



DEVAM

## Fermantasyon Teknolojisinin ve Biyoteknolojinin Gelişmesi ve Ekonomideki Yeri (\*)

**Yazan : W. K. Bronn**  
Fermantasyon Teknolojisi  
ve Biyoteknoloji, Berlin

**Çeviren : M. Hilmi PAMİR**  
Fermantasyon Teknolojisi,  
Kürsüsü, Ankara

### 4. DİĞER BİYOTEKNİK PROSESLERİN GE- LİŞMESİ :

İlk başarılı kültür deneyleri takriben 40 yıl önce yapılmış ve bu arada kültür metodları çok daha geliştirilmiş olmasına rağmen bitki kültürü biyoteknik bir yöntem olarak şimdiye değin hiçbir endüstriyel anlam kazanamamıştır. Bu tür kültürlerde uygun koşullar altında bazı bitkilerde de rastlandığı gibi, ikinci aşama maddeleri (bazı alkolitler, glikozitler, kauçuk v.b.) oluştuğundan, bitki kültürü potansiyel olanaklarının çok büyük olması gerekir. Fakat bu yöntem tekniğinin kullanılması için gerekli bilgi halen yeterli değildir.

Hayvansal ve bitkisel hücre kültürü bugün ilaç endüstrisi tarafından antiviral aşılarda elde olunmasına (poliyo, kızamık, rozeol ve diğerleri) hazırdır. Ancak burada daha büyük laboratuvar yöntemleri kullanmak zorunludur. «Monolayer» denilen kültür tekniği bu amaçla geliştirilmiştir. Bu yöntem yüzyılımızın başında hücre fizyologları tarafından geliştirildi. İzole edilen doku hücreleri cam yüzeyler üzerinde ince bir tabaka halinde gelişirler ve sıvı haldeki çoğunlukla serum içeren substratlar üstten geçirilerek beslenirler. 50'li yılların ortasında bu teknik «National Cancer Institute, USA» da ekserisi etrafında döndürülen şişelerde kitle kültürü şeklinde geliştirildikten sonra yöntemi emniyet ve kullanılabilirlik kazandı.

Takriben aynı tarihlerden başlayarak hayvan ve insan hücrelerinin ve keza mikroorganizmaların batırma kültüründe yetiştirilmesi için yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalış-

malar esas itibariyle başarılı olmuştur. Fakat hemen şunu belirtmek gerekir ki, böyle kültürlerde hücreler normal özelliklerini kaybediyorlar ve heteroploid oluyorlar; kanser hücreleri gibi davranıyorlar ve in vitro deneylerde sınırsız bir çoğalma özelliği gösteriyorlar. Kendiliğinden anlaşılacağı gibi, böyle hücreler aşının elde olunması için uygun değildirler.

«Monolayer» kültür tekniğinde diploid normal hücreler sınırsız çoğalmazlar. Kültürlerin çoğalması hücrelerin birkaç kez birbiri üzerine katlanmasından sonra sona erer. Bu nedenle birkaç yıl öncesine kadar aşı üretimi için in vitro dokulardan izole edilen yeni izolasyonlarla aşılama yapılırdı. Bu esnada, alınan bütün önlemlere rağmen, ele alınan materyalde bulunan latent haldeki virus hastalığından yabancı virusların bulaşması kesin olarak önlenemiyordu. Bundan dolayı geçmişte bazen aşı yabancı viruslarla bulaşmış oluyordu.

Nihayet son yıllarda in vitro deneylerde 50 defaya kadar birbirini izleyen pasajlarda «Monolayer» olarak gelişebilen diploid insan hücreleri elde olundu. Böylece, aşının özel üretim aşamasına kadar yabancı virusların bulaşması kesinlikle önlenmiş oldu. Ancak basit batırma kültürleriyle in vitro yetiştirilmelerinde bu suslarda dahi emniyetle çalışmak olanaksızdır.

Enzimlerin kullanıldığı teknik yöntemler endüstride uzun zamandan beri yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu tekniğin başlıca kullanım yeri besin endüstrisidir. Fakat enzimatik yöntemlerin hepsinin biyoteknolojiye dahil edilmesi gerektiği şüphelidir. Bu nedenle burada gelişim çizgisini anlatmakta kaçınılmazdır.

\*) Bu yazının ilk bölümü «GIDA, Yıl : 1, Sayı : 4/5, Sayfa 114 - 120» de yayımlanmıştır.

