

# Lífvirk efni í íslenskum sjávarlífverum

Forsendur og möguleikar á nýtingu  
(örverur og hrygggleysingar)



Höf:  
Arnheiður Eypórsdóttir, matvælafræðingur  
Hjörleifur Einarsson, prófessor  
Auðlindadeild Háskólans á Akureyri

Skýrsla til AVS sjóðsins  
Mars 2005

# Efnisyfirlit

1	Bakgrunnur .....	3
2	Inngangur .....	4
2.1	Hafið sem uppspretta lífvirkra efna .....	4
3	Hryggleysingjar.....	4
3.1	Lífvirk efni úr sjávarhryggleysingjum .....	4
3.2	Íslenskar aðstæður.....	5
4	Örverur .....	6
4.1	Bakteríur .....	6
4.2	Thraustochytrids .....	7
4.3	Íslenskar aðstæður.....	7
5	Lífvirkni .....	8
5.1	Hindrun á örveruvexti .....	8
5.2	Önnur lyfvirkni .....	9
5.3	Omega 3 fitusýrur .....	9
6	Vinnslumöguleikar.....	10
6.1	Efnavinnsla úr örverum.....	10
6.1.1	Fita úr thraustochytridum.....	10
6.1.2	Verðmæt efni úr sjávarbakteríum .....	11
6.2	Efnavinnsla úr hryggleysingjum .....	11
7	Markaður og framtíðarsýn .....	12
7.1	$\omega$ -3 fitusýrur.....	12
7.2	Frumuhemjandi efni.....	13
7.3	Önnur efni með lyfvirkni .....	14
8	Niðurstaða og tillögur .....	15
	Heimildaskrá.....	17

Myndir á forsiðu tók Erlendur Bogason kafari og þær eru birtar með leyfi höfundar.

# 1 Bakgrunnur

Nýting auðlinda hafsins hefur fylgt manningum um árþúsundir. Maðurinn hefur stundað fiskveiðar, nýtt sjávargróður og að litlu leyti unnið önnur verðmæti svo sem salt. Mikil þróun hefur átt sér stað í þeirri tækni sem notuð er við veiðar og vinnslu auðlinda sjávar og hefur sú þróun staðið undir mikilli aukningu verðmæta úr sjó. Nú er hins vegar svo komið að flestir fiskstofnar eru full- eða jafnvel ofnýttir og ljóst að hefðbundnir veiðistofnar standa ekki undir verulegri verðmætaaukningu til lengri tíma lítið. Eitthvað má auka verðmæti hefðbundins sjávarfangs með betri nýtingu, vöruþróun og vinnslu á aukaafurðum og einnig má auka verðmætin með auknu eldi.

Með tilvísun í stefnu sjávarútvegsráðherra um aukin verðmæti sjávarfangs má vera ljóst að leita verði nýrra verðmæta og jafnframt að finna aðferðir til að vinna þau og markaðssetja til að standa undir þeim væntingum sem þar eru gerðar eða með öðrum hætti framleiða þessi verðmæti.

Í nýlegum skýrslum<sup>1</sup> sem unnar hafa verið fyrir ráðuneyti iðnaðar og sjávarútvegs hafa ýmsar hugmyndir verið kynntar til að auka verðmæti afurða úr sjó. Í þessum skýrslum hefur sérstaklega verið bent á möguleika líftækninar til að finna og framleiða ný verðmæt efni með uppruna sinn í sjó.

Þessi skýrsla er afrakstur verkefnis sem styrkt var af AVS sjóði sjávarútvegsráðuneytisins, undir nafninu *Möguleikar á vinnslu lífefna úr sjávarlífverum á Íslandi*. Markmið þess var að kanna möguleika á vinnslu svokallaðra lífvirkra efna úr sjávarfangi og koma með tillögur um hvernig best er að byggja upp þekkingu og færni á þessu sviði. Þetta skyldi gert á grundvelli upplýsinga um hvað gert hefur verið á þessu sviði og hvert menn stefna.

Sjóðurinn styrkti tvö verkefni á þessu sviði; annars vegar verkefni Rannsóknastofnunar fiskiðnaðarins (Rf) *Lífvirkni í íslensku sjávarfangi* og hins vegar verkefni Háskólans á Akureyri (HA) sem er viðfangsefni þessarar skýrslu. Þessar tvær stofnanir höfðu með sér samvinnu um verkefnið og komust að samkomulagi um verkaskiptingu í gagnaöflun og skýrslugerð. Skýrsla Rf gerir grein fyrir áhugaverðum lífvirkum efnasamböndum sem gæti verið hægt að vinna úr hefðbundnum sjávarafla er berst til vinnslu í sjávarútvegsfyrirtækjum. Skýrsla HA sem hér fer á eftir gerir grein fyrir stöðu þekkingar varðandi lífvirk efni framleidd af öðrum sjávarlífverum sem engin hefð er fyrir að nýta a.m.k hér á landi. Á stöku stað er vísað í Rf skýrsluna til að forðast endurtekningar. Þá fylgir skýrslunum samantekt um íslensk rannsóknaverkefni og framleiðsluástand hjá íslenskum fyrirtækjum sem eru að reyna fyrir sér á þessu sviði. Samantektin var unnin í samvinnu Rf og HA.

Báðum skýrslunum fylgir kafli sem gerir grein fyrir hvað þarf til svo uppbygging þekkingar og færni hérlandis á þessu sviði verði markviss.

---

<sup>1</sup> Jóhann Örlygsson: *Möguleikar í sjávarlíftækni*. Febrúar 2002

Hjörleifur Einarsson: *Öndvegissetur í sjávarlíftækni*. Janúar 2003

Hólmar Svansson, Hjörleifur Einarsson og Jóhann Örlygsson: *Líftækninet í auðlindanýtingu*. Febrúar 2004.

AVS stýrihópur: 5 ára áætlun til að auka verðmæti sjávarfangs. Október 2002.

## 2 Inngangur

### 2.1 Hafið sem uppspretta lífvirkra efna

Almennt er talið að líf hafi fyrst kviknað í sjó og lífverur þróast þaðan í þau lífform sem við þekkjum í dag. Æ síðan hafa lífverur sótt næringu og önnur nauðsynleg efni í hafið og ætla mætti að allir nýtingarmöguleikar hafi verið reyndir á þessum langa tíma. Rannsóknir síðastliðinna ára á sviði sjávarlíftækni sýna að svo er alls ekki. Lífvirkra efna var áður einkum leitað í landplöntum, en nú hefur áhugi aukist mjög á hafinu sem uppsprettu slíkra efna. Fjölbreytileiki í lífríki hafsins er gríðarlegur, en einungis lítill hluti enn þekktur. Það má því gera ráð fyrir að þar séu óteljandi möguleikar á nýsköpun og uppgötvunum á nýjum lífvirkum efnum úr lífverum. Þá er bæði átt við heilkjarna einfrumunga, fjölfrumunga og bakteríur. Efnasambönd sem sjávarlífverur framleiða geta oft verið byggingarlega ólík efnasamböndum sem landlífverur framleiða, þar sem efnaskipti lífvera eru háð umhverfi þeirra. Samkeppni í lífríkinu er þó engu minni í sjó en á landi. Þær sjávarlífverur sem eiga sér hvað lengstan þróunarferil hafa því í ármilljóna raðir þróað með sér sérhæft varnarkerfi til varnar eða árásar gegn þeim ógnum sem þær búa við, t.d. bakteríum, veirum eða rándýrum. Þessi varnarkerfi eru oft fólgin í framleiðslu sértækra efna sem eru frábrugðin framleiðslu landlífvera. Í þessari skýrslu verður nánast eingöngu fjallað um sjávarlífverur sem ekki eru nýttar á Íslandi í dag og margar þeirra eru lítið nýttar í heiminum. Gerð er grein fyrir rannsóknum sem farið hafa fram á sjávarlífverum og nýjum efnum úr þeim, sem hafa líffræðilega virkni og gætu á fjölmargan hátt haft hagnýtt gildi og skapað verðmæti. Þar er m.a. átt við lyfja-, snyrtivöru- og matvælaíðnað, fæðu- og heilsubótar efni ýmis konar o.m.fl. Mest áhersla er hér lögð á frumuhemjandi virkni efna og reynt að taka það svið nokkru ítarlegar fyrir.

