

# DTU forsker i mere og billigere antibiotika via gensplejsning

Nye og bedre produktionsmetoder skal udvikle antibiotika, der tager livet af penicillinresistente bakterier

Af Jan Dahlmann  
jd@ing.dk

**En stigende resistens over for penicillin og voldsomme udviklingsomkostninger for nye antibiotika kræver bedre produktionsmetoder. På DTU's Center for Mikrobiel Bioteknologi har den hollandske megakoncern DSM finansieret en ph.d.-studerende, hvis opgave har været at optimere produktionen af en gensplejset antibiotika-producerende svampestamme.**

Gensplejsningen er ikke problemet for procesindustrien i dag, men derimod processerne i gæringsstankene.

Det siger ph.d.-studerende ved Center for Mikrobiel Bioteknologi (CMB) på DTU, civilingeniør Jette Thykær. Hun har de seneste tre år arbejdet på et bidrag til at optimere produktionsprocessen til stoffet adipoyl 7-ADCA, som den hollandske kemikoncern DSM siden midten af halvfemserne har haft patentet på. Slutproduktet i gæringsprocessen, ad-7-ADCA, omdannes efterfølgende til 7-ADCA, som er udgangspunktet for produktion af en lang række antibiotika, der samlet kendes som cefalosporiner.

»Cefalosporiner virker på mange af de penicillinresistente bakterier, og det giver heller ikke de allergiske reaktioner, man kan se hos penicillin,« siger hun.

Ifølge hende ses det ofte, at de mikroorganismer, der producerer de mest effektive antibiotika, er de sværeste at producere i stor skala.

## Gensplejset svamp

En måde at komme omkring dette problem er at gensplejse en velkendt produktionsorganisme – i dette tilfælde en svamp – med generne, der koder for det nye antibiotikum og derved udnytte en god, velkarakteriseret produktionsstamme til at producere det effektive produkt. Resultatet er, at svampecellernes centrale kulstofskifte producerer det eftertragtede antibiotika.

»Et eksempel på den strategi er produktionen af adipoyl-7-ADCA ved hjælp af en penicillinproducerende svampestamme. På CMB arbejder vi på at karakterisere den gensplejede adipoyl-7-ADCA-producerende stamme med henblik på yderligere at optimere produktionsprocessen,« siger hun.

7-ADCA har været anvendt i årtier, men den traditionelle kemiske produktion af stoffet er både dyr, ikke særlig effektiv, og den efterlader en masse uønskede organiske opløsningsmidler.

I 1995 købte DSM et patent til en alternativ produktionsproces, hvor gensplejsning er central. Koncernen har siden efteråret 2000 produceret adipoyl-7-ADCA industrielt med denne metode, men produktionsprocessen er stadig vanskelig.

Opgaven for Jette Thykær har været at optimere produktionen i form af mere output pr. volumen.

»Jeg har set på, hvordan svampestammen opfører sig under hvilke betingelser og – kort sagt – hvordan stofskiftet fungerer i den enkelte celle,« forklarer hun.

## Besværlige svampe

Igennem 60 år er penicillinstammen blevet udviklet. Man har kørt et selektivt pres på den, udsat den for UV-lys og derved skabt en tilfældig mutation (UV smadrede DNA'et), så man fik en vilkårlig omrokering af genomet.

Ved en sådan gentaget proces har man kontinuerligt fået nye stammer, og på den måde har for eksempel DSM fra 1960 til 1990 forbedret penicillinudbyttet 80 gange.

I den periode har de introduceret nye stammer otte gange – og i samme periode har man ændret gæringsstankene og forbedret mediet. Mediet er de næringsstoffer (salte, mineraler, kvælstof og kulstofkilde/glukose), som svampecellerne ernærer sig ved. Man bruger i praksis majsstøbevalle, der opstår, når man skræller majscolber.

Problemet er dog, at der skal ikke være alt for meget næring i tanken. Når næringen er begrænset, sætter svampecellerne deres penicillinmaskineri i gang. Det er deres måde at beskytte sig på, for penicillin slår andre bakterier ihjel, men der sker ikke noget med næringsstofferne. Så kan svampen få det, der er tilbage, og selv formere sig. Det er en naturlig forsvarsmekanisme fra svampens side.

Det er den proces, der efterlignes i gæringsstankene og som er baggrunden for, at man kan producere penicillin ved hjælp af bioteknologi.

Denne proces, der er en klassisk fermenteringsproces, har været kendt siden 1960'erne. I 1995 fandt man så en alternativ metode at producere på, og det er også denne metode DSM anvender til produktion af adipoyl-7-ADCA ved hjælp af den gensplejede penicillinproducerende stamme. Og så er vi tilbage ved Jette Thykær.