Enzimlerin kullanıldığı birkaç özel yöntemde gerçekten bir biyoteknikten bahsetmek mümkündür. En önemlilerinden iki örnek bunu gösterir : Yarı sentetik penisilin elde olunmasında fermantasyon tekniğiyle elde olunan benzilpenisilin enzimatik olarak penisillinazla 1 - aminopenisillanik aside parçalanır ve bundan sonra kimyasal yöntemlerle bu antibiyotiğin bir seri yarı sentetik türevleri elde olunur. Bu yöntem yaklaşık 20 yıldanberi bir fermantasyon prosesi şeklinde penisillinaz teşkil eden bakteriler kullanılarak yürütülmüştür. Daha sonra bu bakterilerin enzim ekstraktlarının kullanılmasına geçilerek, canlı organizma hücrelerinin istenilmeyen yan reaksiyonları bertaraf edilebildi. 1969 yılındanberi benzilpenisilin bir penisillinaz adsorbantı ile doldurulmuş kolonlar kullanarak sürekli bir sistemle elde olunmaktadır. Bu metodun belirli bir faydası 6 - aminopenisillanik asidin temizlenmesinin bu suretle basitleştirilmiş olmasıdır. Enzimlerin kullanıldığı biyoteknik yöntemler için ikinci örnek sentetik elde olunan, asetilleştirilmiş rasematlardan 1 - aminoasitasetilaz enzimini taşıyan bir absorbant yardımıyla doğal 1 - aminoasitlerinin elde olunmasıdır. Buradaki gelişme de yukarıda verilen ilk örnekteki seyri izlemiştir.

Biyolojik atık su temizlenmesi uygulanan yöntem tekniklerindeki ilkeler nedeniyle bugün çok defa biyoteknik bilim alanına dahil edilir. Bu yalnızca modern aerob ve anaerob atık su temizleme yöntemlerinin esas itibarıyla fermantasyon prosesleri olduğundan değil, aynı zamanda giderek artan bir oranda fermantasyon teknolojisi esaslarına göre optimal koşullarda yürütülmesinden ileri gelmektedir. Bununla beraber biyolojik atıksu temizlenmesinin gelişimi başından itibaren kendine özgü bir şekilde cereyan etmiştir. Atıksuyun akıtıldığı suların kendini temizleme kapasitesi beklenilenin üstünde aşıldığından dolayı, 19'uncu yüzyılın başında büyük şehirlerin toplandığı yerlerde insan müdahalesi zorunlu oldu. Önce su altında bırakılabilen yerler, daha sonra sızdırma havuzları ve dolgu materyalli tesisler geliştirildi. Amaca uygun biyolojik yöntemler damla halinde dağıtıcının ve çürütme sistemlerinin kullanılmasıyla beraber 1900'de başladı. 1920'den itibaren İngiltere ve USA'dan baş-

layarak daha etkili aktif çamur yöntemi devreye girdi. Nihayet yaklaşık 10 yıl önce fermantasyon teknolojisi kriterlerine dayanan kompakt, aerob ve anaerob yüksek verimde çalışan sistemlere geçiş başladı.

Biyoteknoloji alanında bu çok sayıdaki doku kültürlerini ve enzimleri kullanan teknik ve keza atıksuyun biyolojik yöntemlerle temizlenmesi yanında çeşitli nedenlerle fermantasyon teknolojisine dahil olunmayan mikroorganizma faaliyetlerine dayalı başka yöntemler de vardır. Buna mikrobik yolla maden cevherinin yıkanması ve havanın temizlenmesi (Biyofiltre), «Biyo - Yakıt Hücreleri» biçiminde biyokimyasal enerji dönüşümü v.b. yöntemler dahil edilebilir. Hemen hemen bütün bu gelişmeler deneysel aşama düzeyinde bulunmaktadır. Ancak ototrof bakterileri kullanarak (Halden - yönteminde) düşük maden cevherlerinin mikrobik olarak yıkanması USA, Kanada ve Sovyetler Birliğinde endüstride uygulamaya konulmuştur.

#### 4. EKONOMİK ÖNEM :

Yukarıda bahsolunduğu gibi, çeşitli biyoteknik yöntemlerin ekonomik önemi üzerinde kolaylıkla elde olunabilen bilgilerden mahrum bulunuyoruz. «Internationalen «Union für Reine und Angewandte Chemie (IUPAC)»nin fermantasyon endüstrisi bölümü birkaç yıl önce bu noksanlığın giderilmesi için iki yazı yayınladı (Pure and Applied Chemistry 13, 405 - 417, 1966 ve IUPAC Information Bulletin Technical Reports, Nr. 3, 1971). Dünya çapındaki anket sorularına 1963 ve 1967 yıllarında alınan cevaplar maalesef çok noksan ve memnuniyet verici olmaktan çok uzaktır.