## 3 Hryggleysingjar

### 3.1 Lífvirk efni úr sjávarhryggleysingjum

Fyrstu vísbendingar um lífvirk efni úr sjávarlífverum eru sennilega uppgötvanir á eiturvirkni nokkurra sjávardýra og má rekja það aftur til miðrar nítjándu aldar (Betz og Der Marderosian 1986). Á síðustu 30- 40 árum hafa hins vegar mörg þúsund ný efni með skilgreinda lífvirkni, verið einangruð úr hryggleysingjum úr sjó sem og þörungum. Þessar lífverur eru til dæmis svampdýr, möttuldýr, mosadýr, sæfíflar, sniglar, marglyttur, skeldýr og kóralrar. Hundruð nýrra efna af þessum uppruna eru einangruð ár hvert (Donia og Hamann 2003) og er um að ræða ýmsar tegundir efnasambanda, svo sem peptíð, fjölketíð, sterol, terpen, alkaloíða, fitusýrur o.fl. (Carté 1996, Faulkner 2000a, 2000b og 2001, Mayer og Lehmann 1999, Mayer 2000, Mayer og Hamann 2002 og 2004). Örfá dæmi sem nefna má um efni sem orðin eru þekkt eru *bryostatin* úr mosadýri, *halichondrin* og *discodermolíd* úr svampdýrum, *dolastatin* úr sæsnigli, *halomon* úr rauðþörungum og *didemnin* úr möttuldýri. Þessi efnasambönd hemja öll vöxt krabbameinsfruma á einhvern hátt. *Manoalíd* úr svampdýrum er bólguhemjandi og *conantokin* og *conotoxin* eru flokkar peptíða úr sæsniglum sem hafa áhrif á efnaferla í taugakerfi. Bygging allra þessara

efnasambanda hefur verið fundin og virkni skilgreind á efnafræðilegum skala (molecular mode of action), en virkni efnanna er þó stöðugt viðfangsefni rannsókna (Faulkner 2000a og 2000b, Monks o.fl. 2002, Mayer og Hamann 2004). Sum efnanna hafa farið í gegnum langan rannsókniferil. Nefna má bryostatin í því sambandi, en mikil vinna hefur farið fram í því skyni að þróa krabbameinslyf með þessu virka efni sem einangrað er úr mosadýrinu *Bugula neritina*. Bryostatin er um þessar mundir á síðari stigum klínískra rannsókna en endanlegt lyf er ekki enn komið á markað (Faulkner 2000b). Ecteinascidin 743 (ET-743) er einangrað úr möttuldýrinu *Ecteinascidia turbinata* og hefur sýnt breiða virkni gegn krabbameini. ET-743 er einnig á lokastigi í klínískum rannsóknum og er talið að lyfið komi á markað innan skamms (Proksch o.fl. 2002). Didemnin B, sem er hringlaga peptíð, var einangrað úr möttuldýrinu *Tridemnum solidum* og sýndi bæði virkni á krabbameinsvöxt og veirur, en áhugi á því minnkaði þegar fram komu sterk eituráhrif í klínískum rannsóknum. Dehydrodidemnin B eða aplidine, - sem hægt er að mynda með oxun á didemnin B- var hins vegar einangrað úr öðru möttuldýri (*Aplidium albicans*) og í ljós kom að virkni þess á krabbameinsfrumur var sterkari (Faulkner 2000b). Aplidine er um þessar mundir í klínískum rannsóknafasa og sama er að segja um manoalíd sem unnið er úr svampinum *Luffariella variabilis* (Proksch o.fl. 2002). Conantokin og conotoxin efnasamböndin hafa vegna efnafræðilegrar virkni vakið vonir um að nýta megja þau í meðferð við Parkinsons veiki og flogaveiki, (Mayer og Hamann 2002) en þar er þó margt órannsakað enn. Svampdýr og möttuldýr (tunicates/ascidians) eru sérlega áhugaverð með tilliti til lífvirkra efnasambanda. Úr fjölmörgum svampategundum hafa þegar verið einangraðir margir tugir efna sem meðal annars hafa sýnt virkni gegn krabbameinsfrumum, berklabakteríunni, malaríu, hamið sveppa- og/eða bakteríuvöxt eða sýnt bólguhemjandi virkni. Allir þessir þættir eru mikilvægir í leit að nýjum lyfjum og meðferðum við þekktum sjúkdómum. Svampdýr eru ekki síst merkileg fyrir þær sakir að þau eru afar fornar lífverur með mjög frumstæða byggingu, en hafa þó staðið af sér milljóna ára þróun lífríkisins í kringum sig. Varnarkerfi þeirra er því líklegast þróaðra en mætti ætla við fyrstu sýn, enda eru sífellt að einangrast fleiri lífvirk efni úr svömpum. Um helmingur einkaleyfa sem varða ný náttúruleg efni úr sjávarlífverum eða nýja notkunarmöguleika þekktra slíkra efna, og skráð voru á tímabilinu maí 1999 til júlí 2003, fjallar um efnasambönd úr svampdýrum. (Frenz o.fl. 2004)

Þar sem lífríki er fjölbreyttast, er áreiti og álag af rándýrum og/eða bakteríum mest. Þetta á við um mörg hlýsjávarsvæði, ekki síst kóralrif þar sem tegundir lífvera eru margar og geta verið mjög þéttar. Það er því nokkuð rökrétt að álykta að framleiðsla lífvirkra efna sé meiri á þessum stöðum, þar sem fleiri og tíðari atvik verða til þess að virkja náttúrulegt varnarkerfi lífveranna. Af þessum sökum hafa rannsóknir líklegast fremur beinst að þessum hafsvæðum. Það má þó ráða af þeim niðurstöðum sem fyrir liggja að kaldari hafsvæði flokkast síður en svo sem „dauð“ í þessum efnum, en líklegt er að umhverfisþættir hafi áhrif á það hvaða efni eru framleidd og með hvaða virkni.

### 3.2 Íslenskar aðstæður

Viðamiklar rannsóknir á útbreiðslu og tegundum hryggleysingja innan íslenskrar lögsögu hafa verið í gangi undanfarin ár á vettvangi verkefnisins BioIce ([www.ni.is/bioice](http://www.ni.is/bioice)), sem styrkt hefur verið af umhverfisráðuneytinu og öðrum. Verkefninu er ekki lokið, en mun leiða af sér víðtækar aðgengilegar upplýsingar m.a. um vistfræði, og útbreiðslu botndýra við Ísland. BioIce mun þá geta gefið gagnlegar upplýsingar um þær lífverur sem teljast áhugaverðar með tilliti til lífvirkra efna.

Við lyfjafræðideild Háskóla Íslands hefur lengi verið unnið að rannsóknum á lífvirkum efnum úr íslenskum plöntum (Kristín Ingólfssdóttir 2004). Nú nýlega hefur sami hópur unnið verkefni þar sem leitað var virkni gegn krabbameinsfrumum í 35 tegundum sjávardýra við Ísland. Virkni fannst í fjórum þeirra og verið er að vinna að einangrun virks efnis úr sniglinum klettadoppu (*Littorina saxatilis*) þar sem útdráttur úr honum sýndi kröftuga virkni gegn lungnakrabbameinsfrumum (Sandra Steingrimsdóttir o.fl. 2004).

Sumarið 2004 vann stúdent við auðlindadeild Háskólans á Akureyri (HA) að verkefni á þessu sviði með styrk frá Rannsóknasjóði HA. Markmiðið var að finna áhugaverðar sjávarlífverur í Eyjafirði og prófa þær m.t.t. til örveruhemjandi virkni. Farnar voru tvær sjóferðir með sýnatökuplóg, en það bar ekki árangur og er augljóst að slíkra sýna verður einungis aflað með köfun. Kafað var einu sinni á niður að skipsflaki á Akureyrarpólli, en þar er fjölbreytt lífríki og fengust góð sýni af svömpum og sæfiflum. Markviss útbreiðsluathugun hefur ekki farið fram á svæðinu, en þó kom í ljós að svampar finnast í talsverðu magni á vissum stöðum í firðinum. Sýnin voru ekki greind í tegundir, en í samræmi við hliðstæðar rannsóknir voru búnir til útdrættir úr þeim og þeir síðan notaðir til að kanna örveruhemjandi virkni gegn fimm þekktum bakteríustofnum. Tilraunin var ekki umfangsmikil og ekki fannst afgerandi virkni, en í 2 sýnum (etanólútdráttur af svampi) mældist veik svörun, sem áhugavert væri að fylgja eftir (Stefanía Steinsdóttir, óbirtar niðurstöður).

Í tengslum við framangreint má geta þess að nýlega hafa fundist einstæðar hverastrýtur í Eyjafirði sem eru með öllu órannsakaðar m.t.t. til lífríkis, efna- og örverufræði.

