



Industriell bioteknologi

Temaark fra Bioteknologinemnda • Oppdatert mai 2008 • www.bion.no

Levende celler kan brukes til industriell produksjon av stoffer som vi kan bruke i for eksempel medisiner. Det er vanlig å benytte encellede mikroorganismer, slik som bakterier og gjær, til slik produksjon. Det er nemlig lettere enn å produsere stoffene i dyre- og planteceller som er mer kompliserte celletyper. Og det lar seg gjøre fordi mange av de viktigste biokjemiske prosessene i prinsippet er ganske like i alle typer celler og fordi alle cellene forstår den samme DNA-koden (les mer om dette på temaarket "Arv og genetik").

For å få optimaliserte industrielle prosesser, drar vi nytte av den stadig økende kunnskapen om biokjemiske prosesser og hundretusentalls av arter av mikroorganismer. Vi kan for eksempel få celler til å hjelpe til i bestemte kjemiske reaksjoner, eller få dem til å produsere mer enn normalt av spesielt nyttige forbindelser (for eksempel enzymer, se tekstboks). Ved hjelp av genteknologi kan vi også sette nye gener inn i cellene slik at de kan produsere stoffer de normalt ikke lager. Dette har gjort det mulig for oss å produsere langt flere produkter enn det som tidligere var mulig ved hjelp av levende organismer. I dag kan vi blant annet lage såkalte skreddersydde enzymer. Slike enzymer er spesialdesignet for bestemte industriprosesser, for eksempel for fremstilling av medisinske produkter som vaksiner og vitaminer.

Oppdyrking av mikroorganismer

Dersom vi skal lage et spesielt produkt, for eksempel et enzym, ved hjelp av en mikroorganisme, må vi ha en mikroorganisme som kan produsere mye av akkurat det stoffet vi ønsker å framstille. Mikroorganismene kan være slik de var da de en gang ble funnet i naturen, eller de kan, som nevnt over, være endret i laboratoriet ved

Hva er industriell bioteknologi?

Industriell bioteknologi er prosesser der man, for kommersiell bruk, fremstiller eller endrer biologisk materiale ved hjelp av levende organismer eller bioteknologiske metoder. Et eksempel er fremstilling eller bruk av enzymer.

Enzymer er proteiner som virker som katalysatorer, det vil si at de får kjemiske reaksjoner til å skje. Enzymer inngår i alle de biologiske prosessene som foregår i kroppen vår.

Ved industriell fremstilling av enzymer bruker man gjerne *bioreaktorer*. Dette er spesielle, lukkede beholdere for dyrking av mikroorganismer eller andre celler. Bioreaktorer kan være temperaturregulerte tanker, utstyrt med røreverk og tilførselsveier for vann, luft og næringsstoffer, avhengig av hva man ønsker å produsere og hvilke celler man velger å bruke. Slike bioreaktorer kalles også *fermentorer*.



Mikroorganismer dyrkes i bioreaktorer for produksjon av ønskede stoffer. Foto: SCANPIX/Corbis.

temaark

hjelp av genteknologi. Mikroorganismen dyrkes opp i en bioreaktor (se tekstboks på forsiden) under nøye utprøvde vekstbetingelser som gjør at organismene vokser raskt og at det produseres mest mulig av ønsket produkt. Produksjon av insulin, som brukes av diabetikere (sukkersykepasienter), er et kjent eksempel på industriell framstilling av et hormon ved bruk av mikroorganismer. Bakterien som dyrkes opp, har da først fått tilført menneskegenet som koder for insulin (se figur 1 og les mer på temaarket "Genteknologi på naturfagrommet").

Levende planter og dyr som bioreaktorer

Hele planter eller dyr kan brukes som levende bioreaktorer. Disse brukes særlig i tilfeller der proteinene ikke lar seg lage i mikroorganismer, for eksempel fordi proteinet må foldes eller modifiseres på en måte som bare kan skje i eukaryote celler (det vil si celler med cellekjerne slik som plante- og dyreceller). I en genmodifisert plante er

det mulig å få til at opp til 30 prosent av proteinene er det proteinet man ønsker å produsere. Dersom man dyrker en plante som produserer en forbindelse som er medisinsk interessant, kaller noen det for *biofarming*.

