

Nyt effektivt værktøj i jagten på naturens enzzymer

Med ny innovativ teknologi vil forskere på DTU accelerere opdagelserne af nye enzymer til fremstilling af fremtidens medicin og bio-baserede kemikalier.

Metoden svarer til, at man i stedet for at lede høstakken igennem for den berømte nål, blot brænder høstakken ned, så nålen ligger tilbage.

Af Hans Jasper Genee

■ Som bolte og tandhjul i en arbejdende motor, driver enzymer et utal af processer i naturen. I vores egen krop er det f.eks. enzymer, der hastigt nedbryder mad til simple byggesten, ligesom det er enzymer, der effektivt omdanner disse til komplekse stoffer som hormoner eller energirige fedtmolekyler. Inspireret af naturens principper søger bioteknologien at anvende enzymerne til fremstilling af fremtidens medicin og bæredygtige kemikalier som bioplastik og bioethanol.

Grundpillen i udviklingen af en ny bioteknologisk proces består i at identificere et enzym med en særlig egenskab. Med sin enorme diversitet tilbyder naturen en uudtømmelig guldmine af enzymer med uanede anvendelsesmuligheder. I udviklingen af nye bioteknologiske processer agerer forskere således skattejægere i deres søgen efter enzymerne.



Industrielle enzymer bruges til en lang række af formål. Et af de helt store områder er til brug i vaskemidler, hvor enzymerne gør det muligt at fjerne snavs og pletter ved stadigt lavere vasketemperaturer (<20 °C).

Som at lede efter en nål i en høstak

Men at finde ét bestemt enzym med nøjagtigt de egenskaber, der efterspørges til en speci-

fik proces blandt milliarder af andre enzymer, er som at lede efter den berømte nål i en høstak. Det har længe været en udfordrende opgave for forskere

og industri, og med en stigende udbredelse af bioteknologi bliver der behov for nye løsninger.

Eksisterende metoder tester enzymerne ét for ét. Selv med

værdifulde

dyre robotsystemer kan der gå rigtig lang tid, før man finder det, der ledes efter. Det er ikke en fremtidsikret løsning, da de traditionelle metoder billedlig talt svarer til at gennemgå høstakken strå for strå for at finde nålen. Denne ressource-tunge tilgang giver på trods af automatiserede screeningsmetoder kun sjældent gevinst. Derfor har enzym-opdagelsen udgjort en hidtil uomgængelig flaskehals.

Som en løsning på dette problem har vi ved DTU udviklet en helt ny metode, som vi mener har potentiale til at revolutionere jagten på de kostbare enzymer.

Nytænkende principper

Den nye metode udmærker sig på tre måder: Den har en ca. 10.000 gange højere screeningskapacitet end eksisterende metoder. Den kan udføres med billige standardlaboratoriemaaterialer. Og så er den i stand til at gennemse hele spektret af enzymer i naturen. I dag leder man efter enzymerne direkte i mikroorganismene, og det kræver, at man kan dyrke disse mikroorganismer i laboratoriet. Man anslår dog, at det er under 1 % af verdens biodiversitet af mikroorganismer, det i dag er muligt at dyrke i laboratoriet – de resterende 99 % kræver betingelser, vi endnu ikke har lært at efterligne. Det betyder

altså, at en meget stor del af de potentielt interessante enzymer slet ikke indgår i nuværende screens eller arbejdsmetoder.

I udviklingen af den nye metode anvender vi bioteknologiske tilgange, som aldrig tidligere er brugt i sådanne sammenhænge. Målet er at kunne lægge den gamle metode på hylden og i stedet for slavisk at gennemsøge høstakken, simpelthen at brænde høstakken ned, så nålen ligger alene og tilgængelig tilbage. Denne nytænkende måde at angribe problemet på, tager udgangspunkt i en moderne tværfaglig ingeniørdisciplin kaldet *syntetisk biologi*.

En "lev eller dø" kontakt

I praksis har vi designet et enkelt genetisk system i bakterieceller, som kan gøre cellernes overlevelse afhængig af, om der er en udvalgt enzymatisk funktion til stede i cellen. Er dette ikke tilfældet, vil der så at sige blive slukket for kontakten, og cellen vil dø. Er det eftersøgte enzym derimod til stede, vil kontakten holdes tændt og cellen vil overleve.