## 4 Örverur

### 4.1 Bakteríur

Sá þáttur sem hefur verið hvað veikastur í leit að lífvirkum efnum úr sjávarlífverum, er að ganga úr skugga um hver er raunverulegur framleiðandi lífvirku efnanna. Dýr og plöntur sem eru staðbundin og festa sig á fast undirlag (t.d. svampar, sæfiflar, kórallar o.fl.), lifa oft í samlífi við bakteríuflóru og er ekki alltaf ljóst hvor lífveran framleiðir þessi varnarefni. Athyglisverðar vísbendingar hafa að undanfögnu komið fram um þátt örveranna og þarfnast það nánari rannsókna. Þannig hefur dolastatin-10 fundist í stofni af sjávarbakteríunni *Symploca* og komið hefur í ljós að bakterían *Pseudomonas fluorescens* framleiðir efnið safracin B, sem er byggingarlega mjög líkt ET-743. Ennfremur hefur komið í ljós að ef *B. neritina* er meðhöndlað með sýklalyfjum finnst minna bryostatin í dýrinu og er minnkunin í svipuðu hlutfalli og fækkun samlífisbaktería á því (Proksch o.fl. 2002). Bryostatin hefur nú verið tengt nýrri proteobakteríu – *Endobugula sertula* (Salomon o.fl. 2004). Í framhaldi af þessum uppgötvunum einangruðu Thiel og Imhoff (2003) bakteríur af þremur svampategundum úr Miðjarðarhafinu og gerðu á þeim próf m.t.t. hindrunar á örveruvexti. Með raðgreiningaraðferðum greindust nokkrir tugir bakteríustofna sem sýndu örveruhemjandi virkni. Hentschel o.fl. (2001) einangruðu yfir 200 bakteríustofna úr tveimur tegundum *Aplysina* svampa og fundu bakteríuhemjandi virkni í 27 þeirra, þegar prófað var gegn tveimur þekktum stofnum.

Ljóst er því að áframhaldandi rannsóknir þurfa að leggja meiri áherslu á að einangra bakteríustofna í samlífi við hryggleysingjana samhliða núverandi viðfangsefnum.

## 4.2 Thraustochytrids

Athygli hefur á síðustu árum talsvert beinst að örverunum thraustochytrids, sem eru einfrumungar og hafa eingöngu fundist í sjó eða á sjávarbotni. Þessar lífverur voru áður taldar til sveppa, en flokkast nú innan flokksins *Labyrinthulea* og ættarinnar *Thraustochytridae* (Raghukumar 2002), en nákvæm flokkunarfræði þeirra er reyndar enn nokkuð á reiki. Meðal ættkvísla eru t.d. *Schizochytrium* og *Thraustochytrium*. Thraustochytrid tegundir hafa verið einangraðar og greindar allvíða, en aðallega í Asíu, svo sem við strendur Indlands (Raghukumar o.fl. 2000), Japans (Yokochi o.fl. 1998, Huang o.fl. 2003) og Hong Kong (Kamlangdee og Fan 2003), en einnig í Ástralíu (Lewis o.fl. 2001). Komið hefur í ljós að stór hluti lífmassaframleiðslu þessara lífvera eru fituefni, þar sem hlutfall fjölmættaðra fitusýra er hátt. Jafnframt er hlutfall af  $\omega$ -3 fitusýrum, eða docosahexaenoicýru (DHA) oft hátt í heildar fituframleiðslunni, eða allt upp í 40 – 50% (Bowles o.fl. 1999). Margt er eftir órannsakað í þessum efnum, svo sem hvaða tegundir framleiða mest af DHA og við hvaða aðstæður, en rannsóknum á þessum þáttum ber enn sem komið er ekki mjög vel saman (Lewis o.fl. 1999). Bowles o.fl. (1999) einangruðu 57 thraustochytrid stofna frá þremur mismunandi breiddargráðum - köldu svæði, svölu svæði og heittempruðu svæði. Í ljós kom að örverur af heitasta svæðinu framleiddu mest af fituefnum, en hlutfall DHA í fitunni var að jafnaði talsvert hærra í frumum frá kaldasta svæðinu. Þessar niðurstöður vekja forvitni um svæðið við Ísland með tilliti til slíkra rannsókna. Þess ber einnig að geta að vafalaust eru mjög margar tegundir þessara örvera ófundnar og fjölmargir stofnar hafa fundist sem ekki hafa enn verið greindir til tegunda.

Thraustochytridar hafa mjög oft einangrast af dauðum sjávargróðri og er því helst talið að það sé þeirra aðalviðurværi, þó einnig hafi þær fundist á vef af dýrauppruna. Dauð fenjaviðarblöð (mangrove) hafa í mörgum rannsóknum í Asíu verið notuð til að ná í þessar frumur. Í framhaldi af því hafa vísindamenn reynt að komast að því hvernig fruman nýtir sér gróðurinn til næringar. Í tilraun Raghukumars o.fl. (2002) með *Schyzochytrium mangrovei* sem einangraður var af fenjaviðarblöðum, kom í ljós að frumurnar framleiddu cellulasa, amylasa, xylanasa, proteasa og pectinasa. Bremer og Talbot (1995) rannsökuðu einnig cellulasa virkni í rækt af *S. aggregatum* og var virkni í hámarki eftir 5 daga rækt við 25°C. Ensímframleiðsla með þessum lífverum er því einnig atriði sem vert væri að kanna betur. Hið sama má segja um karoten og xanthophyll efni s.s. astaxanthin og canthaxanthin, en vísbendingar hafa komið fram um thraustochytrid stofnar geti verið virkir í framleiðslu þessara efna.

## 4.3 Íslenskar aðstæður

Rannsóknir á lífvirkni efna með uppruna í sjó hér við land hafa hingað til nær eingöngu beinst að sjávarafla sem berst á land. Dæmi um það má sjá í yfirlitskafla um íslenskar rannsóknir sem fylgir Rf skýrslunni úr samstarfsverkefninu. Leit að lífvirkum efnum úr öðrum sjávarlífverum hefur að einhverju leyti farið fram í tengslum við BioIce verkefnið en það verkefni er enn í gangi. Þá hefur Háskólinn á Akureyri einnig staðið fyrir rannsóknum á þessu sviði eins og áður er nefnt. Ekki hefur heldur verið reynt að einangra thraustochytrida hér við land svo vitað sé, þannig að tegundir og útbreiðsla þeirra er óþekkt á þessu svæði. Við auðlindadeild Háskólans á Akureyri er stefnt að því að einangra þessa einfrumunga og kanna DHA

hlutfall í framleiðslu þeirra. Miðað við þær upplýsingar sem til eru um þessa einfrumunga verður að teljast líklegt að þeir finnist hér við land sem annars staðar.

## 5 Lífvirkni

### 5.1 Hindrun á örveruvexti

Ört vaxandi þörf er fyrir sérhæfð örveru- og frumuhindrandi efni í heiminum í dag. Sýklum sem ónæmir eru fyrir þekktum sýklalyfjum fjölga sífellt, sem kallar á nýjar gerðir sýklalyfja. Fjölónæmir stofnar berklabakteríunnar (*Mycobacterium tuberculosis*) eru t.d. þegar orðnir að stóru heilbrigðisvandamáli. Sömuleiðis eru enn ófundin lyf við ýmsum bakteríu-, veiru- og krabbameinssjúkdómum. Aukinn ótti við sýklahernað í heiminum á tímum hryðjuverka er líka lóð á þessa vogarskál. Einnig er enn áhugi á efnum til að rotverja snyrtivörur, matvæli og fóður.

Á undanförunum árum hefur birst talsvert mikið af greinum sem lýsa leit að örveruhindrandi virkni og/eða einangrun efna sem sýna slíka virkni í sjávarlífverum. Eins og áður er getið eru svampdýr þar mjög áberandi, óháð því hvaða svæði eru til skoðunar. McClintock og Gauthier (1992) prófuðu extrökt af 17 tegundum þekktra svampa á Antarticu svæðinu (78°S) gegn 11 bakteríustofnum. Veik eða meðalsterk virkni kom fram frá öllum svampategundunum og var víðtækari gagnvart Gram neikvæðum bakteríum. Í heildina var svörunin veikari en komið hefur í ljós úr rannsóknum á hlýrri hafsvæðum. Choudhury o.fl. (2003) prófuðu á svipaðan hátt 15 svampategundir úr Bengalflóa gegn sex þekktum fisksýklum. Ellefu tegundir reyndust sýna einhverja hindrandi virkni og fjórar hindruðu vöxt þriggja sýkla. Extrakt af svampinum *Epipolasis topsenti* sýndi virkni gegn öllum sýklunum og var hún sambærileg við þekkt sýklalyf. Selvin og Lipton (2004) tóku sýni af svömpum sem bárust í fiskinet við suðausturströnd Indlands. Ein svampategundin – *Dendrilla nigra* sýndi breiðvirka hindrun gagnvart 11 bakteríustofnum (bæði Gram jákvæðum og Gram neikvæðum) og *Axinella donnani* hindraði vöxt allra Gram- neikvæðra stofna sem notaðar voru í tilrauninni. Lippert o.fl. (2003) söfnuðu sýnum af sjávarhryggleysingjum (svömpum, sæfiflum, kóröllum, mosadýrum, bertálknum og möttuldýrum) á austurströnd Spitsbergen (79°N) og könnuðu áhrif á bakteríur sem einangraðar voru úr sama umhverfi. Sex af 18 tegundum (33%) hindruðu vöxt eins eða fleiri bakteríustofns og svampurinn *Haliclona viscosa* gaf sterkustu svörunina. Haug o.fl. (2002, 2004) hafa mælt örveruhindrandi virkni ekstrakta úr ýmsum vefjum og líffærum öðuskeljar, krossfisks, sæbjúga, ígulkers, rækju og þriggja krabbategunda af svæði við strönd N-Noregs. Prófað var gegn fjórum þekktum bakteríustofnum og kom virkni fram í öllum sýnum frá öðuskel, en mjög mismikil. Hinar tegundirnar gáfu einnig allar einhverja örveruhindrandi svörun, en virku efnin voru ekki einangruð. Örveruhemjandi virkni úr fleiri lindýrum og skeldýrum hefur jafnframt verið lýst í allmörgum greinum (Haug o.fl. 2002, 2004). Í rannsókn Monks o.fl. (2002) var unnið með 10 svampategundir af svæði við strendur S-Brasilíu og m.a. leitað að hindrandi áhrifum á vöxt krabbameinsfruma og fimm þekktra bakteríustofna. Bakteríuhindrandi virkni var mjög lítil - nánast engin- en áhugaverð virkni kom í ljós varðandi krabbameinsfrumur. Loks má geta rannsóknar Kelly o.fl. (2003), þar sem kannað var í hve miklum mæli umhverfisbaktería (*Vibrio harveyi*) settist á yfirborð sem meðhöndlað var með extrakti úr svampi. Prófaðar voru 26 svampategundir úr Karabíska hafinu og 21 þeirra minnkaði þéttni bakteríunnar um 40% eða meira. Þessi

tiltekna bakteríutegund var valin vegna þess að hún er algeng í náttúrulegu umhverfi svampanna.