Det er mulig å genmodifisere tradisjonelle landbruksbruksplanter slik at de produserer nyttige næringsstoffer som de vanligvis ikke lager. Det finnes blant annet ris som har fått satt inn tre nye gener, slik at den også produserer beta-karoten, som omdannes til vitamin A i kroppen. Denne risen er tenkt å være spesielt nyttig i de delene av verden der kostholdet stort sett er basert på ris.

Et annet eksempel er en genmodifisert maisplante som produserer vaksine mot en smittsom magebetennelse hos gris. Det forskes mye på dette feltet, men forløpig er det langt fram til kommersiell produksjon i stor skala.

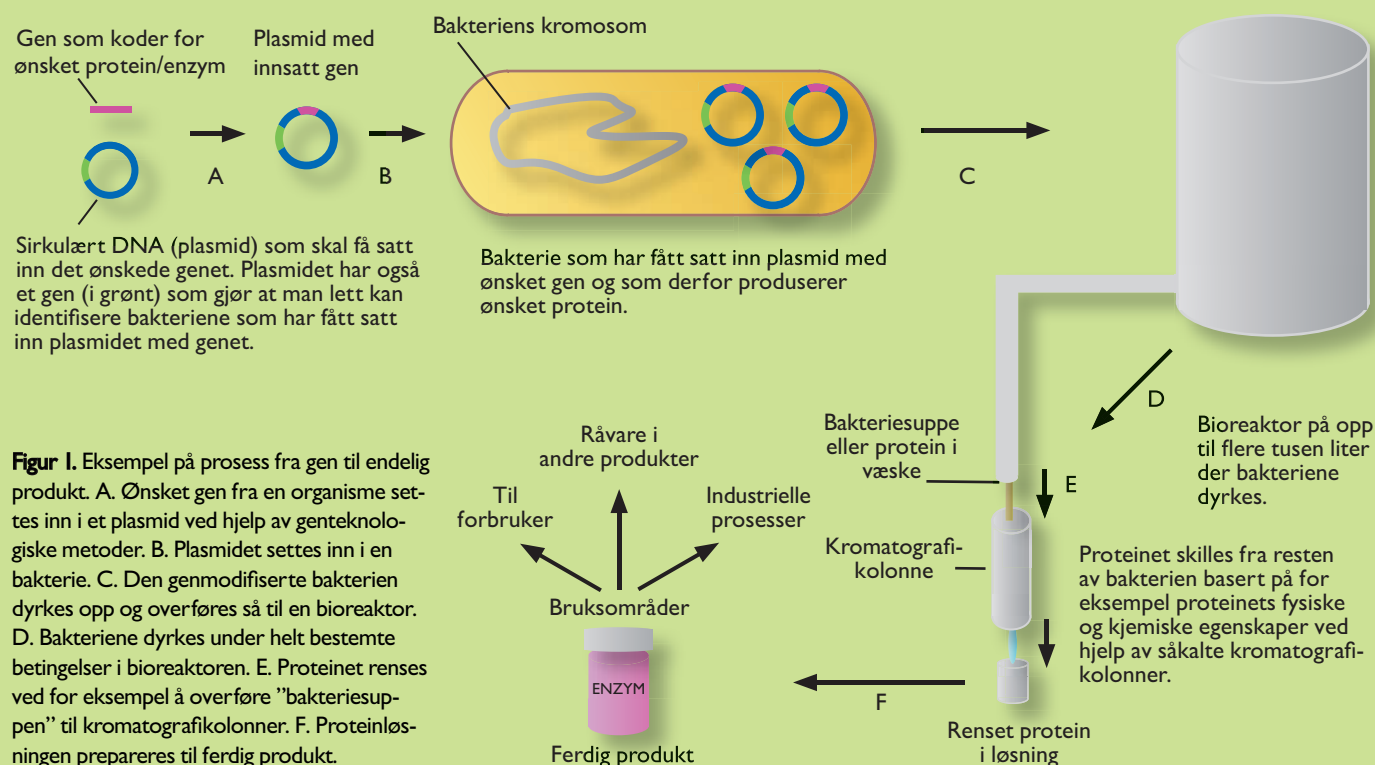
Et eksempel på at dyr kan brukes som bioreaktorer, er sauer som er genmodifisert slik at de produserer melk som