"Kontakten" er dermed hele teknologiens hemmelighed. Med det genetiske design er det lykkedes os at få cellen til at registrere et input i form af en udvalgt enzym-funktion. Inde i cellen omsættes inputtet til et respons, der resulterer i, at særlige gener nødvendige for over-

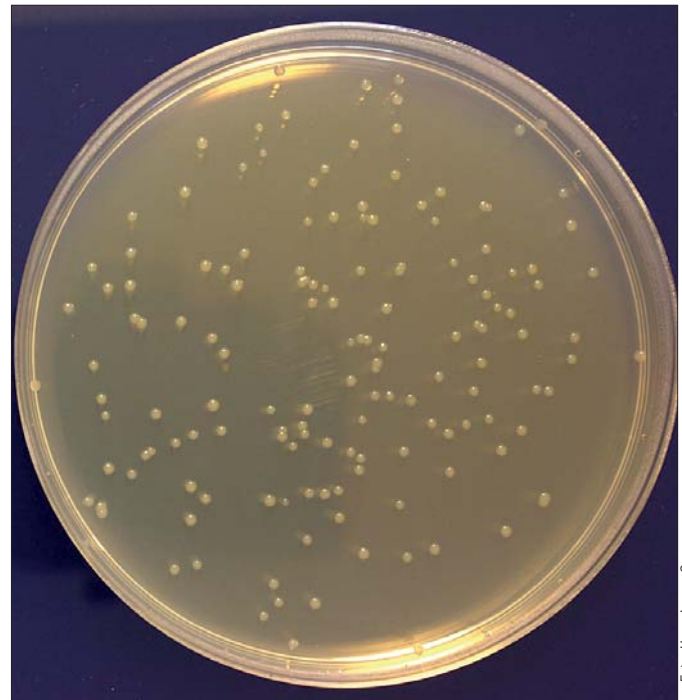
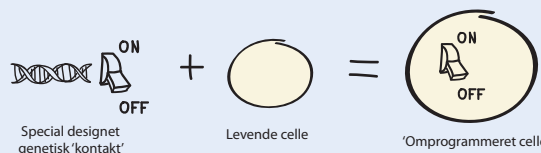


Foto: Hans Jasper Genee

Fundet! Når mikroorganismer med vores indsatte "gen-kontakt" udsættes for antibiotikum, vil kun de, der indeholder en bestemt enzymfunktion, overleve, og ligge alene tilbage som nålene i en nedbrændt høstak.

Celle-omprogrammering

Med forskernes unikke genetiske system omprogrammeres cellerne. Det genetiske system virker som en kontakt, der kan tænde eller slukke for overlevelse af cellen. Kontakten kan kun tændes ved tilstedeværelsen af en bestemt enzymatisk egenskab defineret i kontaktens design.



Screening af naturen

Gener ekstraheret fra millioner af mikroorganismer fra f.eks. en jordprøve indsættes i de omprogrammerede celler. Hver celle optager ét gen. Cellen aflæser genet og producerer et fremmed enzym.

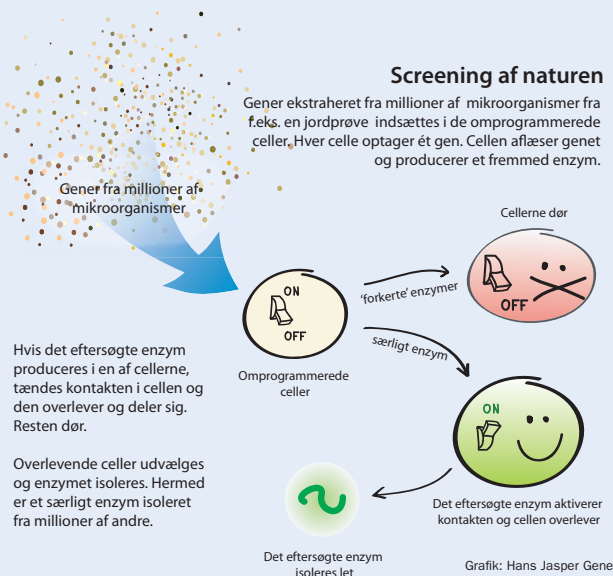




Foto: Novozymes

Bioreaktorer hos Novozymes i Kalundborg.