Af framangreindum tilvitnunum má ráða að ekki er hægt að fullyrða um að viss hafsvæði séu „gjöfulli“ en önnur þegar rætt er um lífvirkni úr sjávarlífverum. Hvaða áhrif umhverfisþættir hafa á slíkt er því ekki vitað.

Efnin sem um ræðir eru af ýmsum toga, en þó virðast peptíð gegna stóru hlutverki og er það í samræmi við rannsóknir á landlífverum. Örveruhemjandi peptíð finnast víða í náttúrunni og í öllum þrepum lífkeðjunnar. Nærtækt dæmi um eitt slíkt er penicillin. Örveruhemjandi peptíð eru margvísleg að lögun en flest eiga þau sameiginlegt að vera jákvætt hlaðin, samsett úr 10 – 100 aínósýrum og innan við 10 kDa að mólþunga. Slík efni hafa verið einangruð úr ýmsum landlífverum, einkanlega skordýrum (Bachère 2003). Flest bendir til þess að peptíð með samsvarandi virkni séu ekki síður fjölbreytt í sjávarlífverum.

## 5.2 Önnur lyfvirkni

Hindrun á frumuvexti (cytotoxicity) er yfirleitt eitt af því fyrsta sem leitað er að þegar lífvirkni nýeinangraðra efna er könnuð, einkum með tilliti til krabbameinsfruma. Slíkar prófanir eru nú orðnar tiltölulega einfaldar. Á þann hátt hefur fjöldi efnasambanda sem hindra vöxt slíkra fruma, einangrast úr sjávarlífverum. Þar er ýmist um að ræða þrönga eða breiða virkni, þ.e. gegn mörgum tegundum krabbameinsfruma. Efni af sjávaruppruna sem komin eru í klínískar rannsóknir eru að langstærstum hluta með krabbameinsvirkni (Salomon o.fl. 2004). Önnur dæmi um mikilsverða virkni efna úr sjávarlífverum eru verkjastillandi áhrif (analgesic), bólgueyðandi áhrif (anti-inflammatory), ónæmisbæling, sértæk ensímhindrun og hindrun á kólesterólmyndun.

Fæst af þeim lyfvirku efnasamböndum sem einangruð hafa verið til þessa, hafa gengið í gegn um allar þær lífefnafræði- og lyfjafræðirannsóknir sem þarf til að hægt sé að nýta virkni þeirra. Til að hægt sé að nýta ný efni til lyfjagerðar þarf einnig á seinni stigum að framkvæma klínískar rannsóknir á lifandi verum og eru allnokkur komin áleiðis á þeim ferli. Sum þessi efnasambönd hafa einnig verið eða munu verða strikuð út í klínískum rannsóknum vegna of mikilla eituráhrifa (Faulkner 2000b). Hliðarverkanir eða eituráhrif geta komið fram og valdið erfiðleikum við eða útilokað nýtingu efnanna. Þekking á virkninni á efnafræðilegum skala kemur þó tvímælalaust að gagni við áframhaldandi lyfjaþróun.

## 5.3 Omega 3 fitusýrur

Mikilvægi  $\omega$ -3 fitusýra, einkum docosahexaenoic sýru (DHA) og eicosapentaenoic sýru (EPA) til að fyrirbyggja hjarta- og æðasjúkdóma er vel þekkt og stutt af fjölda rannsókna, en þessi flokkur sjúkdóma er eitt stærsta heilbrigðisvandamál á Vesturlöndum. Áhrif  $\omega$ -3 fitusýra í fæði eru m.a. blóðþynning, lækkuð blóðfita og lækkaður blóðþrýstingur (Simopoulos 1997). DHA og EPA fást eingöngu úr sjávarfangi, þar sem þær eru upphaflega framleiddar af þörungum eða thraustochytridum, en þær geta einnig myndast í líkamanum úr  $\alpha$ -linolenic sýru sem fæst úr nokkrum plöntuolíum. Þessar fitusýrur gegna stóru hlutverki í efnaskiptum líkamans. Þær eru nauðsynlegar til eðlilegs þroska í heila, taugakerfi, sjónhimnu og flestum frumuhimnum í líkamanum og hafa sömuleiðis áhrif á vöxt (Uauy og Castillo

2003). Þær eru því afar mikilvægar fyrir nýbura, sem fá þær að jafnaði úr móðurmjólk. Í ákveðnu magni hafa  $\omega$ -3 fitusýrur (sérstaklega EPA) hindrandi áhrif á myndun ýmissa nauðsynlegra efna úr arakidonsýru í líkamanum svo sem prostaglandina og cytokine próteina. Þessi áhrif flokkast undir ónæmisbælingu og/eða bólguhindrun og geta verið nytsamleg til meðhöndlunar á gigtersjúkdómum, ofnæmi o.fl. sjúkdómum sem orsakast af bilun í ónæmiskerfi. Nokkrar klínískar rannsóknir á þessum þáttum hafa verið gerðar og eru sterkar vísbendingar um marktæk áhrif á liðagigt (Calder 2001). Jafnframt eru til vísbendingar um að  $\omega$ -3 fitusýrur kunni að hafa fyrirbyggjandi áhrif á Alzheimer sjúkdóminn. Ekki hafa farið fram nægar rannsóknir til að meta hæfilegt magn og innbyrðis hlutfall EPA og DHA við beina meðhöndlun sjúkdóma. Ítarlegri umfjöllun um  $\omega$ -3 fitusýrur má finna í kafla um fitur í Rf skýrslunni, þar sem almennt er fjallað um fituefni og lífvirkni þeirra.

Það sem ber að varast í þessu efni er einkum að of stórir skammtar af  $\omega$ -3 fitusýrum (sérstakleg EPA) hafa hindrandi áhrif á myndun ýmissa nauðsynlegra efna úr arachidon sýru (prostaglandin, cytokine prótein) og hafa ónæmisbælandi áhrif sem eru ekki æskileg fyrir heilbriggt ónæmiskerfi. EPA og DHA eru fjölómettaðar og því viðkvæmar fyrir oxun. Vegna þessa getur aukning á fitusýrunum í líkamanum kallað á aukin andoxunarefni í fæðinu. Þess má þó geta að nýlegar rannsóknir hafa bent til að í líkamanum séu  $\omega$ -3 fitusýrur sérstakar að þessu leyti og örvi ekki oxun eins og búast mætti við (Fang o. fl. 2002). Ástæður þess eða nákvæmt ferli er ekki þekkt.

## 6 Vinnumöguleikar

### 6.1 Efnavinnsla úr örverum

Vinnsla efna með örverum, einkum bakteríum og sveppum, er vel þekkt, ekki síst í tengslum við lyfjaiðnað og ensímframleiðslu. Þannig eru t.d. mörg af algengustu grunnefnum sýklalyfja á markaðnum framleidd. Kostir við það eru margir, ræktunaraðferðir eru oftast einfaldar og lífmassamyndun er mjög hröð. Skapa þarf örverunum þau skilyrði sem hámarka framleiðslu þeirra efna sem sóst er eftir, s.s. hitastig, sýrustig, næringarefni o.fl. Ræktun fer fram í til þess gerðum tönkum og er slíkur tækjabúnaður markaðsvara. Ræktinni er haldið við með sáningum í ferskt æti á hefðbundinn hátt. Þegar örverurnar hafa vaxið upp í tiltekinn styrk, er ræktunin stöðvuð og frumurnar skilvindaðar frá. Efnasamböndin sem framleiðslan snýst um þarf síðan að hreinsa úr frumumassanum.

#### 6.1.1 Fita úr *thraustochyridum*

Hreinsun á  $\omega$ -3 olíum er vel þekkt vinnsluferli í framleiðslu á lýsi og lýsisafurðum, en mikilvægast er að vernda olíuna fyrir þránun.

