26. E. B. CHAIN, F. R. S. — La microbiologia industriale. - Scopi attuali e possibilità future.

Riassunto. — I microrganismi utilizzati a scopo industriale sono i batteri, i lieviti e i funghi inferiori. Essi possono agire sui carboidrati con produzione di metaboliti neutri come alcool etilico, glicerina, alcool butilico, alcool isopropilico, acetone e glicol butilenico, oppure acidi, come il lattico, il citrico, il d-gluconico, il fumarico e l'afta-chetoglutarico, tutti di maggiore o minore interesse industriale.

Fonte facilmente accessibile di proteine alimentari sono taluni lieviti per cui si prestano bene molte fonti di carboidrati e solfato e fosfato di ammonio; mentre taluni microrganismi che si trovano nelle melme di fogna riducono a metano molti composti organici.

La cellula microbica è ricca fonte di coenzimi, cosicchè certi microrganismi sono un'ottima sorgente per la produzione industriale di talune vitamine.

Lo studio della proprietà che hanno molti batteri e i funghi filamentosi di produrre sostanze che possiedono azione batteriostatica o battericida portò alla scoperta che la penicillina era efficace contro molte delle più importanti infezioni da batteri. Di qui ebbe origine lo studio e la produzione industriale degli antibiotici: penicillina, cloromicetina, aureomicina, terramicina e simili.

Altra proprietà dei microrganismi è la loro capacità di ossidare parzialmente talune sostanze, come ad esempio l'alcool etilico ad acido acetico, la glicerina a diossiacetone, il glicol mesobutilenico ad acetilmetilcarbinolo, l'acido d-gluconico in acidi chetogluconici, il d-sorbitolo in sorbosio. Ossidazioni specifiche, provocate da microrganismi, nel gruppo delle sterine, hanno portato a interessanti risultati, fra i quali la semplificazione della sintesi del cortisone, di importanza industriale.

Dopo aver discusso le più importanti attività presenti della microbiologia industriale, l'A. considera il futuro di questa industria: saranno probabilmente scoperti nuovi fattori di accrescimento e nuovi antibiotici di interesse industriale; si avranno nuove applicazioni dei microrganismi nelle sintesi organiche; forse sarà possibile industrializzare la riduzione batterica dei solfati a solfuri e quindi la produzione biologica di zolfo; potranno essere preparati polisaccaridi destranici come sostituti del plasma del sangue; e infine la produzione di alghe su larga scala potrebbe avere enormi conseguenze sociali ed economiche in molti sensi, in quanto le alghe hanno il potere di fabbricare il loro materiale cellulare per fotosintesi e potrebbero, coi loro idrolizzati, servire da mate-

riale nutritivo per la produzione sia di lieviti alimentari come di altri microrganismi di interesse industriale.

L'A. mette infine in rilievo la dipendenza dei nuovi sviluppi industriali da ulteriori ricerche fondamentali nel campo della microbiologia chimica, della genetica microbica e dell'ingegneria microbiologica.

Summary. — The micro-organisms used for industrial purposes are bacteria, yeasts and lower fungi. These can act on carbohydrates to produce either neutral metabolites like ethyl alcohol, isopropyl alcohol, acetone and butylene glycol or acids such as lactic, citric, gluconic, fumaric or alpha-ketoglutaric acids, all of industrial interest.

Easely accessible sources of food proteins are certain yeast strains for the production of which many different sources of carbohydrate can be used together with sulphate and ammonia phosphate. Other organisms found in sewage sludge reduce many organic compounds to methane.

Due to the fact that the microbial cell is a rich source of co-enzymes certain micro-organisms can be used for the industrial production of some of the vitamins.

The study of the property which many bacteria and filamentous fungi have of producing substances which possess bacteriostatic or bactericidal action lead to the discovery of penicillin as a chemotherapeutic agent effective against many of the most important bacterial infections. This gave rise to an extended study and the industrial production of the antibiotics: penicillin, streptomycin, chloromycetin, aureomycin, terramycin and others.

Another property of micro-organisms is their capacity to partially oxidize substances e.g., ethyl alcohol to acetic acid, glycerin to dihydroxy acetone, meso-butylene glycol to acetyl methyl carbinol, gluconic acid into keto-glutaric acids, d-sorbitol to sorbose. Specific oxidation in the 11-position of the steroids effected by micro-organisms has given interesting results, among which the simplification of the synthesis of cortisone is of industrial importance.

After having discussed the most important activities of micro-organisms in the industrial microbiology, the author considers the future of this industry. It is probable that new growth factors, new antibiotics of industrial interest and new applications of micro-organisms in organic syntheses will be discovered. Bacteria can be used for the reduction of sulphates to sulphides and may be perhaps possible to industrialize this process for the biological production of sulphur. Dextran polysaccharides can be produced as substitutes for blood plasma. The mass production of algae could have very important consequences both social-

ly and industrially in many senses since these micro-organisms have the ability of making their cell substance by photosynthesis and yield on hydrolysis products which may serve as nutrient either for the production of food yeasts or for other organisms of industrial interest.

The author finally points out the dependence of new developments in the industrial microbiology on further fundamental research in the field of microbiological chemistry, microbial genetics and microbiological engineering.

Résumé. — Les micro-organismes que l'on utilise dans l'industrie sont des bactéries, des levains et des champignons inférieurs. Ils peuvent agir sur les carbo-hydrates produisant des métabolites neutres comme l'alcool éthylique, la glycérine, l'alcool butilique, l'alcool isopropylique, l'acétone et le glycol butilenique, ou bien des acides, comme l'acide lactique, citrique, d-gluconique, fumarique et alpha-chetoglutarique qui intéressent tous plus ou moins l'industrie.

Certains levains sont une source facilement accessible de protéines alimentaires et de nombreuses sources de carbo-hydrates et sulfate et phosphate d'ammonium s'y prêtent très bien; tandis que certains micro-organismes qui se trouvent dans la boue des égouts réduisent beaucoup de composés organiques en méthane.

La cellule microbique est très riche en coenzymes, de sorte que certains micro-organismes sont une excellente source pour la production industrielle de certaines vitamines.

L'étude de la propriété que possèdent de nombreuses bactéries et les champignons filamenteux de produire des substances qui ont une action bactériostatique et bactéricide a permis la découverte de l'efficacité de la pénicilline contre les infections les plus importantes dues aux bactéries. C'est ainsi que l'étude et la production industrielle des antibiotiques ont pris leur origine: penicilline, streptomycine, chloromycétine, auromycine, terramycine et autres.

