

FREMTIDENS KLIMAVENNLIGE KEMIFABRIKKER

☰ Henrik Olsen
📷 Shutterstock, Joachim Rode

Specialdesignede bakterier bliver sat ind i kampen mod klimaændringer, når den danske biotekvirksomhed Cysbio udvikler fremtidens kemifabrikker. Cysbio får colibakterier til at omdanne sukker til eftertragtede og billige biokemiske produkter med et meget lille CO₂-aftryk.



De globale klimaændringer har skabt et stort behov for teknologier, som begrænser tilførslen af CO₂ til atmosfæren. Opmærksomheden har primært koncentreret sig om kampen for at udvikle alternative energiformer, der kan reducere brugen af kul, olie og gas. Men en anden kampplads er den organisk-kemiske industri, hvor petrokemiske processer, baseret på omdannelse af fossil olie og gas, har været altdominerende gennem næsten 100 år.

Nu står den danske virksomhed Cysbio over for et gennembrud, hvor sukker erstatter olie som den vigtigste grundsubstans, og hvor colibakterier fungerer som små, effektive biologiske kemifabrikker, når de omsætter sukkeret og danner aminosyrer og andre biokemikalier.

Spinout fra DTU Biosustain

Biotekvirksomheden Cysbio så dagens lys i 2019 som en spinout fra DTU Biosustain, der er et forskningscenter

grundlagt af Novo Nordisk Fonden med det formål at udvikle bæredygtige bioteknologier.

Alex Toftgaard Nielsen blev ansat som professor på DTU Biosustain ved centerets etablering i 2011, og han har samlet en gruppe forskere, som målrettet har arbejdet med bakterier og fermenteringsteknikker, som er klima- og miljømæssigt overlegne i forhold til traditionelle metoder.

"Cysbio blev etableret efter mere end syv års forskning på DTU Biosustain, hvor to postdoc-forskere i min gruppe, Christian Bille Jendresen og Hemanshu Mundhada, har udviklet de to hovedteknologier, som vi anvender i Cysbio," forklarer Alex Toftgaard Nielsen.

Sammen med Henrik Meyer, der har en omfattende ledererfaring fra bl.a. biotekvirksomhederne Novozymes og Evolva, udgør de tre forskere direktørteamet i Cysbio.

Aminosyrer

På DTU Biosustain kastede forskerne sig over en bestemt type aminosyrer, der bl.a. indgår i fødevarer, kosmetik og lægemidler. Traditionel produktion af disse produkter er ofte energi-krævende og baseret på fossil olie og involverer i nogle tilfælde giftige kemikalier. Det ville forskerne lave om på ved at anvende fermenteringsprocesser, hvor mikroorganismer omdanner sukker i deres formeringsproces. Valget af mikroorganisme faldt på *E. coli*-bakterier.

"*E. coli* er en rigtig arbejdshest. Og så har det været en modelorganisme i rigtig mange år, så den er velbeskrevet. Desuden findes der detaljerede computermodeller, som kan beregne, hvad der sker med colibakterien, når man ændrer på den, og det har vi benyttet," fortæller Alex Toftgaard Nielsen.

Kemikalieproduktion er i høj grad baseret på fossile ressourcer, som kan blive erstattet af modificerede bakterier, der fremstiller stofferne.





Forskerne gik derfor i gang med at genmanipulere *E. coli*, så bakterien begyndte at producere aminosyrer. ”Vi har designet bakterierne, så de vokser langsommere og langsommere, jo mere tid der går, og så ender det med, at de i stedet bruger mest energi og kulstof fra sukkeret på at producere kemikalier,” siger Alex Toftgaard Nielsen.

Nyttige mutationer

Det var nu ikke helt uden problemer at få bakterierne til at producere de eftertragtede biokemikalier. Forsøgene viste hurtigt, at høje koncentrationer af aminosyrer var giftige for *E. coli*, så bakterierne døde, inden de havde produceret tilstrækkelige mængder.

”Vi har brugt meget energi på at gøre bakterierne tolerante over for produktet,” forklarer professoren.

Det er sket ved gradvist at øge koncentrationen af det stof, man gerne vil gøre bakterierne modstandsdygtige overfor.