Fita í fiskafóðri er yfirleitt upprunnin annað hvort úr fiskolíum úr uppsjávarfiski eða með þörungarækt. Ólíklegt er að framboð af fiskolíum muni anna eftirspurn á komandi árum (Lewis o.fl. 1999), auk þess sem að sumu leyti er æskilegra að fitan komi neðar úr fæðukeðjunni. Þörungarækt er dýr vinnsluáðferð, einkum vegna þess að hún krefst ljóss til ljóstíllífunar öfugt við örverurækt.

Ræktunaraðferðir fyrir *thraustochytrida* eru ekki fullmótaðar, þó til séu aðferðir sem hægt er að byggja á. Nokkrar aðferðir til ræktunar eru bundnar einkaleyfum (t.d.

William Barclay - *US Patent No 5,340,742/US Patent No 5,130,242* og Seshagiri Raghukumar - *US Patent No. 6,410,282*). Nokkrir erlendir rannsóknahópar hafa unnið talsvert með þessar lífverur og hefur bæði öflun þeirra og ræktun verið áfallalítill, en lífmassaframleiðsla, eða framleiðsla eftirsótttra fitusýra er mjög háð umhverfisaðstæðum sem ekki eru nógu vel kortlagðar. Sömuleiðis er vafalaust mismunur milli tegunda þessara lífvera, þannig að þær tegundir sem best mundu henta í slíka ræktun eru ekki endilega fundnar. Reynsla af öflun og greiningu thraustochytrida hér við land er ekki fyrir hendi og er mikilvægt að afla hennar. Hætta á þránun er viðvarandi bæði við hreinsun fjölómattaðara fitusýra og þegar þeim er bætt í matvæli, þar sem fitusýrurnar eru oxunargjarnar, sérstaklega við hitun. Hægt er að örjúða fituna, t.d. með gelatíni til að varna þránun, þannig að hún verður í duftformi og mjög meðfærileg. Örhúðun er hins vegar dýr vinnsluáðferð (Stiftelsen Rubin 2003).

### 6.1.2 Verðmæt efni úr sjávarbakteríum

Einungis lítið brot af þeim örverum sem til staðar eru í sjávarumhverfi finnast með hefðbundnum ræktunar- og einangrunaraðferðum. Sérstakar ræktunaraðferðir hafa nú verið þróaðar og eru heimtur orðnar mun betri (Salomon o.fl. 2004). Nýjar líftæknilégar greiningaraðferðir eru líka mikil bylting í þessu efni. Búast má við að framfarir í ræktun og greiningu verði áfram örar, sem skapar fleiri tækifæri til rannsókna á þessu sviði. Ræktunaraðferðirnar sjálfar eru líklegast helsti þröskuldurinn sem þarf að yfirvinna varðandi vinnslu efna úr þessum bakteríum, þar eð almenni ferillinn við slíka framleiðslu er þekktur. Með líftæknaðferðum má líka gera ráð fyrir að hægt verði að yfirfæra framleiðslu efnanna yfir í þekktar og auðræktanlega örverustofna, t.d. *E. coli* og láta slíkar tegundir sjá um framleiðslu í stórum stíl (Faulkner 2000, Salomon o.fl. 2004).

Margir rannsóknahópar eru að vinna á þessu sviði og eru farnar að birtast greinar um þessi efni sérstaklega, t.d. ræktuðu Lang o.fl. (2004) upp *Microbacterium* stofn með uppruna úr svampdýri og einangruðu krabbameinsfrumuhemjandi glycolycolerólípíð úr ræktinni.

### 6.2 Efnavinnsla úr hryggleysingjum

Ólíklegt er að hagkvæmt sé að afla hentugra lífvera úr sjó í nægjanlegu magni til að vinna úr þeim áhugaverð efni (Osinga 2003), en það hefur þó ekki verið kannað skipulega. Erfitt er að safna lífverum nema með því að kafa eftir þeim, en það er dýrt og takmarkar einnig dýpi söfnunarinnar. Þar að auki er afrakstur lífvirku efnanna oftast mjög lítill sem hlutfall af heildarmassa, allt niður í  $10^{-6}$  % (t.d. dolastatin 10) og er því um umtalsverða söfnun að ræða jafnvel þó efnin séu ennþá á rannsóknastiginu. Sem dæmi má nefna að um 38 tonnum af mosadýrinu *Bugula neritina* var safnað undan strönd Kaliforníu á árunum 1989 og 1990, en það var einungis til undirbúnings á klínískum rannsóknum á bryostatíni. Proksch (2002) tilgreinir dæmi um að einangrun 1 g af ET-743 þurfti u.þ.b. tonn í blautvigt af möttuldýrinu *E. turbinata* og 300 mg af blöndu af tveimur halichondrinefnum fengust úr tonni af *Lissodendoryx* svampi. Gera má ráð fyrir að ef kæmi til magnframleiðslu, komi í ýmsum tilfellum upp umræða um „ofbeit“ eða röskun á lífríki.

Annar möguleiki væri að rækta lífverurnar við stýrðar aðstæður annað hvort í sjó eða uppi á landi og tryggja þar með aðgang að hráefni. Í því samhengi þarf einnig að rannsaka hvað fær lífverurnar til að framleiða þau efni sem sóst er eftir, en oft þurfa einhverjar aðstæður í umhverfinu að hvata framleiðsluna. Sömuleiðis er þá

mikilvægt að ganga úr skugga um þátt samlífisbaktería í framleiðsluferlinu, þannig að hægt væri að einbeita sér að bakteríuræktun ef það á við. Líklegt er að einangrun og ræktun baktería af viðkomandi lífverum sé auðveldari nálgun til framleiðslu áhugaverðra efna - í þeim tilfellum sem bakteríurnar reynast vera í aðalhlutverkinu.

Fyrir svampa er til talsvert af heimildum um ræktunaraðferðir (explant culture), ýmist á köðlum í sjó eða í kerjum en þessar aðferðir eru vandasamar. Svömpunum er þá fjölgað með því að skera þá niður í parta og láta hvern part vaxa sérstaklega (Belarbi o.fl.2003). Lýst hefur verið ræktun á nokkrum ólíkum svampategundum, sem gefur vísbendingu um að marga þeirra megi rækta. Ef ræktað er í kerjum, þarf að velja fóður og stýra umhverfisaðstæðum, s.s. hitastigi, súrefni og sýrustigi af kostgæfni. Jafnframt þarf að gæta að því að straumur sé nægur, þar eð svampar nærast með síun. Örpörungar hafa mest verið notaðir sem fóður í ræktunartilraunum, en í ljós kemur að mismunandi svampar þrífast ekki jafnvel á einni þörungategund (Belarbi o.fl. 2003). Almennt má segja að þekking á fóðrun, næringarþörf og lífsskilyrðum svampa sé langt í frá nógu vel þekkt til að hægt sé að byggja á henni stórvirka ræktun uppi á landi. Einnig eru talsvert miklar rannsóknir í gangi um svampfrumurækt og ræktun frumuklasa (primmorphs) sem eru eins konar millistig stakra fruma og vefjar. Ræktun frumuklasanna hefur gefist betur en frumuræktin, en þessar rannsóknir eru þó skammt á veg komnar (Belarbi o.fl. 2003, Le Penec o.fl. 2003, Müller o.fl. 2004). Líklegast er að svamparnir missi vaxtareiginleikann þegar þeir eru tættir niður í einstakar frumur (Le Penec ofl. 2003).

Þriðji möguleikinn er síðan að finna aðferðir til að nýmynda með efnafræðilegum og líftæknilegum aðferðum áhugaverð efni sem hafa upphaflega einangrast úr sjávarlífverum og sýnt lífvirkni. Af þeim aragrúa efna sem búið er að einangra hefur ennþá aðeins hluti verið nýmyndaður með slíkum aðferðum. Ekki er heldur í öllum tilfellum búið að bera saman lífvirkni hvers efnasambands eftir því hvort það er nýmyndað eða unnið úr lífveru. Þar sem það hefur verið gert eru niðurstöðurnar á ýmsa vegu, þ.e. lífvirknin skilar sér ekki alltaf í nýmyndaða efninu og ástæður þessa eru ekki þekktar ennþá. Efnin sem mest hafa verið rannsökuð svo sem dolastatin, discodermolid, manoalid, bryostatin og mörg fleiri, hafa verið nýmynduð með góðum árangri og sum með fleiri en einni aðferð, enda hafa orðið miklar framfarir í slíkri aðferðafræði á undanförunum árum (Faulkner 2000a og 2001). Nýmyndun efnasambanda er þó alls ekki alltaf hagkvæm þar sem hún getur falist í mörgum dýrum efnaferlum þar sem dýr efni þarf til. Nýting í slíkum efnaferlum er einnig mjög mismunandi og í sumum tilfellum mjög lág (Osinga o.fl. 1999).