Une autre propriété des micro-organismes est leur capacité d'oxyder partiellement certaines substances, comme par exemple l'alcool éthylique en acide acétique, la glycérine en dioxyde-acétone, le glycol mesobutilique en acetilmethylcabinole, l'acide d-gluconique en acide chetogluconique, le d-sorbitol en sorbose. Des oxydations spécifiques provoquées par des micro-organismes dans le groupe des stérines, ont eu d'intéressants résultats, parmi lesquels la simplification de la synthèse du cortisone d'importance industrielle.

Après avoir illustré les plus importantes activités actuelles de la microbiologie industrielle, l'auteur fait des considérations sur l'avenir

de cette industrie: on découvrira problament de nouveaux facteurs de croissance et de nouveauz antibiotiques d'intérêt industriel: il y aura de nouvelles applications des micro-organismes dans les synthèses organiques; peut-être sera-t-il possible d'industrialiser la réduction bactérique des sulfates en sulfures et réaliser par conséquent la production biologique du soufre; on pourra préparer des polysaccarides destranes en substitution du plasma du sang; et enfin la production d'algues sur grande échelle pourrait avoir d'énormes conséquences sociales et économiques dans bien des sens, en tant que les algues ont le pouvoir de fabriquer leur matière cellulaire par photo-synthèse et pourraient avec leurs hydrolysés, servir de matériel nutritif pour la production soit des levains alimentaires, soit d'autres micro-organismes d'intérêt industriel.

Enfin l'auteur met en relief le fait que de nouveaux développements industriels dépendent de recherches fondamentales plus profondes dans le champ de la microbiologie chimique, de la génétique microbienne et de la mécanique microbiologique.

Zusammenfassung. — Die Mikroorganismen, die für industriale Studien benutzt werden, setzen sich aus Bakterien, Hefe-und niederen Pilzarten zusammen. Sie können ihren Einfluss auf die Kohlehydrate ausüben indem sie neutrale Metabolyten wie Ethylalkohol, Glycerin, Buthylalkohol, Isopropylalkohol, Azeton und Buthylenglycol wie auch Säuren (Milch-Citrische-d-glukon-fumarsaüre und alpha-chetoglutarsäure) mit erzeugen helfen, die alle mehr oder minder von Interesse in der Industrie sind.

Eine leicht erreichbare Quelle von Ernährungsproteinen sind einige der Hefepilze, für welche sich Quellen von Kohlehydraten wie auch Ammonium-sulphate-und Phosphate äusserst gut eignen, während auf der anderen Seite gewisse Mikroorganismen, die man in Abwässern antrifft, viele organische Zusammensetzungen in Methan verwandeln.

Die Mikrobenzelle stellt eine reiche Quelle für Coenzyme dar wie auch gewisse Mikrorganismen hervorangend zur industriellen Herstellung gewisser Vitamine geeignet sind.

Das Studium der Eigenschaften vieler Bakterien und Faserpilze zur Erzeugung von Substanze mit bakteriostatischer und bakterientötender Tätigkeit hat zur Entdeckung geführt,dass Penizillin äusserst wirksam gegen viele der wichtigsten Bakterieninfektionen war. Hier fing das Studium und die industrielle Erzeugung der Antibiotica an, wie Penizillin, Streptomycin, Chloromycetin, Aureomycin, Terramycin und andere.

Eine weiter Eigenschaft der Mikroorganismen besteht in ihrem Vermögen, teilweise eine Oxydierung gewisser Substanzen zu bewirken, wie

Ethylalkohol in Essigsaüre, Glycerin in Dioxyaceton, Mesobuthylenglycol in Acethylmethylcarbinol, d-Gluconsäure in Chetogluconsäure, d-Sorbitol in Sorbose. Spezifische Oxydierungsvorgänge, die durch Mikroorganismen in der Steringruppe hervorgerufen werden, haben interessante Resultate gezeigt, wie z. B. die Vereinfachung der Cortisonsynthese, die von grösster industrieller Bedeutung sind.

Nachdem der Verfasser die hauptsächlichsten Eigenschaften der industriellen Mikrobiologie in Augenschein genommen hat, stellt er Vermutungen über die Zukunftsmöglichkeiten dieser Industrie an. Aller Voraussicht nach wird man mit neuen Vermehrungsfaktoren und neuen Antibiotica von industrieller Bedeutung zu rechnen haben; neue Methoden in der Nutzniessung der Mikroorganismen für organische Synthesen. Vielleicht wird eine bakterielle Reduzierung der Sulphate in Sulphide und somit die biologische Schwefelerzeugung möglich sein; man wird vielleicht imstande sein, Polysaccharide anstelle von Blutplasma zu bereiten und schliesslich könnte die Herstellung von Algen in einem grossen Umfang stark soziale und wirtschaftliche Folgen haben, da die Algen imstande sind, ihr Zellenmaterial durch die Photosynthese zu erzeugen; sie könnten somit als Nährmittel für die Herstellung von Nährhefen wie auch von anderen Mikroorganismen von industriellem Interesse dienen.

Der Autor unterstreicht die Abhängigkeit der neuen industriellen Entwicklung von weiteren grundliegenden Forschungen auf dem Gebiet der chemischen Mikrobiologie, der Mikrobengenetik und der mikrobiologischen Struktur.

Attraverso tutta la sua storia l'uomo ha fatto uso di materiale vegetale ed animale per nutrirsi, vestirsi, curarsi e per varii altri scopi, creando vaste industrie per l'utilizzazione di tali prodotti. L'uso industriale di microrganismi è di origine relativamente recente, eccezion fatta delle antichissime industrie per la preparazione di bevante alcooliche, e lo sviluppo di questa nuova industria è in gran parte dovuto alla sempre maggior conoscenza biochimica delle capacità metaboliche dei microrganismi. La base di questa nostra conoscenza moderna sono gli studi, durati tutta una vita, di Pasteur, uno dei più grandi geni scientifici di tutti i tempi, il quale dimostrò che i microrganismi sono gli agenti che causano le fermentazioni, il deterioramento del vino e della birra e molte malattie del bestiame e dell'uomo. Tra i microrganismi che sono stati utilizzati a scopo industriale sono i batteri, i lieviti e i

funghi inferiori. I microrganismi possono essere utilizzati industrialmente come alimento e come mangime, oppure possono venire usati per la produzione di preziosi prodotti metabolici. Essi hanno attività metaboliche straordinarie che, in condizioni opportune, possono essere dirette in modo da accumulare solo certi prodotti metabolici intermedi o finali. Il loro grande vantaggio rispetto alle piante è che si sviluppano molto più rapidamente, sono indipendenti dal clima e dalle stagioni e abbisognano di una superficie molto limitata per la crescita. Un altro loro grande vantaggio è che utilizzano materiali organici di rifiuto che non possono essere usati per nessun altro scopo. Passiamo ora a considerare brevemente alcuni dei più importanti metaboliti microbici di particolare interesse industriale.

