

Gesamt- und Lebendzellidichte mit in-line Sensoren bestimmen

Universität Bielefeld setzt auf Technologie von Hamilton



Bereits 1988 erkannte Prof. Dr.-Ing. Jürgen Lehmann die rasante Entwicklung in der Biotechnologie und insbesondere im Bereich der Zellkultur. Aus diesem Grund gründete er an der Technischen Fakultät der Universität Bielefeld die Arbeitsgruppe Zellkulturtechnik. Dass dies die richtige Entscheidung war, zeigt auch noch 30 Jahre später der zunehmende Stellenwert tierischer Zellen in der Biotechnologie. Sie gewinnen neben der Verwendung als permanente Zelllinien zur Produktion komplexer rekombinanter Proteine auch im Bereich Tissue Engineering und der Stammzellenbiologie an Bedeutung. Das Ziel der Arbeits-

gruppe ist es daher, ein leistungsfähiges Verfahren zur Herstellung von pharmazeutisch relevanten Proteinen mit tierischen Zellkulturen zu entwickeln. Des Weiteren arbeitet das Forschungsteam, seit 2005 geleitet von Prof. Thomas Noll, an der (Weiter-)Entwicklung von Methoden der funktionellen Genomanalyse für deren Nutzung in der Zellkulturtechnik. Dafür stehen 600 Quadratmeter Laborfläche und ein Technikum von 150 Quadratmetern zur Verfügung. Damit nicht nur eine nachhaltige Forschung sondern auch Entwicklung der Zellkulturtechnik erzielt wird, werden zur Erfassung

wichtiger Parameter die Sensoren der Hamilton Bonaduz AG eingesetzt.

Bestimmung der Lebendzell-dichte

Um in dem Forschungsfeld der Zellkulturtechnik tiefergehendes Wissen zu generieren, sind Organismen in einer nennenswerten Anzahl erforderlich, die an der Universität Bielefeld in Gefäßen unterschiedlicher Größe kultiviert werden. „Wir arbeiten hier mit tierischen Zellen, genauer gesagt mit CHO-Zellen. Je nach Projekt, Forschungsfrage und –ziel sowie Budget setzen wir Bioreaktoren von wenigen Millilitern bis zu 20 Litern ein“, erklärt Dr. Heino Büntemeyer, der in der Arbeitsgruppe Zellkulturtechnik für die Bereiche Fermentation, Prozessanalytik, Metabolom- und Glykoanalyse zuständig ist. Interessant für ihn und das gesamte zehnköpfige Forscherteam sowie die Studierenden ist insbesondere, was in den CHO-Zellen passiert und wann die beste Produktivität erreicht wird. Einblicke in die Prozesse ermöglichen die pH- und optischen Sauer-

stoffsensoren sowie Incyte zur Messung der Lebendzell-dichte von Hamilton, die seit längerem an den acht Laborplätzen eingesetzt werden. Letzgenannter Sensor wurde speziell für Anwendungen bei Säugetierzellen, Hefen und bakteriellen Fermentationen mit hoher Zelldichte entwickelt und misst die Lebendzell-dichte in-line und

in Echtzeit. Dank der Messung werden aktuelle Informationen über kritische Situationen direkt übermittelt, so dass Prozessabweichungen erkannt und erforderliche Gegenmaßnahmen ergriffen werden können. „Das Monitoring der Lebendzell-dichte liefert uns nützliche Daten, um die Kultivierungsbedingungen



optimal zu gestalten und die Ausbeute zu steigern. Dafür ist es auch wichtig zu wissen, wie hoch die gesamte Zelldichte ist und wie viele tote Zellen vorhanden sind“, erklärt der Universitätsmitarbeiter.

Mit Dencytee Trends erkennen

Aufgrund der guten Erfahrung mit Incyte, die sich in stabilen Messwerten,

Robustheit und einer einfachen Bedienung widerspiegelt, haben sich die Verantwortlichen ebenso für den Dencytee Sensor von Hamilton entschieden. Ein weiterer Grund für die Anschaffung war neben der einfachen Integration in die vorhandenen Messsysteme eine Doktorarbeit, bei der inline Sensoren für die Messung der Zelldichte eingesetzt werden sollten. „Mit Dencytee zur Messung der gesamten Zelldichte sehen wir den Kultivierungsverlauf und bekommen aktuelle Statuswerte. So können wir relativ schnell, gegebenenfalls sogar frühzeitig einen Trend erkennen und Korrekturen vornehmen“, sagt Dr. Büntemeyer. Das war vor dem Einsatz des Sensors nicht möglich, da Proben der Zelldichte manuell bis halbautomatisch entnommen und analysiert wurden. Im Idealfall betrug die Zeit zwischen den Probenahmen zwölf Stunden, was im Universitätsalltag nicht immer leicht umzusetzen ist. Unter Umständen wurden so wichtige Veränderungen nicht erkannt und es kam zum Zelltod. Mit Dencytee werden sämtliche Partikel und Moleküle, welche Licht im Bereich von 880 nm streuen, detektiert – sowohl lebende als auch tote Zellen.

Kompatibilität spricht für sich

Die Kombination von Incyte und Dencytee erlaubt die Überwachung sowie die präzise Regulierung der Nährstoffzufuhr während der Wachstumsphase der Zellkulturen. Dafür sind die Sensoren im Durchschnitt zwölf Tage im Einsatz, müssen währenddessen kontinuierlich zuverlässige Werte liefern und anschließend den Reinigungen und Sterilisationen im Autoklaven standhalten. Zusätzlich werden sie von Studenten in Praktika genutzt, die noch nicht viel Erfahrung haben, wodurch eine selbsterklärende Handhabung zwingend notwendig ist. „All diese Vorgaben erfüllen die Sensoren. Sie laufen problemlos und sind aus technischer Sicht völlig unproblematisch“, so der Forscher. Weiterhin lobt er den Kontakt zu den Messexperten: „Wir brauchen sie nicht häufig, was ein gutes Zeichen ist. Sollte doch einmal eine Überprüfung der Sensoren notwendig sein, läuft alles reibungslos ab. Aufgrund der positiven Erfahrung und der Kompatibilität mit den anderen Sensoren, würde ich mich jederzeit wieder für Hamilton entscheiden.“