## 7 Markaður og framtíðarsýn

### 7.1 $\omega$ -3 fitusýrur

Umræðan um hollustu  $\omega$ -3 fitusýra er ekki ný af nálinni, en búast má við að áhugi á henni fari heldur vaxandi, eftir því sem meira er vitað um lífvirkni þeirra (Rubin 2003). Á vefsíðunum [www.just-food.com](http://www.just-food.com) (2.7. 2004) og [www.foodingredientsonline.com](http://www.foodingredientsonline.com) (29.6. 2004), er vitnað í tvær nýjar markaðsskýrslur sem taka undir þetta sjónarmið. Þar sem DHA og EPA eru mjög mikilvægar í þroska fósturs og nýbura, er mælt með að þau ungbörn sem ekki fá móðurmjól (t.d. fyrirburar) fái þurrmjólk sem bætt er með þessum fitusýrum (Uauy og Castillo 2003). Jafnframt er mælt með neyslu þessara fitusýra á meðgöngu og fyrir mjólkandi mæður. Bandaríska fyrirtækið Martek Bioscience Boulder Corp. ([www.martekbio.com](http://www.martekbio.com)),

[www.dhadepot.com](http://www.dhadepot.com) ) framleiðir  $\omega$ -3 fitusýrur fyrir ungbarnaþurrmjólk og hefur það einkaleyfisvernd. Fyrirtækið notar örþörungum til framleiðslunnar (Stiftelsen Rubin 2003). Nutrinova ([www.nutrinova.com](http://www.nutrinova.com) ) er annað fyrirtæki sem notar þörungum til að framleiða DHA (Pszczola 2004). Markfæði (functional food) með viðbættum  $\omega$ -fitusýrum er vaxandi á markaði í réttu hlutfalli við upplýsingar um jákvæð áhrif þeirra á heilsufar og er talið að þessi markaður muni áfram vaxa (Stiftelsen Rubin 2003). Tiltölulega fáar tegundir slíkra matvæla (utan þurrmjólkur) eru komnar á markað, en nefna má mjólkurafurðir, skinku, og kex (Pszczola 2004).

Áhugi á matvælum sem innihalda  $\omega$ -3 fitusýrur er vaxandi og var t.d. tæplega 30% vöxtur í sölu slíkra afurða í Bandaríkjunum árið 2003 skv. Nutritional Business Journal (Sloan 2004). Árið 2002 var áætlaður heimsmarkaður fyrir  $\omega$ -3 þykkni (50 – 70% styrkur í olíu) um 1200 tonn og verð 10 – 20 USD/kg (Rubin 2003).

Fjölómettuð fita, einkum DHA og EPA er mjög mikilvægur þáttur í startföðrun lifra í fisk-og/eða skeldýraeldi, þar eð þær hafa beina þýðingu í eðlilegum þroska margra líffæra. Algengasta startfóður eru lifandi *Artemia* tegundir eða hjöldýr sem ræktuð eru upp til fóðurs. Þessar tegundir eru ekki góð uppspretta fyrir fjölómettaða fitu og er því algengast að bæta fitunni út í ræktunina t.d. með örhúðuðum  $\omega$ -3 olíum eða þörungum sem innihalda þær (Barclay 1996). Þörungarnir hafa ákjósanlega hlutfall DHA og EPA, en föðurnýting er yfirleitt síðri og vöxtur eldisdýranna minni (Harel o.fl. 2002). Framleiðsla þörungum er einnig kostnaðarsöm og krefst stórra eininga (Brown 2002). Áhugi er á að nýta thraustochytrida betur í þessu skyni, þar eð þeir eru sýnilega góð uppspretta fyrir þessi fituefni.

Uðapurrkaðar *Schyzochytrium* frumur (*S. aggregatum*) eru nú til á markaði sem fóður fyrir artemiu eða hjöldýr ( Brown 2002, [www.aquafauna.com](http://www.aquafauna.com)).

Mikill fjöldi vísindagreina er þegar til um lífvirkni efna með uppruna í sjávarlífverum. Af þeim má ráða að svampdýr séu hvað forvitnilegust m.t.t. þessa, en mikill fjöldi efnasambanda hefur þegar verið einangraður úr mörgum mismunandi tegundum svampa.

## 7.2 Frumuhemjandi efni

Markaður fyrir lyfvirk efni almennt er gríðarlega stór. Ef litið er á frumuhemjandi virkni sérstaklega, þá er þörf á nýjum sýklalyfjum vegna aukins fjölda ónæmra bakteríustofna, t.d. eru berklar aftur orðið stórt heilbrigðisvandamál. Að sama skapi er gífurlegum tíma og fjármunum varið til leitar að nýjum krabbameinslyfjum og þeirri leit er langt í frá lokið. Þá er tvímælalaust markaður fyrir lyf við ýmsum smærri kvillum, s.s. munnsýkingum, unglingsbólum og ýmsum húðsýkingum. Öll slík efni þarf hins vegar að leiða í gegnum mjög langan og dýran rannsóknafæril til að sanna virkni þeirra og koma auga á hugsanlegar aukaverkanir eða eituráhrif. Ekkert þeirra efnaflokka sem upp eru talin í kafla 3.1 hefur ennþá náð út á markað sem fullþróað lyf, en sum þeirra eru komin klínískar rannsóknafasann. Hins vegar má ekki gleyma því að virku efnin sem komin eru í klínískar rannsóknir eru markaðsvara til rannsókna og eru seld dýru verði. Verð á 10  $\mu$ g af bryostatini 2 er frá 83 – 131 USD ([www.lclabs.com](http://www.lclabs.com)). Eitt fyrirtæki, Pharmamar ([www.pharmamar.com](http://www.pharmamar.com)) hefur sérhæft sig í framleiðslu og rannsóknum á krabbameinslyfjum úr sjávarfangi. Ekkert af lyfjunum er enn orðið markaðsvara en á heimasíðu fyrirtækisins má sjá hvar einstakar afurðir eru staddar í ferlinu.

Sjúkdómavarnir eru afar mikilvægur þáttur í fiskeldi, enda eru sjúkdómar versti óvinur hvernar fiskeldisstöðvar. Án vafa verður eftirspurn eftir „náttúrulegum“, en að

sama skapi árangursríkum aðferðum til að koma í veg fyrir sýkingar í fiskeldi og í því sambandi eru frumuhemjandi efni úr sjó áhugaverð. Svipaðar aðstæður má heimfæra upp á landbúnað.

Rotvarnarefni eru nauðsynleg aukefni í fjöldamörgum neysluvörum, hvort sem um er að ræða matvæli, snyrtivörur eða hreinlætisvörur. Umræða um náttúrulegan uppruna rotvarnarefna verður sífellt meira áberandi, t.d. er nú farið að líta parabenefni hornauga, sem lengi hafa verið notuð sem rotvörn í andlitskrem og aðrar húðsnyrtivörur. Snyrtivörur af „náttúrulegum“ uppruna eru hægt og rólega að ryðja sér til rúms og framleiðendur þeirra hafa áhuga á rotvörn af sama meiði. Ofnæmi fyrir rotvarnarefnum í matvælum eru ört vaxandi vandamál og finna þarf nýjar aðferðir í þeim efnum. Þar með er ekki sagt að ofnæmi geti ekki myndast gegn rotvarnarefnum af „náttúrulegum uppruna“ eins og öðrum.

Við grunnrannsóknir eins og þær sem hér um ræðir er mikilvægt að huga frá upphafi að töku einkaleyfa á hugmyndum, efnum, aðferðum eða öðru því sem gæti orðið að verðmætri vöru í framtíðinni.

Leit og könnun á virkni efna eru fyrstu skref á langri leið til að búa til markaðsvöru. Það er augljóst að samvinna við lyfjafyrirtæki eða önnur líftæknifyrirtæki verður mikilvægur þáttur í því að tryggja nauðsynlegar prófanir nýrra efna fyrir markaðssetningu. Því er mikilvægt þegar á þessu stigi að gera sér grein fyrir hugsanlegum samstarfsaðilum á þessu sviði.

### **7.3 Önnur efni með lyfvirgni**

Auk krabbameina og sjúkdóma sem orsakast af bakteríusýkingum eru margir tiltölulega algengir sjúkdómar ill- eða ólæknandi. Því er sífellt leitað að lyfjum gegn HIV veirunni (AIDS), gegn Alzheimer, Multiple Sclerosis (MS), MND sjúkdómnum og öðrum heila- og taugasjúkdómum, geðsjúkdómum, malaríu, gigtarsjúkdómum og mörgu fleiru. Þá er sömuleiðis áhugi á nýjum lyfjum við hjarta- og lungnasjúkdómum. Ensímhindrun ýmiss konar getur verið mikilvæg virkni sem nýtist til að meðhöndla sjúkdóma. Þannig koma próteasar við sögu í efnaferlum margra sjúkdóma svo sem gigtar, brisartilbólgu, blóðtappa, lungnaþembu, krabbameina og vöðvarýrnunarsjúkdóma. Þekking og einangrun á próteasahindrum er því eftirsóknarverð, en þegar hafa allnokkrir slíkir fundist í sjávarbakteríum (Imada 2004).