”Man udnytter i virkeligheden, at bakterierne begynder at mutere. De mutationer, der gør bakterierne mest modstandsdygtige, får cellerne til at

vokse hurtigere, og de vil så få overtaget,” fortæller Alex Toftgaard Nielsen. Ved bagefter at genomsekventere bakterierne kunne forskerne analysere de modstandsdygtige mutationer. De blev i nogle tilfælde brugt direkte i den videre udviklingsproces. I andre tilfælde anvendte forskerne analyse-resultaterne til at designe bakterier, der indeholdt de mest succesfulde mutationer.

Resultatet af forskernes anstrengelser betød, at de nu kunne fremstille aminosyrer, som prismæssigt var i stand til at konkurrere med de olie-baserede modstykker, og som reducerer tilførslen af CO₂ til atmosfæren betragteligt sammenlignet med traditionel petrokemisk produktion. Grundlaget for at etablere en kommerciel virksomhed var skabt.

De første kommercielle produkter er på vej

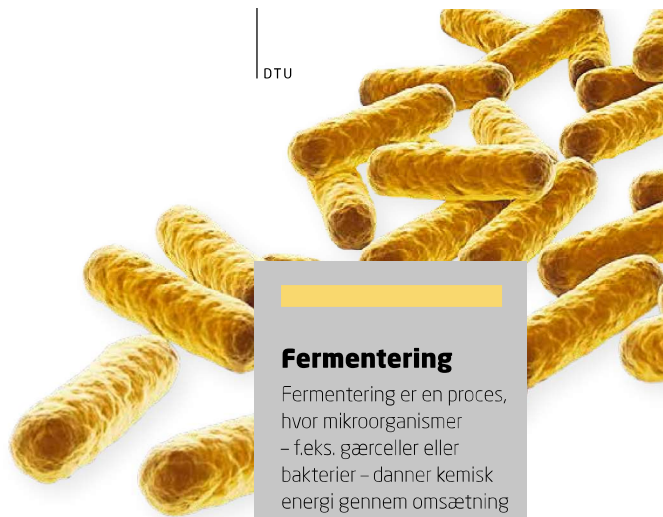
Henrik Meyer, CEO i Cysbio, fortæller, at der er to aminosyrer, som er på vej til kommerciel produktion. Den ene aminosyre bliver brugt til fødevarerproduktion. Henrik Meyer ser dog også store kommercielle muligheder inden for foderindustrien. Det andet aminosyreprodukt bliver meget anvendt i lægemidler og kosmetik, men der er også et potentielt marked inden for kosttilskud.

”Vi håber på, at vores første produkter kommer på markedet i slutningen af 2022 eller begyndelsen af 2023,” fortæller Henrik Meyer.

På længere sigt regner Cysbio med at udvikle andre biokemikalier, bl.a. nogle typer, som kan bruges i maling og lægemidler og inden for polymerindustrien, hvor de kan indgå i produktionen af plastikerstatninger og i lim.

Opskalering

Et springende punkt i enhver eksperimentel produktion er opskaleringen



Fermentering

Fermentering er en proces, hvor mikroorganismer – f.eks. gærceller eller bakterier – danner kemisk energi gennem omsætning af sukker eller andre organiske molekyler. Energien bruger mikroorganismerne i deres formering. I denne proces er der nogle gange et restprodukt i form af f.eks. alkohol eller en syre. Fermenteringen foregår i store tanke, hvor man dyrker de mikroorganismer, som producerer det ønskede restprodukt. Mange fermenteringsprocesser er gammelkendte, f.eks. fremstillingen af vin og øl. I mere avanceret industriell produktion kan man anvende gensplejsede organismer, som er modificeret til at danne stoffer, som de ellers ikke naturligt ville danne.

KILDE: DEN STORE DANSKE

Aminosyrer

Aminosyrer spiller en helt central rolle i alle levende organismer. Ud af de ca. 500 kendte aminosyrer bruger dyr og mennesker 22, og de går først og fremmest til opbygningen og vedligeholdelsen af musklerne. Aminosyrer bidrager dog også til, at kroppen kan producere og transportere hormoner, ligesom de indgår i dannelsen af DNA og RNA og bruges som signalstoffer i nervesystemet – for bare at nævne nogle af funktionerne.