Prodotti del metabolismo dei carboidrati.

Molti microrganismi, compresi il lievito, i funghi inferiori, e batteri aerobi e anaerobi, sono capaci di trasformare vari tipi di carboidrati in metaboliti neutri, come alcoli, aldeidi e chetoni, e in acidi carbossilici. Lo studio del meccanismo di formazione di questi metaboliti è stato ed è tuttora uno dei principali argomenti scientifici della microbiologia chimica.

Metaboliti neutri.

a) *Alcool etilico per fermentazione del lievito.* — La produzione dell'alcool dagli zuccheri per mezzo del lievito è alla base della fabbricazione della birra e del vino. L'alcool è una delle sostanze chimiche più importanti e più largamente usate e la produzione di alcool puro dal lievito, che dà circa la metà della produzione totale mondiale, ha dato luogo a un'industria molto sviluppata.

Aerobicamente, i lieviti bruciano gli zuccheri ad anidride carbonica e acqua; anaerobicamente, invece, trasformano gli zuccheri in alcool etilico e anidride carbonica. Le fonti di materia prima per gli zuccheri usati nella fermentazione alcolica sono numerose e variano da paese a paese, a seconda delle possibilità di rifornimento locali. Negli Stati Uniti sono soprattutto impiegate le melasse, l'amido di granturco e di frumento, ma si fa anche uso di vegetali contenenti amido, come le patate dolci e le patate selvatiche. In altri paesi viene fermentato l'amido di patata. Per poter essere fermentato ad alcool, l'amido deve prima venire idrolizzato a mono- e disaccaridi, mediante uso di enzimi specifici o di acidi diluiti, o di entrambi. A questo scopo si impiegano preparazioni enzimatiche di origine vegetale (malto) o microbica Nei paesi con

un'industria cartiera molto sviluppata vengono usate con successo le liscivie solfitiche, che sono un prodotto di rifiuto della fabbricazione della carta e contengono grandi quantità di glucosio. Anche il polisaccaride di legno è una materia prima adatta alla fermentazione alcolica, poichè consiste in gran parte in cellulosa che per idrolisi acida si può trasformare in zuccheri a peso molecolare inferiore; questi « zuccheri di legno » possono poi venir trasformati con successo in alcool, dopo trattamento opportuno per la rimozione di sostanze tossiche per il lievito di fermentazione. In fermentazioni razionalmente condotte è possibile ottenere alcool dallo zucchero con un rendimento del 90%. L'anidride carbonica, che si forma in notevoli quantità durante la fermentazione, viene raccolta con opportuni compressori, in quanto costituisce un prezioso sotto-prodotto con molteplici usi industriali.

b) *Glicerina.* — In uno dei suoi primi studi sulla fermentazione alcoolica, Pasteur notò che la glicerina è un sottoprodotto regolare della trasformazione del glucosio in alcool.

Durante la prima guerra mondiale il biochimico tedesco Carl Neuberg, i cui lunghi studi sulla fermentazione alcoolica hanno grandemente contribuito alla comprensione teorica del meccanismo di questo processo, trovò che si poteva cambiare il corso della fermentazione alcoolica aggiungendo solfito di sodio al mezzo di fermentazione. In queste condizioni, invece dell'alcool si ottenevano glicerina e aldeide acetica come principali prodotti di fermentazione.

La glicerina viene usata per la fabbricazione della trinitroglicerina, che è un componente di molti esplosivi come la dinamite, la cordite, ecc. Poichè la glicerina è un componente dei grassi vegetali e animali, viene normalmente prodotta per idrolisi dei grassi, come sottoprodotto nella fabbricazione del sapone. Durante la guerra 1914-18, quando notevole era la mancanza di grassi, la scoperta che si poteva produrre glicerina mediante un semplice processo fermentativo fu della massima importanza per la Germania e contribuì notevolmente all'aumento del suo potenziale bellico. La glicerina viene largamente usata per prodotti farmaceutici e cosmetici. La produzione microbiologica della glicerina ha dato luogo perciò a un'industria abbastanza sviluppata. Il processo originale di Neuberg è stato modificato in molti particolari e sono stati sviluppati speciali ceppi di lievito, particolarmente adatti per la produzione di glicerina in forti quantitativi.

c) *n-Butanolo, isopropanolo e acetone.* — Come i lieviti, anche i batteri sono capaci di produrre alcool etilico dal glucosio, ma con rese minori. D'altra parte, gli alcoli superiori isopropanolo e n-butanolo

vengono prodotti in grande quantità dai batteri e tale produzione è alla base di un'importante branca della microbiologia industriale.

Fu di nuovo PASTEUR a scoprire che piccole quantità di n-butanolo si formavano durante una fermentazione batterica in cui veniva prodotto soprattutto un acido grasso, l'acido butirrico. Questa osservazione venne confermata ed estesa da vari ricercatori, tra cui FITZ (1816-1884), BEIJERINCK (1893) e altri. I batteri responsabili di questa fermentazione erano anaerobi e aerobi facoltativi. Alcuni anni prima della prima guerra mondiale, FERNBACH e SCHOEN all'Istituto Pasteur di Parigi, e WEIZMANN all'Università di Manchester, trovarono dei ceppi batterici che davano rese in n-butanolo maggiori di quelle date dai batteri isolati precedentemente. Oltre all'n-butanolo e all'etanolo, tra i prodotti di fermentazione fu scoperto un prezioso solvente, l'acetone. I batteri che producono butanolo e acetone, noti sotto il nome di *Clostridium acetobutylicum*, hanno trovato vasta applicazione industriale. Sia gli esosi che i pentosi possono essere trasformati in n-butanolo da questi organismi; come materia prima si possono perciò utilizzare molte fonti di carboidrati, tra cui l'amido di granturco sotto forma di farina di granturco o amidi di origine diversa che abbiano subito l'idrolisi, melasse, sciroppi di zucchero, liscivie solfitiche, zucchero di legno e lo xilosio delle spighe di granturco. Le rese di n-butanolo, acetone e alcool etilico sono di solito nel rapporto di 6 : 3 : 1. L'n-butanolo, specialmente sotto forma dei suoi esteri, e l'acetone sono tra i solventi più preziosi usati nell'industria per vernici, per la preparazione di medicinali e per molti altri scopi. Per deidrogenazione l'n-butanolo si trasforma nell'idrocarburo butadiene, uno dei prodotti di partenza per la fabbricazione della gomma artificiale.