## 8 Niðurstaða og tillögur

Í þessari skýrslu hefur verið fjallað um ný tækifæri til að skapa verðmæti með uppruna í lífríki sjávar. Skýrslan er ekki tæmandi hvað þetta varðar heldur tekur fyrir sérstaklega tvo hópa efna sem framleidd eru af örverum í sjó, annars vegar efni sem hafa frumuhemjandi virkni og svo sjávarolíur ríkar af ómega 3 fitusýrum. Báðir þessir efnaflokkar eru áhugaverðir sem hráefni í snyrtivörur, fæðubótarefni, matvæli og fóður. Hugsanlega má nýta slík efni einnig sem lyf.

Verðmæti og möguleikar efnanna á markaði ráðast að miklu leyti af þeim upplýsingum sem til eru um efnin, þekkingu á virkni þeirra og gæðum á framleiðslu þeirra.

Til að breyta lofandi möguleikum í arðbæra markaðsvöru á nefndum efnum er lagt til að byggð verði upp með kröftuglegum hætti þekking og færni á þessu sviði. Til að hrinda því í framkvæmd er lagt til að eftirfarandi verði gert:

Byggðar verði upp fjölbreyttar rannsóknir til að mæla mismunandi lífvirkni með margvíslegum aðferðum sem skynja mismunandi áhrif efnanna. Benda má á að lífvirknimælingar geta orðið einkaleyfishæf söluvara. Aðferðirnar verði síðan notaðar til að skima markvisst eftir nýjum efnum. Þróaðar verði fullkomnari sýnatökuaðferðir af lífverum (sérstaklega örverum) í sjó. Greiningar verði að mestu leyti unnar með DNA/RNA tækni og komið verði upp stofnasafni.

Til að gera slíkt að veruleika þarf að byggja upp öflugt 10 til 15 manna rannsóknarteymi. Til að byrja með eru það einkum örveru- og efnafræðingar en á síðari stigum ættu lyfjafræðingur, efnaverkfræðingur og / eða framleiðsluörverufræðingur („process – microbiologist“) að bætast í hópinn. Eðlilegt er að reikna með að 6 til 8 masters- og/eða doktorsnemum vinni með teyminu að staðaldri, auk 3ja til 4ra aðstoðarmanna.

Tækjabúnað og aðstöðu þarf einnig að efla og samhæfa og eru hér nefnd helstu tæki sem nauðsynlegt er að hafa yfir að ráða í nefndar rannsóknir:

### Rannsóknatæki

- Sýnatökubúnaður
- Tæki til að stunda örverugreiningar og talningar
- Tæki til að búa til stofnasafn
- Greiningartæki fyrir DNA/RNA tækni
- Efnagreiningartæki (HPLC, GC og MS) með ýmsum sjálfvirknibúnaði
- Skiljur og súlur

### Tæki til framleiðslu sýnishorna eða frumgerða („pilot production“)

- Gerjunartankar („Fermentatorar“)
- Tæki til að þétta lausnir („Evaporatorar“)
- Síur og súlur fyrir meira rúmmál (1 til 10 lítra)
- Þurrkarar þ.m.t. frostþurrkari

Jafnframt er nauðsynlegt að til sé aðstaða sem fullnægir kröfum um umhverfi til að vinna t.d. með sýkla, krabbameinsfrumur og loftfirrtar bakteríur.

Að lokum er rétt að minna á mikilvægi þess að þekking á einkaleyfum á þessu sviði þarf að vera fyrir hendi á hverjum tíma og koma þyrfti upp ákveðnu skipulagi til að tryggja það

Atriðin sem talin eru upp hér að framan eru að hluta til fyrir hendi á Íslandi eins og fram kemur í sérkafla í sameiginlegu skýrslunni og gert ráð fyrir samnýtingu a.m.k. að hluta. Eðlilegt er að Líftækninetið (Samstarfsvettvangur um líftækni) verði sá samræmingaraðili sem þarf til að gera rannsóknavinnu á þessu sviði þróttmikla og markvissari.

Akureyri í mars 2005

## Heimildaskrá

### *Prentaðar heimildir:*

- Aki, T., Hachida K., Yoshinaga M., Katai Y., Yamasaki T., Kawamoto S., Kakizono T., Maoka T., Shigeta S., Suzuki O., Ono K. (2003): Thraustochytrid as a Potential Source of Carotenoids. *Journal of the American Oil Chemists Society* Vol. 80 no. 8, 789-794.
- Bachère E. (2003): Anti-infectious immune effectors in marine invertebrates: potential tools for disease control in larviculture. *Aquaculture* 227; 427-438.
- Barclay W. (1996). Nutritional Enhancement of n-3 and n-6 Fatty Acids in Rotifers and *Artemia Nauplii* by Feeding spray-dried *Schizochytrium* sp. *Journal of the World Aquaculture Soc.* Vol 27, No. 3; 314-322
- Belarbi E.H., Gómez A.C., Chisti Y., Camacho F.G., Grima E.M. (2003): Producing drugs from marine sponges. *Biotechnology Advances* 21; 585-598.
- Betz J.M., Der Marderosian A.H. (1986): Antimicrobial Activity of Marine Organisms. *Marine Technology Society Journal*, Vol. 25, No 2, 57-64.
- Bowles R.D., Hunt A.E., Bremer G.B., Duchars M.B., Eaton R.A. (1999): Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid production by members of the marine protistan group the thraustochytrids: screening of isolates and optimisation of docosahexaenoic acid production. *Journal of Biotechnology* 70 ; 193-202
- Bremer G. B., Talbot G. (1995): Cellulolytic Enzyme Activity in the Marine Protist *Schizochytrium aggregatum*. *Botanic Marina* Vol. 38; 37-41.
- Brown M.R. (2002). Nutritional Value and Use of Microalgae for Aquaculture. Reprint from: Cruz-Suárez LE Ricque-Marie DT, Tapia-Salazar M, Gaxiola-Cortés MG, Simoes N (editors). *Avances en Nutrición Acuícola VI. Memorias del VI Simposium Internacional de Nutrición Acuícola. 3 al 6 de Septiembre del 2002, Cancún, Quintana Roo México*; 281-292.
- Calder P.C. (2001). N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity: pouring oil on troubled waters or another fishy tale? *Nutrition Research* 21; 309-341
- Carté B.K. (1996): Biomedical Potential of Marine Natural Products. *BioScience* Vol. 46 No. 4; 271-286.
- Choudhury S., Pattnaik P., Sree A., Bapuji M., Mukherjee S.C. (2003): Antibacterial activity of sponge extracts against fish pathogens. *Aquaculture Research* 24, 1075-1077
- Donia M; Hamann M.T. (2003): Marine natural products and their potential applications as anti-infective agents. *The Lancet; Infectious Diseases* Vol 3, June 2003.
- Fang Y-Z, Yang S., Wu G. (2002): Free Radicals, Antioxidants and Nutrition. *Nutrition*, 18; 872-879.
- Faulkner D.J. (2001): Marine natural products. *Natural Products Reports* 19; 1 – 48.
- Faulkner D.J. (2000a): Marine natural products. *Natural Products Reports*. 18; 1- 49
- Faulkner D.J. (2000b): Marine pharmacology. *Antonie van Leeuwenhoek* ,77; 135-145.
- Faulkner D.J. (1999): Marine natural products. *Natural Products Reports*. 17; 7 – 55.
- Frenz J.L., Kohl A.C., Kerr R.G. (2004): Marine natural products as therapeutic agents: Part 2. Expert Opinion on Therapeutic Patents 14 (1): 17-33. ***Eingöngu údráttur greinarinnar.***