inneholder det proteinet pasienter med blødersykdom mangler (human koagulasjonsfaktor). Koagulasjonsfaktoren isoleres fra melken og brukes så til medisin for blødere. På denne måten blir sauen en "medisinfabrikk" mens den samtidig kan gå rundt som en helt vanlig sau på et jorde.

Plante- og dyreceller som bioreaktorer

Det er også mulig å produsere stoffer i plante- og dyreceller som dyrkes i bioreaktorer. Dette er mye mer komplisert enn å dyrke encellede mikroorganismer, blant annet fordi plante- og dyreceller vokser mye langsommere. Mens bakterier kan dele seg hele tre ganger i timen, deler plante- og dyreceller seg bare rundt én gang i døgnet. Det forskes imidlertid en del på dette området blant annet fordi det kan være et alternativ til å framstille proteiner i levende planter og dyr utendørs, slik at man slipper å være avhengig av for eksempel livssykluser og klima- og årstidsvariasjoner.

Fra gen til produkt



Bruksområder

Fra gammelt av har mikroorganismer vært brukt til produksjon av blant annet bakervarer, øl og vin. I dag brukes bioteknologi også innen kjemisk industri, dyrefôrindustri og legemiddelindustri. Antibiotika, halvfabrikata plastforbindelser, organiske syrer (som sitronsyre) og en del industrielle enzymer (se under) er de produktene som oftest framstilles i virkelig stor skala ved hjelp av bioteknologi i dag. Også i mat og drikkevarer, tremasse og papir, tekstiler og vaskemidler erstattes i økende grad tradisjonelle kjemikalier med bioteknologisk framstilte enzymer (se eksempler under). En del aminosyrer og vitaminer produseres ved hjelp av bioteknologi, mens andre produseres ved kjemisk syntese. Det som er mest lønnsomt, avgjør hvilken teknologi man bruker. Her er noen eksempler på produkter som framstilles ved hjelp av bioteknologiske prosesser. Dette illustrerer mulighetene, ikke alle disse produktene produseres i stor kommersiell skala:

Bakterier og enzymer i næringsmiddelindustri

Melkesyrebakterier har vært utnyttet i mat og drikke fra gammelt av (se tidslinje på www.bion.no). Det trengs for eksempel bakterier for å få "riktig" kvalitet på yoghurt, ost, salami og surdeigsbrød. Den viktigste egenskapen til bakteriene som brukes her, er evnen til å produsere syre. Syreproduksjonen bidrar blant annet til å gi produktene den konsistensen og smaken de skal ha, men den hindrer også vekst av uønskede bakterier. I dag produseres nemlig mat med mindre varmebehandling, lavere saltinnhold og mindre mengder kjemiske konserveringsmidler enn tidligere, og dette gir friere spillerom for skadelige bakterier. En egenskap ved melkesyrebakterier er at de har såkalt probiotisk effekt – de er helsefremmende. Det er dokumentert at noen typer melkesyrebakterier kan forebygge og kurere diaré, de kan bekjempe sykdomsframkallende bakterier i tarmen, stimulere immunforsvaret og redusere kolesterolnivået. Det foregår for tiden

mye forskning på melkesyrebakterienes effekt i forhold til hjerte- og karsykdommer og visse former for kreft.