Nella fermentazione aceton-butilica si produce grande quantità di gas, consistente in idrogeno e anidride carbonica, che viene raccolta per uso industriale.

Un organismo simile al *Cl. acetobutylicum*, il *Clostridium butylicum*, che venne isolato per la prima volta da BEIJERINCK, fermenta gli idrati di carbonio dando luogo a una miscela di isopropanolo e n-butanolo. Anche l'isopropanolo è un prezioso solvente industriale. La fermentazione dei carboidrati a opera di un altro organismo, il *Bacillus acetoethylicus*, anche questo anerobio facoltativo, porta alla produzione di acetone e alcool etilico come principali prodotti di fermentazione.

d) *Glicol butilenico.* — Diverse specie di batteri come il *Bacillus subtilis*, *Bacillus polymixa*, *Aerobacter aerogenes* e *Serratia marcescens* sono capaci di produrre glicol butilenico $CH_3 . CHOH . CHOH . CH_3$. Il

glicol butilenico ha un notevole valore industriale non solo come solvente e plasticizzante, ma anche perchè può facilmente essere trasformato nell'1-3-butadiene che è un importante materia prima per la gomma artificiale.

Di conseguenza si è lavorato molto per l'industrializzazione della produzione microbiologica del glicol butilenico in vari paesi dell'Europa, in Canadà e negli Stati Uniti; è stato anche sviluppato un processo di fabbricazione economica, sebbene questo attualmente non sia molto usato. Il glicol butilenico ha due centri di asimmetria e si può quindi presentare in tre isomeri ottici, la forma destrogira, la levogira e la forma mesogira otticamente inattiva per compensazione interna. Dei vari organismi suddetti, il *B. polymixa* produce il puro isomero levogiro, il *Bacillus subtilis* una miscela degli isomeri levo- e mesogiri, mentre il *Serratia marcescens* produce soprattutto la forma inattiva e una piccola parte dell'isomero destrogiro. A seconda del ceppo batterico si possono usare come materia prima diverse fonti di zuccheri, tra cui il glucosio, il saccarosio, gli amidi, gli idrolizzati di legno e i pentosi. Le rese ottenute arrivano fino al 40 per cento degli esosi usati.

ACIDI ORGANICI.

a) *Produzione di acido lattico a opera dei lattobacilli.* — Fu ancora Pasteur a scoprire che certi batteri sono capaci di produrre acido lattico a partire dai carboidrati. Questa capacità metabolica è alla base di un processo industriale per la fabbricazione di acido lattico. Di solito vengono impiegati i lattobacilli, alcuni dei quali sono termofili, cioè fermentano a temperature comprese tra i 40 e i 50°. Questa caratteristica facilita il problema della sterilizzazione, poichè ben pochi organismi estranei potranno sopravvivere a temperature così alte. Come materiale di partenza si possono usare molte fonti di carboidrati, comprese le melasse, il lattosio (da siero di latte), liscivie solfitiche, e amido di origine varia che sia stato ridotto a maltosio o glucosio mediante idrolisi acida o enzimatica. Il pH viene mantenuto neutro aggiungendo carbonato o idrato di calcio al liquido di fermentazione, e l'acido lattico viene isolato sotto forma del suo sale di calcio che è poco solubile in acqua e precipita mano a mano che si produce acido lattico.

L'acido lattico è usato nelle industrie alimentari per bevande di frutta e altri usi, nei processi di concia dell'industria del cuoio, nell'industria farmaceutica, e nell'industria tessile come mordente per le sostanze coloranti.

b) *Acido citrico.* — L'acido citrico è uno dei più importanti pro-

dotti intermedi del metabolismo dei carboidrati sia nei microrganismi che negli animali superiori. E' possibile controllare il metabolismo di certi funghi inferiori, in particolare dell'*Aspergillus niger*, in modo tale da avere come principale prodotto metabolico finale l'acido citrico, e su di ciò si basa appunto la produzione microbiologica industriale dell'acido citrico. Gli zuccheri principalmente usati sono il saccarosio e il glucosio e si possono ottenere rese fino al 90 per cento. Il metodo microbiologico di produzione dell'acido citrico è ora così redditizio che il vecchio processo di isolamento dai limoni è stato quasi completamente sostituito da quello microbiologico.

c) *Acido d-gluconico.* — Parecchi funghi inferiori, per esempio l'*Aspergillus niger* e il *Penicillium chrysogenum*, hanno la proprietà di ossidare il glucosio ad acido d-gluconico. Questo prodotto di interesse farmaceutico viene ricavato industrialmente in questo modo.

d) *Acido fumarico.* — Questa sostanza, di notevole interesse per le sintesi organiche, si può produrre industrialmente per azione di funghi inferiori, come il *Rhizopus nigricans*, su vari carboidrati come le melasse e l'amido.

e) *Acido α-chetoglutarico.* — Questa sostanza è di grande interesse biochimico poichè è un importante prodotto intermedio del metabolismo dei carboidrati negli animali superiori. La sua preparazione per sintesi è piuttosto difficile, ma lo si può ottenere in modo semplice e in buona resa per azione dello *Pseudomonas fluorescens* sul glucosio.

LIEVITI ALIMENTARI.

Alcuni lieviti, per esempio il *Torulopsis utilis*, sono particolarmente ricchi in proteine di alto valore nutritivo. Dato l'alto contenuto proteinico e vitaminico, sono adatti all'alimentazione umana e sono stati usati come un prezioso supplemento alimentare e come mangime per il bestiame nei casi di emergenza in cui si verificava grande mancanza delle proteine animali che si usano normalmente. Per il loro accrescimento i lieviti sono capaci di assimilare azoto inorganico sotto forma di sali ammonici e di utilizzare fonti economiche di carboidrati. Rappresentano perciò una fonte preziosa e facilmente accessibile di proteine alimentari, che può essere di grande importanza non solo in tempo di guerra, ma anche in tempi normali in quelle regioni dove il clima rende difficile l'allevamento del bestiame. In ogni caso la trasformazione di sali ammonici nelle proteine del lievito rappresenta un processo molto più economico e conveniente che non la trasformazione di proteine ve-

getali in animali, e data la deficienza mondiale di proteine alimentari è probabile che il lievito divenga presto in molte regioni un normale supplemento dell'alimentazione umana. Per la produzione di lieviti alimentari si prestano molte fonti di carboidrati che abbiano subìto un opportuno trattamento, per esempio le melasse, gli idrolizzati di legno, le liscivie solfitiche e amidi di origine diversa. Come sorgente di azoto si impiegano solfato e fosfato di ammonio.

