

## „Liebling, ich habe das Labor geschrumpft“ “Honey, I shrank the lab”

Torsten Mayr

**Online-Analytik im geschrumpften Biotechnologie-Labor: Mikrobioreaktoren mit integrierten Sensoren ermöglichen verbesserte und gut kontrollierbare Reaktionsbedingungen und werden in der Biokatalyse, Prozessoptimierung und Zellkultivierung eingesetzt.**

Mikrobioreaktoren sind verkleinerte Bioreaktoren mit Strukturen im Mikrometermaßstab. Sie sind ein Spezialgebiet der Mikrofluidik oder Lab-on-chip-Technologie und bestehen aus Kanälen und Kammern in Größen von 10  $\mu\text{m}$  bis 3 mm und einer Tiefe von 10 bis 800  $\mu\text{m}$ . Sie sind aus Glas, Silicium oder Polymermaterial gefertigt. Im Vergleich zu herkömmlichen Bioreaktoren zeichnen sich Mikrobioreaktoren aufgrund ihres kleinen Volumens durch einen schnelleren Wärmetransport, eine verbesserte Reaktionskontrolle, ein geringeres Sicherheitsrisiko, einen geringeren Material- und Energieeinsatz sowie eine höhere Produktausbeute aus und erlauben Experimente unter gut kontrollierbaren Versuchsbedingungen. Sie ermöglichen die Herstellung von kleinen Substanzmengen, können aber auch kontinuierlich betrieben werden. Mikrobioreaktoren haben das Potenzial, in zukünftigen industriellen Bioprozessen, der Prozessoptimierung, der Herstellung von personalisierter Medizin und Forschung und Entwicklung vermehrt zum Einsatz zu kommen.

### Verkleinerter Maßstab

Mikrobioreaktoren gibt es in verschiedenen Designs, die von einfachen Kammern zu meanderförmigen Kanälen bis hin zu Kanälen mit gepackten Mikro-Partikeln reichen. Spezielle Strukturen können eingebracht werden, um eine gute Durchmischung zu ermöglichen.

Mikrobioreaktoren können für verschiedene Anwendungsbereiche eingesetzt werden. Für biokatalytische Anwendungen werden z. B. Enzyme auf die Oberfläche der Kanäle immobilisiert. Dies ermöglicht eine Wiederverwendung oder >

*Online analysis in the miniature biotechnology lab: microbioreactors with integrated sensors enable improved and well-controlled reaction conditions to be produced and are increasingly used in biocatalysis, process optimisation, diagnosis and cell culturing.*

*Microbioreactors are miniaturised bioreactors with structures on the micrometre scale. They are a special field of microfluidics or lab-on-chip technology and consist of chambers and channels in sizes from 10  $\mu\text{m}$  to 3 mm and depths from 10 to 800  $\mu\text{m}$ . They are made of glass, silicone or polymeric materials. Compared with conventional bioreactors, and thanks to their small volume and shorter transport distances, microbioreactors are characterised by faster heat transport, improved reaction control, reduced safety risk, fewer material and energy requirements, and greater product yield. They allow the production of small amounts in batch, but also continuous production. Microbioreactors allow us to perform experiments in controllable test conditions and have the potential for use in all chemical and biochemical applications, e.g. industrial processing, process optimisation, preparation of personalized medicine and in laboratories for research and development.*

### Small scale

*Microbioreactors are made in customized designs, ranging from simple chambers to meander-like structures or chambers packed with particles, so-called packed bed reactors. Special structures can be implemented to achieve a good mixing of the reactants. Microbioreactors are applied in various application fields, e.g. enzymes are immobilised on the surface of the channel walls to perform fast biocatalytic transformations at the micro scale. This enables the re-use or recovery of expensive enzymes or continuous processing in the flow. Microbioreactors are also employed for the investigation and optimisation of diverse process parameters. Researchers in process engineering aim to >*



© Lurghammer – TU Graz

Torsten Mayr forscht und lehrt am Institut für Analytische Chemie und Lebensmittelchemie und beschäftigt sich mit seiner Arbeitsgruppe mit der Integration und Anwendung von optochemischen Sensoren in Mikrobioreaktoren.