Dyr og mennesker får tilført aminosyrer gennem kosten – først og fremmest som proteiner, der består af lange kæder af sammenkoblede aminosyrer. Voksne mennesker har et dagligt behov for 0,6 g protein pr. kg legemsvægt – altså 60 g for en mand på 100 kg. I tarmsystemet bliver protein spaltet til aminosyrer, som kroppen så kan bruge til at opbygge muskler, hormoner og alle de andre vigtige bestanddele af en krop. Vi kan dog også få tilført aminosyrer gennem kosttilskud.

KILDE: DEN STORE DANSKE.

fra laboratoriets forsøgsopstilling til fabrikken. I Cysbios tilfælde er det fra 1-liters bioreaktorer til 200.000-liters fermenteringstanke, som er nødvendige for at fremstille aminosyrerne i kommercielt interessante mængder.

Her har Cysbio indgået et partnerskab med den kinesiske kemivirksomhed Zhejiang NHU, som har investeret et millionbeløb i Cysbio. Zhejiang NHU bygger de enorme fermenteringstanke og står for produktionen af de to første kommercielle aminosyreprodukter.

På længere sigt er det dog planen, at Cysbio vil opbygge produktionsanlæg i Europa, hvor det vil være langt enklere at opnå godkendelser til afsætningen af produkter inden for EU. Ω

@ Alex Toftgaard Nielsen, professor, DTU Biosustain, atn@biosustain.dtu.dk

CYSBIO PÅ VEJ MED ZOSTERSYRE TIL SKIBSMALING OG LÆGEMIDLER

Cysbio er grundlagt af (fra venstre mod højre): Christian Bille Jendresen, Henrik Meyer, Alex Toftgaard Nielsen og Hermanshu Mundhada.

Cysbio arbejder ikke kun med aminosyreproduktion. Et andet produkt med stort kommercielt potentiale er zoster-syre, som Cysbio også producerer med *E. coli*-bakterier. Stoffet kan potentielt bruges i maling og i fremstillingen af lægemidler.

”Man ved, at zoster-syre har en kraftig antibiofilmeffekt, så det forhindrer mikroorganismer i at sætte sig fast på overflader, og det gælder både bakterier, svampesporer, viruspartikler og større organismer, så det stof syntes vi var spændende at arbejde med,” fortæller Alex Toftgaard Nielsen, professor ved DTU Biosustain og forskningschef i Cysbio.

Zoster-syre kendes fra ålegræs, hvor det sandsynligvis bliver udskilt for at kontrollere væksten af mikro-

organismer, der vokser på overfladen af bladene og nedsætter fotosyntesen. Det er et stof med potentielt store anvendelsesmuligheder, men det er vanskeligt at ekstrahere fra ålegræs, og det har hidtil været kompliceret at fremstille i laboratoriet.

E. coli er fra naturens hånd ikke udstyret med evnen til at producere zoster-syre. Derfor gik Christian Bille Jendresen fra professorens forskergruppe på DTU Biosustain i gang med at lede efter gener i andre organismer, som kunne sætte bakterien i stand til at producere den eftertragtede syre. Det lykkedes at finde et enzym, som gennem gensplejsning kunne få *E. coli* til at danne zoster-syre via fermentering. Teknologien går under betegnelsen sulfatering, da der tilføres en sulfatgruppe til det færdige produkt.

Professoren ser store kommercielle muligheder i teknologien. Den oplagte anvendelse er til skibsmaling og hospitalsmaling, hvor uønsket vækst af mikroorganismer på overflader kan forhindres. Men teknologien kan også anvendes til fremstilling af lægemidler, hvor det sulfaterede stof kan forbedre opløseligheden og nedbrydeligheden, hvilket er vigtigt for, hvordan lægemidlet optages i kroppen. På længere sigt kan teknologien måske også finde anvendelse i produktionen af nye former for plastik og lim.

Projektet med at videreudvikle og opskalere sulfateringsteknologien blev i 2020 støttet med 18 mio. kr. via EU-programmet Horizon 2020, FTI (Fast Track to Innovation). Ω

@ Alex Toftgaard Nielsen, professor, DTU Biosustain, atn@biosustain.dtu.dk