E' stato sviluppato un processo continuo per la produzione di lieviti alimentari. Il fattore più importante nel processo di produzione è un'aerazione molto efficiente. Durante l'ultima guerra il Governo Britannico impiantò una grande fabbrica per la produzione di lievito nella Giamaica.

Alcuni ceppi di lievito e alcuni organismi simili al lievito come l'*Oidium lactis* hanno un alto contenuto in grassi e sono stati usati in Germania come fonte di grassi commestibili durante l'acuta mancanza di grassi nelle due guerre mondiali. Per la coltivazione di questi organismi sono stati usati come sorgenti di carbonio siero di latte, zuccheri ottenuti per idrolisi dalla paglia e gusci di avena.

Produzione di metano.

Un gruppo di microrganismi, i batteri del metano che si trovano nella melma di fogna, sono capaci di ridurre a metano molti composti organici. In alcuni impianti di fognatura il gas viene raccolto e usato come prezioso combustibile.

Le vitamine.

Uno dei risultati più interessanti della moderna biochimica comparata è stata la dimostrazione che i « processi unitari » elementari del metabolismo intermedio sono molto simili in tutta la materia vivente, sia che si tratti dei più primitivi microrganismi monocellulari o di cellule di organi degli animali più altamente sviluppati. Così la degradazione e la sintesi dei carboidrati nel muscolo sono molto simili a quelle nella cellula del lievito e difatti gran parte della nostra conoscenza sul metabolismo del muscolo deriva da studi sulla fermentazione alcolica a opera del lievito. Le reazioni metaboliche sono compiute da un complesso sistema di catalizzatori di cellule, gli enzimi e i coenzimi. I primi sono proteine ad alto peso molecolare e di solito ad azione specifica; i secondi sono sostanze a basso peso molecolare. I coenzimi compiono una funzione essenziale nel metabolismo intermedio e la loro assenza, o presenza in quantità insufficiente, dà luogo a gravi disturbi metabo-

lici. Molti coenzimi sono stati identificati con vitamine note e la loro assenza negli animali superiori si manifesta con sintomi patologici noti come carenze vitaminiche. Data la similarità esistente tra le reazioni metaboliche « unitarie », non c'è da sorprendersi che gli stessi coenzimi presenti nelle cellule animali si trovino anche nella cellula microbica; ciò si verifica infatti per tutte le sostanze del gruppo della vitamina B. Spesso la cellula microbica, possedendo un metabolismo molto più intenso, è una fonte di coenzimi molto più ricca che non la cellula animale. Nei microrganismi l'assenza dei coenzimi essenziali si manifesta con una diminuzione della velocità di accrescimento; questo può tornare a essere normale se si aggiungono i coenzimi mancanti o « fattori di accrescimento essenziali », come sono chiamati in termini di microbiologia chimica. E' molto più facile condurre esperimenti sulle deficienze di nutrizione nei microrganismi che non negli animali superiori. E' avvenuto spesso che una sostanza dapprima riconosciuta come fattore di accrescimento essenziale per microrganismi sia stata trovata in seguito essere identica a un coenzima con funzioni essenziali nel metabolismo cellulare degli animali superiori. Così da più di cinquanta anni erano noti con il nome di « bios » i fattori che accelerano l'accrescimento del lievito. Ulteriori ricerche dimostrarono che il bios è un complesso di sostanze diverse, tra cui l'acido pantotenico, l'acido nicotinico e la biotina, tutte con importanti funzioni nel metabolismo della cellula animale. Analogamente è stato dimostrato che il fattore di accrescimento batterico « H » è identico al fattore anti anemia perniciosa, ora noto come vitamina B_{12}. Si potrebbero dare parecchi altri esempi. Gli studi sulla nutrizione dei microrganismi sono perciò della massima importanza per la comprensione dei meccanismi del metabolismo intermedio delle cellule degli animali superiori.

Le vitamine sono importanti sostanze farmaceutiche. Parecchie di esse si possono ora preparare facilmente con metodi di sintesi organica, ma alcune hanno una struttura tanto complessa che non si è ancora riusciti a prepararle per sintesi ed è necessario produrle partendo da fonti biologiche. Dato che alcune di queste vitamine sono presenti in abbondanza nei microrganismi, questi rappresentano un'ottima sorgente per la loro produzione industriale. Così il fattore anti anemia perniciosa, la vitamina B_{12}, che si trova nel fegato, viene prodotto in grande quantità dall'actinomiceto che produce la streptomicina, lo *S. griseus*. Anche nei casi in cui è possibile preparare le vitamine per via sintetica, la preparazione biologica può talvolta competere vantaggiosamente con i metodi chimici di sintesi. La vitamina B_2 (riboflavina), per esempio, può essere prodotta in modo economico dalle muffe *Ashbya gossypii* e *Eremothecium ashbyii*. Alcuni ceppi di queste muffe producono riboflavina

in quantità così grande che nel micelio si ha precipitazione di cristalli gialli di vitamina.

L'ergosterolo, che per irradiazione si trasforma nella vitamina D antirachitica (calciferolo) si può ottenere con buone rese dal lievito.

ANTIBIOTICI.

Il fenomeno per cui certi microrganismi inibiscono l'accrescimento di altri microrganismi è noto come « antagonismo microbico ». PASTEUR e il suo collega JOUBERT furono probabilmente i primi, nel 1877, a descrivere questo fenomeno e dopo di allora vennero osservati numerosi esempi, riportati soprattutto nella letteratura batteriologica e botanica. E' noto che i batteri, i lieviti, i funghi filamentosi producono sostanze che possiedono azione batteriostatica o battericida. Nel 1938 CHAIN e FLOREY iniziarono uno studio sistematico delle sostanze antibatteriche prodotte da microrganismi. Nel 1940, insieme ai loro colleghi di Oxford, dimostrarono che la penicillina, una sostanza antibatterica prodotta dal fungo filamentoso *Penicillium notatum* e descritta undici anni prima da A. FLEMING, possiede forte potere chemoterapeutico contro le infezioni negli animali, e nel 1941 essi dimostrarono che la penicillina era altrettanto efficace nelle infezioni cliniche da batteri. Queste osservazioni furono la base dello sviluppo di una delle più importanti e prospere sezioni della microbiologia industriale. I ricercatori di Oxford coltivarono la muffa *Penicillum notatum* in coltura di superficie, ma le loro rese in penicillina erano basse e irregolari. Dato che si era in tempo di guerra, era una necessità vitale trovare dei metodi per aumentare le rese di penicillina. Poichè in Inghilterra non esistevano laboratori di ricerca che avessero un'adeguata esperienza dei metodi di fermentazione industriale, fu necessario valersi dell'aiuto di specialisti degli Stati Uniti, dove le ricerche sulla fermentazione erano molto sviluppate e attivamente condotte in vari laboratori. Tra questi uno dei più grandi era il Northern Regional Research Laboratory di Peoria, Illinois, centro di ricerca del Dipartimento Americano dell'Agricoltura, il cui principale interesse era l'utilizzazione dei materiali organici di rifiuto, provenienti dal raccolto di messi, per vari processi fermentativi. Nel 1941 furono presi i necessari contatti con alcuni ricercatori di questo laboratorio, i quali ben presto furono in grado di migliorare le rese di penicillina al punto tale da rendere economicamente possibile la produzione industriale. Si raggiunse tale risultato facendo uso dell'esperienza acquisita durante lo studio di altre fermentazioni industriali di muffe, in particolare della produzione di acido gluconico. Questa sostanza (vedi sopra), è un prodotto della fermentazione del *Penicillium chrysogenum*, che è una specie molto simile al *Penicillum notatum*, l'organismo trovato da Fleming,