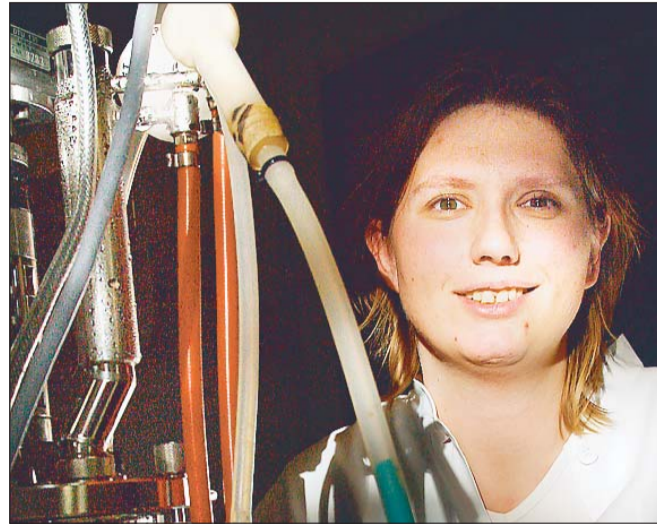
## Resistensproblemet

Professor ved Københavns Universitet i infektionssygdomme og overlæge på Rigs-

hospitalets epidemiafdeling, Peter Skinhøj, bekræfter, at antibiotikaresistens er et stigende problem. Særligt Sydeuropa, Afrika, USA og Canada er problembørnene.

Der er ifølge Peter Skinhøj kommet meget få nye antibiotika de seneste ti år. Man råder i dag over en halv snes forskellige antibiotika-klasser, og ifølge Skinhøj er det abnormt dyrt og langsomt at udvikle nye stoffer.

»Gensplejsning er absolut interessant, hvis det kan anvendes til at producere nye stoffer på en mere effektiv måde. Jeg synes, det er værdifuldt, hvis Jette Thykær og CMB kan bidrage til at gøre processen bedre og billigere,« siger han. □



△ GÆRING. Ifølge ph.d.-studerende Jette Thykær fra DTU er gensplejsning ikke længere et teknisk problem. Udfordringen ligger i processerne i gæringsstankene. [foto: Vibeke Toft]

## INDUSTRIFINANSIERT PH.D.-FORSKNING

Følgende virksomheder finansierer ph.d.-studier på DTU's Center for Mikrobiel Bioteknologi:

■ Novo Nordisk: En ph.d.-studerende (en såkaldt erhvervsforsker)

■ Novozymes: Syv ph.d.-studerende (via såkaldte forskerskoler, hvor der er 1/3 finansiering fra virksomheden, 1/3 fra forskeruddannelsesrådet og 1/3 fra DTU)

■ Chr. Hansen: En ph.d.-studerende (også en forskerskolemodel)

■ DSM i Holland: En ph.d.-studerende.

Kartering og andre  
**jordnære løsninger**

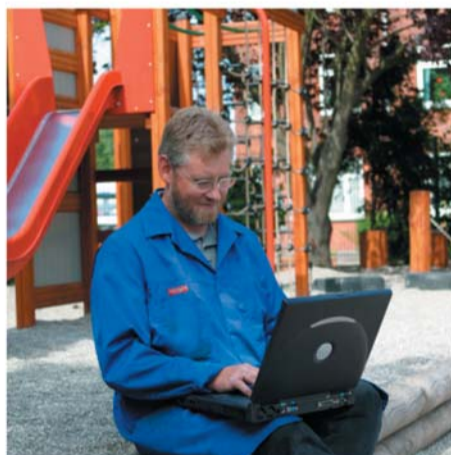
- Kartering og jordbehandling
- Anlæg til jordrensning over hele landet; bl.a. i Kalundborg, Esbjerg og Aalborg
- Rensning af jorden on-site

Grav dybere på [www.jordrens.dk](http://www.jordrens.dk)



**SOILREM A/S**  
- jordens bedste valg

Kumlehusvej 1 · Øm · 4000 Roskilde · Tlf. 46 47 04 00 · [www.jordrens.dk](http://www.jordrens.dk)



BrunataNet er et stærkt værktøj til energiledelse: Du får et altid aktuelt overblik over energiforbruget i din ejendom. Dermed har du et rigtig godt grundlag for at planlægge en energireducerende indsats.

## BrunataNet: Sådan aflæser du 8.000 varmemålere på ét sekund

Brunata har stor erfaring med at levere varmemålere i fjernaflæsnings-systemer. Vi leverede de første af slagsen i 1917. Dengang var systemerne ledningsbaserede, og man kunne da på ét centralt sted i en lejlighed aflæse varmemålerne fra alle radiatorer i lejligheden. Flere af disse tidlige fjernaflæsningsanlæg er i øvrigt stadigvæk i drift.

Siden 1997 har vi leveret BrunataNet, som er fjernaflæsnings-systemer baseret på varmemålere med indbygget radiosender. Med disse varmemålere er der praktisk talt ingen grænser for, hvor mange målere der kan aflæses på én gang. Og vi kan sørge for, at du kan aflæse målerne, præcis hvor du ønsker det – fx trådløst fra en bærbar pc.

Kig ind på [www.brunata.dk](http://www.brunata.dk), eller ring til os på 77 77 70 00, hvis du vil vide mere om varmemålere og fjernaflæsnings-systemer.



Vibevej 26 · 2400 København NV · Tlf. 77 77 70 00 · [www.brunata.dk](http://www.brunata.dk) · [brunata@brunata.dk](mailto:brunata@brunata.dk)