I frukt finner vi enzymer som pektinase og amylase. I naturen bidrar de til modningsprosesser. Pektinase gjør at frukten blir mykere ved at å bryte ned pektin (et polysakkarid – langkjedet sukker-molekyl), mens amylase bryter ned uløselig stivelse (sammensatt av polysakkaridene amylose og amylopektin) til løselig sukker som bidrar til å gi en søt smak på frukt. Pektinase og amylase kan brukes industrielt for å øke utbyttet i produksjon av saft og juice. Pektinase og amylase kan framstilles i store mengder fra henholdsvis muggsoppen *Aspergillus niger* og jordbakterien *Bacillus licheniformis*, som er naturlige produsenter av stoffene. Amylase kan også brukes ved for eksempel industriell produksjon av etanol. Amylasen vil bryte ned stivelse i råstoffet, vanligvis korn, som lett kan omdannes til sukker og videre til alkohol ved hjelp av gjær.

Enzymer i papirindustri

Xylanase er et enzym som kan framstilles ved fermentering (dyrking) av en rekke mikroorganismer (for eksempel *Trichoderma longibrachiatum* og *Bacillus subtilis*). Det kan brukes i næringsmidler og for å øke råstoffutnyttelsen, og i bleking av papirmasse kan det erstatte klor og klorforbindelser, som er forurensende stoffer som ikke brytes ned i naturen. Denne effekten kommer av at xylanase bryter ned spesielle bindinger i molekyler i papirmassen som forårsaker misfarging.

Enzymer i vaskemidler

Tradisjonelle vaskemidler har krevd høy temperatur for at klesvasken skal bli skikkelig ren og fri for flekker. Flekkene kan inneholde mange slags stoffer. Effektive vaskemidler inneholder nå ulike enzymer fra forskjellige mikroorganismer. Disse virker ved forholdsvis lave temperaturer, noe som gjør at man kan vaske ved lavere temperatur og likevel få godt resultat. Dermed sparer man energi samtidig som tekstilenes levetid



Dongeribukser kan i dag behandles med enzymer for å få riktig utseende. Tidligere måtte de steinvaskes. Foto: Lise Falch.

øker. De vanligste vaskemiddelenzymene er proteaser (bryter ned proteiner, brukes også i forbindelse med garving av lær), lipaser (bryter ned fett), amylase (bryter ned stivelse) og cellulase (løser opp overflatefibre).

Enzymbehandlet dongeri

Katalase og cellulase finnes både i plante- og dyremateriale, og i en rekke mikroorganismer. Disse enzymene brukes blant annet i tekstilindustrien dersom man ønsker at plaggene skal ha et "brukt" utseende.

Enzymer i fiskeindustri og forproduksjon

Pepsin er et proteinnedbrytende enzym som har vært utnyttet ved behandling av fisk og skaldyr for å fjerne skinn og hinner, slik at de ønskete produktene, for eksempel fiskerogn, blir lettere tilgjengelig. Det har også vært brukt som tilsetning til dyrefôr for å gjøre en større del av fôrråstoffet tilgjengelig for dyrene. Dermed øker fôrutnyttelsen, og det blir mindre næringsstoffer som går i avføringen. Pepsin er et fordøyelsesenzym som finnes i magesaft, og det kan framstilles fra for eksempel slakteavfall og fiskeslo. Andre fôrenzymer er cellulase, hemicellulase og glutanase.

Bioprospektering – nye stoffer

Ved bioprospektering leter man i naturen etter organismer som produserer interessante stoffer. Når man finner slike stoffer, kan man eventuelt isolere genene for disse stoffene. Det kan for eksempel være enzymer fra fordøyelsessystemet til dyr og fisk, fargestoffer eller forbindelser i planter som har medisinsk effekt. Det isolerte genmaterialet kan man så sette inn i mikroorganismer som egner seg for dyrking i bioreaktorer, og så rense det ønskede stoffet derfra (se figur 1).