che produce penicillina. Al Northern Regional Research Laboratory si scoprì che anche i ceppi del *Penicillium chrysogenum* producono penicillina, dando rese più alte e più regolari. Di conseguenza l'originale ceppo di *Penicillium notatum* di Fleming venne sostituito con ceppi di *Penicillium chrysogenum* e oggi per la produzione industriale della penicillina vengono usati in tutto il mondo quasi esclusivamente ceppi derivati dai ceppi di *Penicillium chrysogenum* impiegati per la prima volta a Peoria.

Poichè i ricercatori del Northern Regional Research Laboratory conoscevano già molto bene i fabbisogni nutritivi del *Penicillium chrysogenum*, conoscenza che derivava loro dai molteplici studi compiuti sulla formazione di acido gluconico da parte di questo organismo, non risultò difficile trovare un mezzo di coltura adatto per la produzione di penicillina.

Per la produzione di acido gluconico per fermentazione era stato usato con successo un prodotto di rifiuto della produzione di amido di granturco, il « corn steep liquor », e questo stesso prodotto diede buoni risultati come componente del mezzo di coltura per la produzione di penicillina, aumentando le rese di circa venti volte rispetto a quelle precedentemente ottenute.

La fermentazione della penicillina venne eseguita in coltura sommersa con metodi sviluppati per la fermentazione dell'acido gluconico, invece che in coltura di superficie come era stato fatto originariamente ad Oxford. In questo modo si semplificavano di molto le operazioni, si risparmiava spazio e mano d'opera e si offriva la possibilità di una produzione razionale su scala industriale. Intanto varie società private americane cominciarono a costruire i primi impianti per la produzione della penicillina. Si dovettero superare alcune difficoltà minori inerenti a problemi di ingegneria e naturalmente quelle società che già possedevano una vasta esperienza nei metodi di fermentazione industriale riuscirono meglio e prima delle altre a mettere in opera i loro impianti.

Contemporaneamente, nelle università americane e nei laboratori governativi (Cold Spring Harbor e il Botany Department dell'Università di Wisconsin) si iniziarono vaste ricerche allo scopo di ottenere, con metodi genetici, nuovi ceppi di *Penicillium chrysogenum* che producessero penicillina in quantità maggiore che non i ceppi sviluppati al Northern Regional Research Laboratory. Queste ricerche ebbero successo: per irradiazione di spore con raggi ultravioletti e raggi X si ottennero mutanti artificiali che diedero rese di penicillina molto maggiori che non i ceppi da cui derivavano.

La produzione industriale mondiale della penicillina ha ora raggiunto proporzioni gigantesche e rappresenta una delle branche più ricche della industria farmaceutica.

Era naturale che, in seguito alla scoperta delle proprietà chemoterapeutiche della penicillina, altri funghi e microrganismi venissero esaminati riguardo al loro potere di produrre antibiotici. Si iniziò, soprattutto negli Stati Uniti, un enorme programma per il vaglio del potere antibiotico di vari microrganismi e in pratica centinaia di migliaia di microbi vennero presi in esame. Come risultato di queste indagini sistematiche abbiamo oggi a nostra disposizione un'intera schiera di nuove e preziose sostanze antimicrobiche, che sono attive contro una grande varietà di microrganismi. Gli actinomiceti si sono rivelati una sorgente particolarmente ricca di preziosi antibiotici. Si trovano nel suolo dove prendono parte alla formazione dell'« humus ». Sebbene nella vecchia letteratura batteriologica fosse stato riportato parecchie volte che alcuni actinomiceti presentano una forte azione antagonistica contro i batteri, tali osservazioni non furono prese in considerazione, e gli actinomiceti restarono un gruppo di microrganismi molto poco studiati prima che si scoprisse il loro potere di produrre antibiotici clinicamente preziosi. Il primo antibiotico di importanza pratica prodotto da un actinomiceto, lo *Streptomyces griseus*, venne scoperto nel 1944 da Schatz, Bugie e Waksman, e venne chiamato streptomicina. Waksman, un microbiologo del suolo, era uno dei pochi scienziati che aveva preso un attivo interesse per gli actinomiceti (in rapporto al problema della formazione dell'humus), e in molti anni aveva creato nel suo laboratorio una delle più grandi collezioni di coltura di questo gruppo di microrganismi.

Dopo la scoperta della streptomicina, vennero scoperti, tutti nei laboratori di ricerca di ditte commerciali americane, tre altri importanti antibiotici prodotti dagli actinomiceti, e cioè la cloromicetina (della ditta Parke, Davis & Co.) l'aureomicina (della ditta Lederle) e la terramicina (della ditta Chas. Pfizer & Co.). La cloromicetina è il solo antibiotico per il quale sia stato possibile sviluppare un metodo di sintesi di laboratorio. Tutti gli altri antibiotici vengono prodotti microbiologicamente, poichè la loro struttura è troppo complessa per renderne possibile economicamente la sintesi. Un'idea dell'importanza economica della produzione industriale degli antibiotici la si può avere dal fatto che, secondo dati recenti, il valore totale delle vendite di antibiotici nei soli Stati Uniti è di 650.000.000 di dollari. Senza dubbio la produzione microbiologica di antibiotici rimarrà per molti anni ancora un'importante branca della microbiologia industriale.

Ossidazione microbiologica selettiva.

