antikörper-Antigen-Elektroden	330
9.8.1	Selektive Membranpotentiale	330
9.8.2	Anti-Digoxin-Digoxin	331
9.8.3	Anti-HCG—HCG	331
9.8.4	Hepatitis B-Oberflächenantigen	332
9.8.5	Wassermann-Antikörper	333
9.8.6	Bioaffinitätsmembran im Riboflavintest	333
9.8.7	Status des Immunsystems	336
9.9	Anwendung in Feldeffekttransistoren	337
9.9.1	Feldeffekttransistoren mit Biokomponenten	337
9.9.2	pH-FET mit Penicillinase	339
9.9.3	pH-FET zur Glucosebestimmung	341
9.9.4	pH-FET zur Lactosebestimmung	342
9.9.5	pH-FET mit Urease	342
9.9.6	Bifunktionaler pH-FET mit Glucose-Oxidase und Urease	343
9.9.7	Palladium-MOSFET	344
9.9.8	Ammoniak-sensitiver FET	344
9.10	Immunsensitive FET	345
9.11	Reaktionen von Immun-FETs	347
10	Die Entwicklung optischer Biosensoren	351
10.1	Indikator-markierte biologische Tests	351
10.2	Festkörpersensoren mit adsorbiertem Marker	351
10.2.1	Albumin	352
10.2.2	Penicillin	355
10.2.3	Harnstoff	355
10.2.4	Intrinsischer optischer Enzmysensor	355
10.2.5	<i>p</i> -Nitrophenylphosphat	356
10.3	Chemolumineszenz-Markierung	358
10.4	Biolumineszenz	359
10.5	Fluoreszenz-Markierung	361
10.5.1	Esterasen	361
10.5.2	Penicillin	362
10.5.3	Concanavalin A	362
10.5.4	Steigerung der Empfindlichkeit durch Analyt-Recycling .	364
10.6	Immunosensoren	365
10.7	Externe Reflexionsspektroskopie	369
10.7.1	Bestimmung des Polarisationswinkels	369
10.7.2	Interferenzverstärkte Reflektanz	371

10.8 Oberflächenplasmonresonanz	373
10.8.1 Anwendungen	379
10.9 Oberflächenverstärkte Raman-Spektroskopie	384
11 Andere Transducer	388
11.1 Thermometrische Biosensoren	388
11.1.1 Technisches Design von thermometrischen Biosensoren .	389
11.1.2 Enzymatische Verstärkung	390
11.1.3 Anwendungen	391
11.2 Bestimmung des elektrischen Leitwerts	393
11.3 Piezoelektrische Sensoren	400
11.3.1 Modifizierung von Kristallen mit Formaldehyd-Dehydrogenase	401
11.3.2 Modifizierung von Kristallen mit Cholinesterase	402
11.3.3 Immunsensitive Kristalle	402
11.3.4 Tests mit piezoelektrischen Kristallen in wässriger Lösung	403
11.4 Akustische Oberflächenwellen	403