Den kanskje mest spennende formen for bioprospektering, er å lete etter nye mikroorganismer eller planter og dyr i tropiske, arktiske eller andre ekstreme naturtyper. Dette gir muligheter for å finne stoffer som for eksempel er aktive under spesielt varme, kalde, tørre eller saltholdige forhold. Fra slike organismer kan man isolere gener som koder for proteiner med spesielle egenskaper, enten for å finne ut mer om organismenes genetikk slik at man kan identifisere de mest ønskelige og effektive stoffomsetningsprosessene for bruk i industrielle prosesser, eller for å overføre genene til andre bakterier eller celler og bruke dem til framstilling av nye produkter, eller forbedre allerede eksisterende produkter og prosesser.

Når man finner et interessant stoff, ønsker man gjerne å patentere det slik at man kan få økonomisk gevinst av oppfinnelsen. Dette har ført til spørsmål om hvem som har rettighetene til stoffet. Landet der det er oppdaget, eller forskerne som finner det? (Les mer om dette på nett).

Eksempel på produkter som er framkommet ved bioprospektering:

Cyclosporin

Cyclosporin er et immundempende stoff som i dag brukes ved organtransplantasjoner for å unngå frastøtning av nye organer. Dette stoffet ble i sin tid isolert fra en sopp som ble funnet på Hardangervidda av en forsker ansatt i det sveitsiske legemiddelselskapet Sandoz (nå Novartis). Sandoz startet i 1957 et program som gikk ut på at de ansatte hadde med seg små plastikkposer som de samlet jordprøver i, når de var på forretningsreiser eller ferier rundt om i verden. Disse prøvene ble katalogisert og screenet hjemme i Sveits. I mars 1970 ble soppen *Tolypocladium inflatum* isolert fra to jordprøver, en fra Wisconsin i USA og en fra Hardangervidda i Norge. Dette førte til oppdagelsen av cyclosporin.

Kitosan fra rekeskall

Fra rekeskall kan man utvinne kitin som kan omdannes til kitosan. Kitosan kan blant annet brukes ved filtrering av vann og andre drikkevarer, for å styrke plantevekst og i legemidler. Kitosan bidrar til størkning av blod og brukes i noen sammenhenger i bandasjer. Forbindelsen har også naturlige antibakterielle egenskaper. Det har vært hevdet at kitosan har fettbindende egenskaper, noe som har ført til at det har vært lansert som et kosttilskudd. Kitosan har også fuktighetsbevarende egenskaper som gjør at det kan brukes i kosmetikk. Prisen varierer sterkt med bearbeidelsesgraden. I noen tilfelle kan den komme opp i flere hundre tusen kroner per kilo, men da er volumene små.

Torskeenzym

Fra torskelever kan man utvinne et enzym som reparerer DNA. Enzymet, uracil-DNA N-glykosylase (UNG), blir nå produsert av en genmodifisert variant av bakterien *Escherichia coli*. Det brukes innenfor molekylærbiologisk forskning og har en markedspris på flere millioner kroner per gram. Det er således et av Norges dyreste molekyler. Men så trenger man også svært små mengder av det når man skal bruke det til for eksempel forskning.



Les mer på www.bion.no

- Legemiddelindustri i Norge
- Bioteknologi og forurensning
- Norsk lovgivning for bruk av genmodifiserte organismer
- Patentering av bioteknologi
- Bioprospektering og urfolks rettigheter
- Flere bruksområder
- Oversikt over norske bioteknologifirmaer
- Videre lesning: organisasjoner og mer om noen av bruksområdene som er omtalt her

Produsert av:

I samarbeid med:



Bioteknologinemnda



Norwegian Bioindustry Association
Norsk Biotekforum

Bioteknologinemnda, Rosenkrantz' gate 11, Pb. 522 Sentrum, 0105 OSLO

Tlf.: 24 15 60 20 Faks: 24 15 60 29 E-post: bion@bion.no Internett: www.bion.no

ISBN 978-82-91-68357-7 Oppdatert: 14.05.08 Opplag: 5000 Redaktør: Norunn K. Torheim Ansvarlig redaktør: Sissel Rogne