Un'altra importantissima e utile proprietà dei microrganismi è la loro capacità di ossidare selettivamente gruppi specifici in sostanze diverse o speciali posizioni in complesse strutture ad anello. Alcuni or-

ganismi, per esempio, sono capaci di ossidare selettivamente i gruppi alcolici primari a gruppi aldeidici, quelli alcolici secondari a gruppi chetonici e quelli aldeidici a gruppi carbossilici. Particolarmente importanti a questo riguardo sono i ceppi appartenenti agli *Acetobacter* e ai *Pseudomonas*.

a) *Produzione di acido acetico.* — L'acido acetico è il principale costituente acido dell'aceto. La produzione dell'aceto è un'industria antica, ma solo dopo gli studi compiuti da Pasteur ci si rese conto che la formazione di aceto a partire da sostanze contenenti zucchero è un processo fermentativo che implica l'azione di microrganismi del genere *Acetobacter*. Nella produzione dell'aceto, l'acido acetico si forma per la azione ossidante di questi batteri sull'alcool etilico prodotto appunto dalla fermentazione degli zuccheri con lievito. Nella fabbricazione dell'aceto sono perciò coinvolti due microrganismi, i lieviti che producono alcool dagli zuccheri e i batteri che ossidano questo alcool ad acido acetico. L'ossidazione dell'alcool ad acido acetico avviene in due fasi: ossidazione dell'alcool etilico ad aldeide acetica e ossidazione dell'aldeide acetica ad acido acetico. Per la produzione dell'aceto si prestano l'alcool puro diluito e tutte quelle sostanze zuccherine che possono essere trasformate in alcool dai lieviti, per esempio succhi di mele e di uva, melasse, sciroppi di zucchero, ecc., ottenendo in questo modo aceti di qualità e gusto diversi.

b) *Diossiacetone, acetilmetilcarbinolo, acidi 5- e 2-chetogluconici, l-sorbosio.* — Alcuni ceppi dell'*Acetobacter suboxydans* sono capaci di ossidare selettivamente il gruppo alcolico secondario della glicerina a diossiacetone $CH_2OH.CO.CH_2OH$, che è una sostanza di notevole interesse scientifico e industriale.

Analogamente, uno dei due gruppi ossidrilici del glicol meso-butilenico (vedi sopra) viene ossidato dagli stessi organismi con formazione di acetilmetilcarbinolo. In queste reazioni, che rappresentano certamente il metodo migliore per la sintesi di questi prodotti, si ottengono rese di più del 90%.

L'*Acetobacter suboxydans* ossida in modo specifico e con buone rese uno dei cinque gruppi ossidrilici dell'acido d-gluconico (vedi sopra) e precisamente quello in posizione 5, con formazione di acido d-5-chetogluconico: $COOH.CHOH.CHOH.CHOH.CO.CH_2OH$.

Lo *Pseudomonas fluorescens*, invece, ossida in modo specifico il gruppo ossidrilico in posizione 2 dell'acido d-gluconico, con formazione dell'acido d-2-chetogluconico: $COOH.CO.CHOH.CHOH.CH_2OH$.

Lo stesso acido d-gluconico, che si forma con buone rese per fermentazione della muffa *Penicillium chrysogenum* (vedi sopra), si può

ottenere anche per ossidazione di glucosio ad opera dell'*Acetobacter suboxydans*.

Un'altra reazione importante dal punto di vista industriale e appartenente a questa categoria è l'ossidazione, a opera di ceppi di *Acetobacter suboxydans*, dell'alcool di zucchero d-sorbitolo in l-sorbosio, che è un importante prodotto intermedio nella sintesi dell'acido ascorbico (vitamina C).

c) *Ossidazioni specifiche nell'anello delle sterine.* — Un interessante esempio recente dell'uso di ossidazioni microbiologiche specifiche nelle sintesi organiche è l'introduzione di gruppi ossidrilici in posizioni specifiche nel sistema di anelli delle sterine.

Nei laboratori di ricerca di una ditta farmaceutica americana è stato trovato che alcuni microrganismi sono capaci di ossidare diverse sterine introducendo un gruppo ossidrilico in posizione 11 nel sistema di anelli delle sterine. La presenza di un atomo di ossigeno nella posizione 11 delle sterine è particolarmente importante perchè da questo dipende l'attività biologica specifica di parecchi ormoni. Per esempio, il cortisone, l'importante ormone antireumatico, contiene un gruppo ossidrilico in posizione 11 e lo stesso contengono parecchi altri importanti ormoni corticali che regolano il metabolismo dei carboidrati, come il corticosterone, l'11-di-idrocorticosterone e altri.

Nella lunga serie di reazioni finora necessarie per la sintesi del cortisone e a cui si deve la difficoltà di preparazione e l'alto costo di tale prodotto, l'introduzione del gruppo ossidrilico in posizione 11 è stata una delle operazioni più difficili indipendentemente dal tipo di sterina usata come sostanza di partenza. Erano necessarie parecchie reazioni di sintesi e le rese erano basse. Con il nuovo metodo di ossidazione microbiologica, che utilizza un ceppo della comune specie di muffa *Rhizopus*, si può convertire l'ormone progesterone in 11-α-ossiprogesterone in una sola volta e con buona resa. Da questa sostanza si può sintetizzare il cortisone in 9 reazioni, ciascuna delle quali dà rese alte. In questo modo con l'uso di microrganismi si è semplificato di molto la sintesi del cortisone e sarà così possibile ottenere molto più facilmente una importante sostanza terapeutica della medicina moderna.

In modo analogo altri ormoni corticali possono essere ossidati in posizione 11 da un actinomiceto, lo *Streptomyces fradiae*.

Prospettive future.

Sono state brevemente discusse in questo articolo le più importanti attività presenti della microbiologia industriale. Rimane ora da considerare il futuro di questa industria per la quale esistono senza dubbio molte possibilità di sviluppo.

Nuovi fattori di accrescimento e nuovi antibiotici. — E' evidente che alcuni degli attuali campi di attività nella microbiologia industriale non sono stati in nessun senso sfruttati fino all'esaurimento. Saranno così indiscutibilmente scoperti nuovi fattori di accrescimento e nuovi antibiotici di interesse industriale. Durante la stesura di questo articolo è stata annunciata nella letteratura la scoperta di vari antibiotici nuovi con azione anti-fungo e alcuni con azione contro il virus batteriofago. Resta da vedere quale applicazione pratica queste sostanze avranno in medicina.

L'uso di microrganismi nelle sintesi organiche. — Il progresso nel campo delle sintesi organiche dipende dalla scoperta di nuovi catalizzatori specifici capaci di far avvenire in una desiderata direzione reazioni che teoricamente hanno parecchie possibilità di corso. La cellula microbica con i suoi numerosi enzimi a vasto raggio di attività fornisce tali catalizzatori di guida. Data la loro natura specifica e la facilità di condizioni sotto cui operano, è probabile che questi catalizzatori troveranno un posto sempre più importante nell'arsenale di metodi usati nei laboratori di chimica organica. Il valore dei sistemi di ossidazione dei microrganismi è stato già ampliamente dimostrato e in futuro il chimico organico scoprirà molto probabilmente nuove applicazioni dell'ossidazione microbiologica. Nelle sintesi organiche si può utilizzare anche il potere riducente dei microrganismi e lo stesso vale per altre reazioni come le fosforilazioni, le condensazioni e le polimerizzazioni. Molto dipenderà dalla possibilità di ottenere gli enzimi cellulari in forma pura e priva di cellule.