Yazarın vaktiyle elde edilen bu sonuçlardan hareket ederek, geçtiğimiz yıl içinde fermantasyon ürünlerinin miktarları ve değerleri üzerinde yaptığı çok dikkatli araştırmalar Tablo 2'de toplu olarak verilmiştir. Bilgiler statistik yıllıklarına FAO - haberlerine, firma haberlerine, keza periyodiklerdeki ekonomi haberlerine ve çeşitli alanlardaki sayısız uzmanlardan yapılan soruşturmalara dayanmaktadır.

Tablo 2. Fermantasyon ürünlerinin ekonomik önemi

Ürün	Miktar (1974)	Değer <sup>1)</sup> (Mil. DM)
<b>Alkollü içkiler</b>		
Bira	600 000 Mil. hl	60 000
Şarap	260 000 » »	26 000
Damıtık içkiler	18 000 » »	10 800
Sake	10 000 » »	4 000
Pulgul, Pompe v.b.	—	~ 50
<b>Toplam</b>		<b>100 850</b>
<b>Alışılmış, alkosüz besin maddeleri</b>		
Peynir ve ekşitilmiş süt ürünleri	—	30 000
Sirke	1 000 Mil. t	1 000
Shoyu (Soya sosu)	1 000 » »	5 500
Miso	600 » »	600
Diğer soya ürünleri <sup>2)</sup>	—	~ 1 000
Yer fıstığı ve balık ürünleri <sup>3)</sup>	—	~ 500
<b>Toplam</b>		<b>38 600</b>
<b>Hücre üretimi</b>		
Ekmek mayası	970 000 t	700
Tek hücre proteini (SCP) <sup>4)</sup>	1 400 000 »	980
Yumru bakterileri	300 000 »	19
Haşarelere patojen ve yenebilen mantar vb.	—	( < 5)
<b>Toplam</b>		<b>1 700</b>
<b>Alkol ve Keton</b>		
Endüstriyel etil alkol <sup>5)</sup>	20 Mil. t	1 400
Diğer alkoller ve ketonlar <sup>5)</sup>	30 » »	50
<b>Toplam</b>		<b>1 450</b>
<b>Organik asitler ve sitrik asit</b>		
Glukonik asit <sup>5)</sup>	265 000 t	640
Laktik asit (% 100 üzerinden) <sup>5)</sup>	43 000 »	50
Diğer organik asitler	14 000 »	86
	—	~ 10
<b>Toplam</b>		<b>2 186</b>
<b>L - aminoasitler, nükleotid ve nükleosidler</b>		
L - glutamik asit	200 000 t	600
L - lizin	10 000 »	90
Diğer amino asit	—	~ 10
Nükleotid ve nükleosid	—	~ 10
<b>Toplam</b>		<b>720</b>

<b>Antibiyotikler</b>		
Penisilin	7 000 t	450
Sefalosporin	500 »	700
Eritromisin	450 »	180
Tetrasiklin	3 500 »	180
Linkomisin	200 »	100
Kanamisin	40 »	120
Diğer antibiyotikler	3 400 »	470
<b>Toplam</b>		<b>2 200</b>
<b>Polisakkaritler</b>		
Karotinoidler, gelişme maddeleri ve vitaminler <sup>5)</sup>		~ 10
Enzimler		150
Diğer (L - DOPA v.b.)		330
<b>Bütün ürünlerin toplamı</b>		<b>148 216</b>

- 1) Her devletin alkollü içkilerden aldığı tüketim vergisi dikkate alınmadan malın dünyadaki ortalama değeri.
- 2) Hamanatto, Sufu, Tempek, Natto v.b.
- 3) Ontjom, Katsuobuski, Nam - pla, Bagoong v.b., Yalnız Tayland'da yıllık yaklaşık 350 000 hl Nam - pla (fermente balık sosu) tüketilir.
- 4) 1.3 Mil. t. yem mayası karbonhidratlı ham unun yanında 0.1 Mil. t kurutulmuş bira maya-CON'un Doğu Avrupada'ki memleketleri. B proteini(1 300 t. peynir altı suyundan, birkaç s; piyasada az miktarda başka tek mücremaddelerden (Bunun yaklaşık 1.2 Mil. t COME-yüz ton alg hücre maddesi), alıılmamış ham maddelerden tek hücre üretimi ise şimdiye değin ancak deneysel düzeyde yürütülmüştür.
- 5) Kimyasal sentez endüstrisinin üretim sayıları dışında.