*Torsten Mayr and his team from the Institute of Analytical Chemistry and Food Chemistry focuses on the integration and application of optical chemical sensors in microbioreactors.*

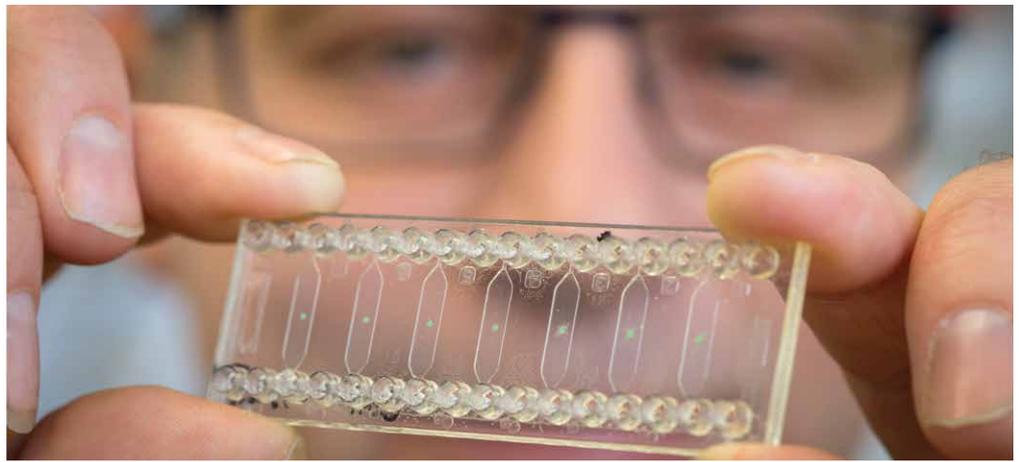
**Abbildung 1:**  
Mikrofluidischer Chip mit integrier-  
tem optischen Sensor (grüne Punkte)  
für Sauerstoff, pH-Wert und Glucose.

Die Sensoren ermöglichen die  
kontinuierliche Überwachung der  
Zellviabilität und des Metabolismus.

*Figure 1:*

*Microfluidic chip for cell cultures  
with integrated sensors (green spots  
for oxygen, pH and glucose.*

*The sensors allow for a continuous  
control of cell viability and  
metabolism.*



© Lurghammer – TU Graz

**Abbildung 2:**  
Typischer Messaufbau für mikroflui-  
dische Reaktoren. Die Reaktions-  
lösungen oder Zellmedien werden  
mit Spritzenpumpen in den Reaktor  
injiziert. Die Reaktionen können mit  
integrierten Sensoren online  
kontrolliert werden.

*Figure 2:*

*Typical set-up of microfluidic  
reactors. Reagents and fluids are  
injected into the reactor using  
syringe pumps. The reaction can be  
controlled in real-time with the  
integrated sensors.*



© Lurghammer – TU Graz

Regeneration von teuren Enzymen oder ein konti-  
nuierliches Betreiben der Reaktoren. Mikrobiore-  
aktoren werden auch zur Untersuchung und Opti-  
mierung von Prozessen eingesetzt. Hierbei wird  
versucht, im Kleinen die besten Reaktions- und  
Prozessbedingungen zu ermitteln, um dann Pro-  
zesse im großen Maßstab zu optimieren. Die ent-  
wickelten miniaturisierten Werkzeuge werden helfen,  
Bioprozesse besser zu verstehen und deren Opti-  
mierung einfacher zu machen. Für die Kultivierung  
von Zellen und Mikroorganismen sind mikrofluidische  
Systeme aufgrund der vergleichbaren Größenver-  
hältnisse optimal geeignet. Im Vergleich zu statischen  
*in-vitro* Kulturen in Petrischalen oder Schüttelkolben  
lassen sich Scherkräfte und Nährstoffversorgung  
nachbilden, wie sie unter physiologischen Bedin-  
gungen zu finden sind. Zusätzlich können die Zell-  
kulturbedingungen durch die automatische Kon-  
trolle des Flusses reproduzierbar eingestellt werden.

**Beschleunigte Forschung**

Mikrobioreaktoren bieten durch ihre kleinen Dimen-  
sionen und die genaue Kontrolle der Mikroumgebung

*determine the best process conditions to optimise  
large-scale processes. The newly developed tools  
will provide a better understanding of processes  
and simplify and accelerate their optimisation. Mi-  
crobioreactors are also used for cell culturing. Mi-  
crofluidic systems and cell cultures are a perfect  
match because of their comparable sizes. In com-  
parison to static culture dishes or shake flasks, they  
enable microfluidics nutrient supply under relevant  
shear force condition to be carried out as they can  
be found under physiological conditions. In addition,  
cell culture conditions can be adjusted by auto-  
mated fluid handling with a high reproducibility.*

**Accelerated research**

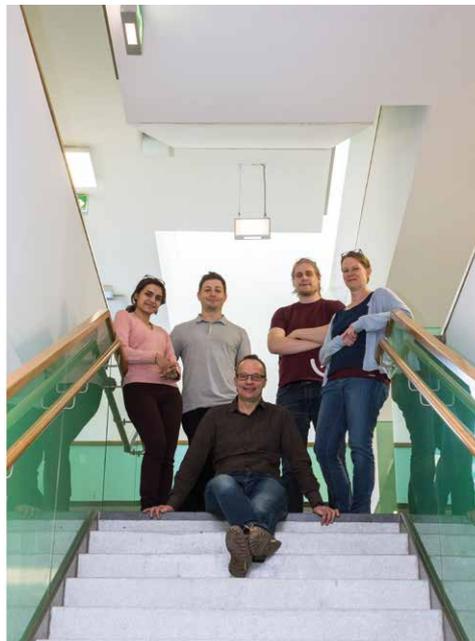
*Microbioreactors offer the possibility to accelerate  
research and development in these fields due to  
the small sizes and a precise control of the micro  
environment. Integrated analytics are essential to  
achieve a continuous monitoring and deeper insight  
into the processes or biological systems investi-  
gated. The key parameters measured in microbio  
reactors are oxygen and pH. Optical chemical sen-*