- Harel M., Koven W., Lein I., Bar Y., Behrens P., Stubblefield J., Zohar Y., Place A.R. (2002): Advanced DHA, EPA and ArA enrichment materials for marine aquaculture using single cell heterotrophs. *Aquaculture* 213; 347-362.
- Haug T., Kjuul A.K., Stensvåg K., Sandsdalen E., Styrvold O.B. (2002a): Antibacterial activity in four marine crustacean decapods. *Fish & Shellfish Immunology* 12, 371-385.
- Haug T., Kjuul A.K., Styrvold O.B., Sandsdalen E., Olsen Ø. M., Stensvåg K. (2002b): Antibacterial activity in *Strongylocentrotus droebachiensis* (Echinoidea), *Cucumaria frondosa* (Holothuroidea), and *Asterias rubens* (Asteroidea). *Journal of Invertebrate Pathology* 81, 94 – 102.
- Haug T., Stensvåg K., Olsen Ø. M., Sandsdalen E., Styrvold O.B. (2004): Antibacterial activities in various tissues of the horse mussel, *Modiolus modiolus*. *Journal of Invertebrate Pathology* 85, 112-119.
- Hentschel U., Schmid M., Wagner M., Fieseler L., Gernert C., Hacker J. (2001): Isolation and phylogenetic analysis of bacteria with antimicrobial activities from the Mediterranean sponges *Aplysina aerophoba* and *Aplysina cavernicola*. *FEMS Microbiology Ecology*, 35; 305-312.
- Huang J., Aki T., Yokochi T., Nakahara T., Honda D., Kawamoto S., Shigeta S., Ono K., Suzuki O. (2003): Grouping Newly Isolated Docosaehaenoic Acid-Producing Thraustochytrids Based on Their Polyunsaturated Fatty Acid Profiles and Comparative Analysis of 18S rRNA Genes. *Marine Biotechnology*, 5; 450-457.
- Imada C. (2004): Enzyme Inhibitors of Marine Microbial Origin with Pharmaceutical Importance. *Marine Biotechnology* 6; 193-198
- Kamlangdee N., Fan K.W. (2003). Polyunsaturated fatty acids production by *Schizochytrium* sp. isolated from mangrove. *Songklanakarin Journal of Science and Technol.*, 25 (5); 643-650.
- Kelly S.R., Jensen P.R., Henkel T.P., Fenical W., Pawlik J.R. (2003): *Aquatic Microbial Ecology*, Vol. 31; 175-182
- Kristín Ingólfssdóttir (2004): Lyfjaleit til heiða og á hafsbotni – lífvirk efnasambönd í fléttum og sjávarlífverum. Líffræði – vaxandi vísindi (ráðstefnurit, útdrættir erinda). Afmælisráðstefna Líffræðifélags Íslands og Líffræðistofnunar Háskólans, Öskju, 19. og 20. nóvember 2004; bls. 40.
- Lang S., Beil W., Tokuda H., Wicke C., Lurtz V. (2004): Improved Production of Bioactive Glucosylmannosyl-Glycerolipid by Sponge-Associated *Microbacterium* Species. *Marine Biotechnology*, Vol. 6, No. 2; 152 – 156.
- Le Pennec G., Perovic S., Ammar M.S.A., Grebenjuk V.A., Steffen R., Brümmer F., Müller W.E.G. (2003): *Journal of Biotechnology* 100, 93-108.
- Lewis T.E., Nichols P.D., McMeekin T.A. (1999) The Biotechnological Potential of Thraustochytrids. *Marine Biotechnology* 1; 580-587.
- Lewis TE, Nichols PD, McMeekin TA (2000): Production of polyunsaturated fatty acids by Australian thraustochytrids: Aquaculture applications. *Hatchery Feeds: Proceedings of a workshop held in Cairns, 9-10 March 2000* (Australian Institute of Marine Science).
- Lewis T.E., Nichols P.D., McMeekin T.A. (2001): Sterol and Squalene Content of a Docosaehaenoic-Acid-Producing Thraustochytrid: Influence of Culture Age, Temperature and Dissolved Oxygen. *Marine Biotechnology* 3; 439-447.
- Lippert H., Brinkmeyer R., Müllhaupt T., Iken K. (2003): Antimicrobial activity in sub-Arctic marine invertebrates. *Polar Biology* 26, 591-600.
- Mayer, A.M.S., Lehmann V.K.B. (1999): *Marine Pharmacology in 1998: Marine Compounds with Antibacterial, Anticoagulant, Antifungal, Anti-inflammatory,*

- Anthelmintic, Antiplatelet, Antiprotozoal, and Antiviral Activities; with actions on the Cardiovascular, Endocrine, Immune, and Nervous Systems; and other Miscellaneous Mechanisms of Action. *The Pharmacologist*. Vol. 41 (4) 62-69.
- Mayer, A.M.S. (2000): Marine Pharmacology in 1998: Antitumor and Cytotoxic Compound. *The Pharmacologist*. Vol. 42 (2); 159-164.
- Mayer, A.M.S., Hamann M.T.(2002): Marine Pharmacology in 1999: compounds with antibacterial, anticoagulant, antifungal, anthelmintic, anti-inflammatory, antiplatelet, antiprotozoal, and antiviral activities affecting the cardiovascular, endocrine, immune, and nervous systems; and other miscellaneous mechanisms of action. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C; Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.* , 132: 315-339.
- Mayer, A.M.S., Hamann M.T.(2004): Marine Pharmacology in 2000: Marine Compounds with Antibacterial, Anticoagulant, Antifungal, Anti-inflammatory, Antimalarial, Antiplatelet, Antituberculosis, and Antiviral Activities; Affecting the Cardiovascular, Immune, and Nervous Systems and other Miscellaneous Mechanisms of Action. *Marine Biotechnology* 6; 37-52.
- McClintock J.B., Gauthier J.J. (1992): Antimicrobial activities of Antarctic sponges. *Antarctic Science* 4 (2): 179-183
- Monks N.R., Lerner C.,Henriques A.T., Farias F.M., Schapoval E.E.S., Suyenaga E.S., da Rocha A.B., Schwartsmann G., Mothes B. (2002): Anticancer, antichemotactic and antimicrobial activities of marine sponges collected off the coast of Santa Catarina, southern Brazil. *Journal of Experimental Marine Biology and Ecology* 281, 1-12.
- Müller W.E.G., Grebenjuk, V.A., Le Penne G., Schröder H.C., Brümmer F., Hentschel U., Müller I.M., Breter H.J. (2004): Sustainable Production of Bioactive Compounds by Sponges – Cell Culture and Gene Cluster Approach: A Review. *Marine Biotechnology* 6; 105-117.
- Osinga R., Tramper J., Wijffels R.H. (1999): Cultivation of Marine Sponges. *Marine Biotechnology* 1; 509-532.
- Osinga R. (2003): Biotechnological Aspects of Marine Sponges. *Journal of Biotechnology* 100; 91-92
- Proksch P., Edrada R.A., Ebel R.(2002): Drugs from the seas – current status and microbiological implications. *Applied Microbiology and Biotechnology* 59, 125-134.
- Pszczola D.E. (2004): Ingredients – Fats: In Transition. *Food Technology*, April 2004 Vol. 58, No 4; 52-63.
- Raghukumar S., Anil A.C., Khandeparker L., Patil J.S. (2000): Thraustochytrid protists as a component of marine microbial films. *Marine Biology* 136; 603-609.
- Raghukumar S. (2002). Ecology of the marine protists, the Labyrinthulomycetes (Thraustochytrids and Labyrinthulids). *European Journal of Protistology* 38, 127-145
- Salomon C. E., Magarvey N.A., Sherman D.H. (2004): Merging the potential of microbial genetics with biological and chemical diversity: an even brighter future for marine natural product drug discovery. *Natural Products Report*, 21; 105-121.
- Sandra Steingrimsdóttir, Jörundur Svavarsson, Helga M. Ögmundsdóttir, Gordon M. Cragg og Kristín Ingólfssdóttir (2004): Lyfjavirk efni úr sjávardýrum. Líffræði – vaxandi vísindi (ráðstefnurit, útdrættir erinda). Afmælisráðstefna Líffræðifélags Íslands og Líffræðistofnunar Háskólans, Öskju, 19. og 20. nóvember 2004; bls. 126.
- Selvin J., Lipton A.P. (2004): Biopotentials of secondary metabolites isolated from marine sponges. *Hydrobiologia* 513, 231-238.
- Simopoulus A.P. (1997). Nutritional aspects of fish. In: Luten JB, Børresen T, Oehlenschläger, (editors). *Seafood from producer to consumer, integrated approach. Developments in Food Science*. Vol. 38, Elsevier Science; 589-607.

- Sloan A.E. (2004): The Top 10 Functional Food Trends 2004. Food Technology, April 2004, Vol 58, No. 4; 28-51.
- Stiftelsen Rubin ([www.rubin.no](http://www.rubin.no)): Internasjonal markeds- og industrianalyse for biomarine ingredienser. Rapport nr. 4613/111. Október 2003.
- Thiel V., Imhoff F. (2003): Phylogenetic identification of bacteria with antimicrobial activities isolated from Mediterranean sponges. Biomolecular Engineering 20, 421-423.
- Uauy R., Castillo C. (2003). Lipid Requirements of Infants: Implications for Nutrient Composition of Fortified Complementary Foods. J. Nutr. 133; 2962S- 2972S
- Yokochi T., Honda D., Higashihara T., Nakahara T. (1998): Optimization of docosahexaenoic acid production by *Schizochytrium limacinum* SR21. Applied Microbiology and Biotechnology 49; 72-76.

*Munnlegar heimildir:*

Stefanía Steinsdóttir, persónulegar upplýsingar 2004.

*Heimasíður heimsóttar:*

[www.aquafauna.com](http://www.aquafauna.com)  
[www.foodingredientsonline.com](http://www.foodingredientsonline.com)  
[www.just-food.com](http://www.just-food.com)  
[www.lclabs.com](http://www.lclabs.com)  
[www.martekbio.com](http://www.martekbio.com)  
[www.ni.is/bioice](http://www.ni.is/bioice)  
[www.nutrinova.com](http://www.nutrinova.com)  
[www.pharmamar.com](http://www.pharmamar.com)  
[www.rubin.no](http://www.rubin.no)