Fakta om enzymer

Vidste du at...

- Enzymer kan accelerere en kemisk proces flere millioner gange.
- Enzymer er essentielle bestanddele af celler, og driver alle processer.
- Mennesket laver selv over 25.000 forskellige enzymer.
- Enzymer i vaskemiddel kan nedsætte energibehovet med mere end 50 %.
- Mange forurenende kemikalier i industrien kan erstattes af enzymer.
- Naturligt forekommende medicin, f.eks. penicillin, er resultatet af en kaskade af enzymatiske omdannelser fra sukker.
- Danmark er med virksomhederne Novozymes, Danisco og Chr. Hansen verdensførende inden for produktion af industrielle enzymer.

levelse tændes. Celler, der ikke modtager inputtet, tænder ikke for overlevelses-generne og dør.

Generne, der aktiveres, er såkaldte resistensgener. Når de er aktive gør de cellen resistent overfor et antibiotikum. Hvis man tilsætter antibiotikum til sine celler vil man derfor slå alle de celler i ihjel, som ikke har en tændt kontakt. Kun de celler, som har tændt kontakten, vil overleve, fordi de har aktiveret resistensen overfor antibiotikum. Dvs. man kan selektive de celler, der har aktiveret kontakten, ved at udsætte dem for antibiotikum.

Et enzym kan omdanne et molekyle til et andet molekyle (produkt). Vores kontakt kan "sans" produktet, og aktivere resistensgenerne, når dette produkt er til stede. Derfor er det faktisk en indirekte kontakt, der ikke direkte sanser enzymet, men alligevel "ved", at det er

der, da enzymet er forudsætningen for, at produktet er til stede.

Systemet er afprøvet ved at ekstrahere millioner af gener fra adskillige mikroorganismer fra en jordprøve og på én gang indsætte disse i de omprogrammerede celler. Som når en kok bruger en opskrift fra en kogebog til at lave en madret, bruger cellerne informationen lagret i et gen til at producere et enzym. Således vil et fremmed gen indsat i en celle bevirke produktion af et fremmed enzym. I eksperimentet vil kun det eftersøgte enzym resultere i, at cellen overlever og vokser, mens andre vil dø. Da overlevende celler let kan identificeres er metoden ideel til at selektive et enzym ud af millioner af andre enzymer.

Vision for fremtiden

For industrien, der allerede har udvist stor interesse for projektet, udgør den nye metode en

eftertragtet teknologi med et stort kommercielt potentiale. Af samme grund er der allerede blevet forsket i lignende metoder verden over. Indtil videre uden gennembrud. Det er derfor en ambitiøs opgave, som vi har sat os for at løse på DTU.

Vores indledende resultater tyder på, at systemet er yderst brugbart og robust. Men den første version egner sig kun til en bestemt type enzymer. Det er vores ambition at udvide systemet til at dække en langt bredere vifte. I de kommende år vil vi derfor arbejde på at bringe teknologien op til dens fulde potentiale.

Visionen er, at teknologien skal hjælpe forskere verden over i jagten på enzymer til brug i fremstilling af medicin samt til at effektivisere produktion af blandt andet bioplastik, bioethanol og andre bio-baserede kemikalier. ■

Om forfatteren



Hans Jasper Genee er ph.d-studerende ved Novo Nordisk Center for Biobereddygtighed ved DTU
E-mail: hjg@bio.dtu.dk

Artiklen er oprindelig skrevet til et symposium for studerende, der har modtaget et Scholarstipendium fra Novo Nordisk eller Novozymes.

Videre læsning

www.biosustain.dtu.dk

Om syntetisk biologi:
Biologien på arbejde – dansk satsning på syntesebiologi.
Aktuel Naturvidenskab nr. 1/2011

<http://syntheticbiology.org/>

Etisk råd om Syntetisk Biologi:
<http://etiskraad.dk/da-DK/Nyhedsarkiv/2010/november/Skal-syntetisk-biologi-loese-destore-problemer.aspx>