die Möglichkeit, Forschung und Entwicklung in diesen Bereichen zu beschleunigen. Hierzu ist eine Überwachung mit integrierten Analysensystemen nötig, um eine kontinuierliche Messung zu ermöglichen. Zu den wichtigsten Parametern, die in Mikrobioreaktoren online gemessen werden können, zählen die Sauerstoffkonzentration und der pH-Wert. Optochemische Sensoren kommen hier zur Anwendung, da sie viele Vorteile gegenüber anderen Messtechniken haben. Sie sind leicht integrierbar, nicht-invasiv und können kontaktlos mit Licht von außerhalb ausgelesen werden.

Jedoch stellen die kleinen Dimensionen im Mikrometerbereich hohe Anforderungen an die Materialchemie und die Messinstrumente. Optochemische Sensoren bestehen aus einem Polymerfilm, in dem ein lumineszierender Farbstoff eingebettet ist. Die Interaktion des Farbstoffs mit dem Analyten ändert die Lumineszenz-Eigenschaften des Farbstoffs und kann als analytische Information genutzt werden. Die Sensoren werden als dünne Filme oder Spots in Größenstrukturen von 100 bis 750  $\mu\text{m}$  in die mikrofluidischen Systeme mittels Inkjet-Techniken integriert und können kontaktlos von außen mit Lichtleitern ausgelesen werden. Alternativ dazu können Sensornanopartikel direkt im Reaktionsmedium dispergiert verwendet werden.

Die integrierten Sensoren ermöglichen sowohl die Detektion der Umsetzung von Substanzen in biokatalytischer Anwendung als auch die Überwachung der Nährstoffversorgung in Zellkulturen. Ein sehr hohes Potenzial liegt in der Messung von Metabolismusraten, mit Sauerstoff-, pH- und Glucose-Sensoren, die auf bestimmte Zellkulturen abgestimmt sind. Die Kombination dieser Sensoren ermöglicht die Messung des Energiehaushalts von Säugerzellen. Diese Messungen können wertvolle Informationen über die Toxizität eines Medikaments oder Wirkstoffes geben. Diese Sensoren sind auch wichtige Werkzeuge für die neue Organ-on-chip-Technologie, bei der versucht wird, komplexe dreidimensionale Gewebekulturen der menschlichen Organe in mikrofluidischen Systemen nachzubilden.

Gemeinsam mit Torsten Mayr bearbeiten an der TU Graz Bernd Nidetzky und Juan Bolivar das Thema Mikrobioreaktoren. ■



© Lughammer – TU Graz

**Abbildung 3:**  
Mitglieder des Instituts für Analytische Chemie und Lebensmittelchemie und des Instituts für Biotechnologie und Bioprozesstechnik, die sich mit Mikrobioreaktoren beschäftigen.

**Figure 3:**  
The team of the Institute of Analytical Chemistry and Food Chemistry and the Institute of Biotechnology and Biochemical Engineering working with microbioreactors.

sors are beneficial compared to other analysis techniques. They are easy to integrate, are non-invasive, and can be measured contactlessly from outside the reaction chamber. However, the small-scale demands high-performance sensor materials and measurement systems. Optical chemical sensors are composed of luminescent dyes embedded in a polymer film. The interaction of the analyte (oxygen or hydrogen ions) alter the luminescent properties of the dye which carries the analytical information. The sensors are integrated into the microsystem as thin films or spots in sizes of 100 to 750  $\mu\text{m}$  using ink-jet printing and can be read out contactlessly from outside by optical fibres. Alternatively, analyte sensitive nanoparticles are applied, and these can be directly injected into the fluid without an integration step.

The integrated sensors enable biocatalytic conversions to be measured and the nutrient supply in cell cultures to be monitored. The measurement of metabolism rates with oxygen, pH and glucose sensors tailor-made for cell cultures has a high potential. The combination of these sensors allows exploration of the bioenergetics of mammalian cells to be performed. This measurement can deliver valuable information on the toxicity of drug candidates and nanomaterials. These sensors are also important tools in the emerging organ-on-chip technology, which mimics the functionality of human organs using 3D-tissues co-cultures in microfluidic devices.

Together with Torsten Mayr Bernd Nidetzky and Juan Bolivar work on the topic of microbioreactors at TU Graz. ■