Ürün listesi Tablo 1'dekine uyularak bölümlere ayrılmıştır. Fakat bunun dışında alkollü içkileri ve fermantasyon yoluyla elde olunan besin maddelerini de içermektedir.

Tablo 2'de fermantasyon yöntemleriyle madde dönüşümleri gösterilmemiştir. Bunların değerlerini rakamlarla ifade etmek zordur. Zira bu fermantasyon proseslerinin sonuncu aşaması kimyasal sentez yoluyla elde olunan maddelerin yalnız bazı aşamalarında kullanılır ve üretim değerleri kimyasal sentez safhalarından bulunabilir. Bütün steroid sentezlerinin üretim değeri 1974 yılında 900 Mil. DM düzeyinde bulunuyordu. Bunun yaklaşık 2/3'ü kortikoite (yaklaşık 500 t) isabet etmektedir. Seksüel hormonlar ise yaklaşık 60 t ve 350 Mil. DM tutmaktadır.

Buna göre çeşitli fermantasyon tekniği ile gerçekleştirilen madde dönüşümleriyle yaratılan gerçek değer 90 Mil. DM'in altında olduğu söylenebilir.

Aynı durum askorbik asidin kimyasal sentezinde sorbitin oksidasyonu ve efedrin sentezinde fenilasetilkarbinolun oluşu gibi fermantasyon yöntemiyle diğer iki madde dönüşümü için de geçerlidir. Yaklaşık 200 Mil. DM'lık üretim değeri olan 18 000 t askorbik asitte mikrobik yolla sorbitin sorboza dönüştürülmesi 20 Mil. DM'dan daha az bir değeri ifade eder. Fenilasetilkarbinol elde oluşu ise birkaç milyon mark içersinde değerlendirilebilir.

Tablo 2'den görüldüğü gibi, bütün fermantasyon yöntemlerinin toplam üretim değeri 148 milyon DM düzeyinde bulunuyor. Bu olağanüstü bir değer yaratmadır. Bunun % 94 gibi önemli bir kısmı fermantasyon tekniğiyle elde olunan içki ve besin maddelerine isabet etmektedir. Bu ürünlerin birçoğu üzerindeki çeşitli tekel tüketim vergileri hesaba katıldığında değer yaratımının genel tutarı, bir hayli büyümüş olacaktır.

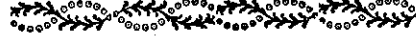
Diğer fermantasyon yöntemleri arasında endüstriyel alkol üretimi 1.4 milyar DM ile başı

çekmektedir. Endüstriyel alkol ve ekmek ve yem mayası üretimlerinden yaratılan değer birarada hesaplanırsa, klasik fermantasyon yöntemler olarak tarif edilen bu üretim prosesleri 3.08 Milyar DM'lık ve bütün fermantasyon ürünlerinin % 2.1'ini teşkil eden bir toplam değer yaratma gücünü temsil ederler. 5.68 milyar DM —ki bu toplamın % 3.8'ini teşkil eder— geriye kalan yöntem ve ürünlere düşer.

Fermantasyon prosesleri yanında diğer biyoteknik yöntemlerin üretim değeri yeteri kadar emniyetle sayısallaştırılmaz; ancak kabaca değerlendirilebilir. Biyolojik atıksu temizlenmesinin gerçek ekonomik değeri - çeşitli mem-

leklerdeki atıksu temizleme masrafları, keza yatırımların amortismanları ve fert başına düşen masraflar üzerinden bugün yılda 1-3 milyar DM'ı bulur. Bütün diğer biyoteknik yöntemlerin yarattıkları değer ise birkaç yüz milyon DM düzeyinde seyrederek.

Kuşkusuz biyoteknolojinin insan toplumu için önemi yalnız ekonomik bakış açısından değerlendirilemez. Zaten buradan böyle bir iddia da çıkarılmamalıdır. Özellikle antibiyotik üretimi ve biyolojik atıksu temizlenmesi bugün insan varlığının devamlılığında rol oynayan çok önemli iki örnektir.



## TESİSLER, MÜHENDİSLİK MÜŞAVİRLİK TAAHHÜT VE TİCARET LTD. ŞTİ.

- PROJE
  - MÜŞAVİRLİK
  - TAAHHÜT
  - KONTROLLUK
- Hizmetlerinde

**EMRİNİZDEDİR**

**ZİRAİ ve SİNAİ PROJELERDE  
TECRÜBELİ KURULUŞ**

Müracaat :  
Ziraat Yük. Müh. Seyyar Borançlı  
Anadolu Tesisleri Ltd. Şti.  
Bestekâr Sok. 68/6 Kavaklıdere — Ankara  
Tel : 26 93 91 — 26 93 95