Produzione biologica di zolfo. — E' molto probabile che alcune attività microbiche che oggi sembrano avere interesse puramente scientifico possano in futuro — e forse in un futuro non troppo lontano — acquistare una grande importanza industriale.

L'esistenza di zolfo-batteri capaci di ridurre i solfati a solfuri è ben nota già da qualche tempo. I vasti depositi di zolfo in alcuni laghi italiani e nell'Africa settentrionale sono senza dubbio dovuti alla riduzione batterica di solfati. Il processo della riduzione batterica dei solfati è stata studiata negli ultimi anni al Laboratorio Chimico di Teddington (Inghilterra) dal Dr. Butlin e colleghi. Data la presente carenza mondiale di zolfo si sta prendendo in considerazione la possibilità di sviluppare la produzione microbica di zolfo mediante riduzione di solfati in un processo industriale economicamente possibile.

I polisaccaridi destranici come sostituti del sangue. — Il problema della scoperta di un sostituto facilmente procurabile per il plasma del sangue ha un'enorme importanza pratica. Il plasma del sangue è difficil-

mente ottenibile in quantità veramente grandi ed è anche difficile conservarlo sterilizzato. In molti laboratori sono state fatte attive ricerche per trovare dei sostituti del plasma del sangue e tra quelli suggeriti le gomme polisaccaridiche hanno dimostrato di possedere le miglior proprietà. Recentemente, tuttavia, particolare attenzione è stata dedicata ai polisaccaridi batterici, poichè si è visto che, dopo idrolisi parziale, queste sostanze posseggono proprietà superiori a quelle di tutti i sostituti di sangue finora presi in esame, in quanto non sono tossiche nè antigeniche, vengono metabolizzate solo lentamente dai tessuti e sono facilmente conservabili. I destrani vengono prodotti, con rese abbastanza buone a partire dal glucosio, per opera di batteri appartenenti al gruppo dei *Leuconostoc* e sono perciò facilmente accessibili. Da questi organismi è possibile ottenere un preparato enzimatico privo di cellule e solubile che forma polisaccaridi a partire da unità di saccarosio. Attive ricerche sui destrani batterici sono presentemente condotte nei laboratori e ospedali inglesi e svedesi e recentemente negli Stati Uniti si è dimostrato un grande interesse per questo campo. Senza dubbio per la produzione di polisaccaridi batterici da usare come sostituti del sangue, esistono considerevoli possibilità industriali.

Produzione industriale di alghe. — Le alghe sono microrganismi monocellulari che, a differenza dei funghi inferiori, dei lieviti e della maggior parte dei batteri, non sono parassitici, cioè non hanno bisogno, per il loro accrescimento di materiale organico preformato da altri organismi, ma hanno il potere di fabbricare il loro materiale cellulare per fotosintesi, utilizzando l'anidride carbonica dell'aria e sali inorganici. Alcune alghe sono capaci di fissare l'azoto dell'aria. Si è calcolato che con la fissazione fotosintetica della CO_2 da parte delle alghe si potrebbe produrre da cinque a dieci tonnellate di materiale organico secco per acro nello spazio di pochi giorni mentre dai raccolti annuali con i presenti metodi agricoli si possono ottenere, nello spazio di parecchi mesi, solamente da una a cinque tonnellate per acro.

Le alghe perciò rappresentano un interessantissimo mezzo economico per trasformare l'energia luminosa in materia organica. Il materiale cellulare delle alghe contiene i normali costituenti protoplasmici, carboidrati, proteine e grassi. Finora il valore nutritivo delle alghe non è stato molto studiato, ma una larga parte almeno dei carboidrati delle alghe è fermentabile dai lieviti; anche se non possono essere direttamente utilizzati per l'alimentazione umana e del bestiame, gli idrolizzati di alghe potrebbero perciò venire usati come materiale nutritivo per la produzione, per esempio, di lieviti alimentari. Questo rappresenterebbe un modo di convertire l'energia solare in proteine commestibili,

poichè, come è stato detto più sopra, i lieviti sono capaci di trasformare l'azoto dell'ammoniaca in proteine di alto valore nutritivo, ma necessitano di composti organici come sorgenti di carbonio. Potrebbe tuttavia essere possibile, in futuro, coltivare con metodi di selezione genetica dei ceppi di alghe che potrebbero essere utilizzati direttamente come alimento.

Gli idrolizzati di alghe si possono naturalmente usare anche come materiale nutritivo per la produzione di altri microrganismi di interesse industriale e in questo modo la fotosintesi si può effettivamente utilizzare per la produzione di sostanze chimiche di importanza industriale.

La produzione di massa di alghe su una base economica è soprattutto un problema di ingegneria microbiologica, che è una sezione recente importantissima dell'ingegneria e il cui sviluppo è decisivo per il progresso dell'intero campo della microbiologia chimica. Sebbene complesso, il problema della produzione di alghe su larga scala non è assolutamente insolubile ed è attualmente attivamente studiato specialmente negli Stati Uniti. Una soluzione positiva di questo problema potrebbe avere enormi conseguenze sociali ed economiche in molti sensi. Anzitutto potrebbe influenzare favorevolmente il bilancio alimentare mondiale fornendo alimenti con un metodo che richiederebbe un minimo di lavoro agricolo e che renderebbe la produzione alimentare indipendente dalla natura del suolo, dalle stagioni e, in gran parte, dal clima. Uno sviluppo in tal senso sarebbe naturalmente particolarmente importante per alcuni paesi tropicali. La produzione industriale delle alghe su larga scala è perciò un problema che ben merita l'interesse che sta ricevendo negli Stati Uniti. C'è solo da augurarsi che anche in Europa si voglia prestare nell'immediato futuro maggiore attenzione di quanta ne è stata fatta finora allo sviluppo di questo promettente ramo della microbiologia chimica così ricco di possibilità industriali, e si voglia affrontare il problema con mezzi adeguati prendendo specialmente in considerazione le complesse difficoltà di ingegneria microbiologica ad essi inerenti.

Conclusioni.

Dipendenza dei nuovi sviluppi industriali da ulteriori ricerche fondamentali nel campo della microbiologia chimica, della genetica microbica e dell'ingegneria microbiologica. — Anche allo stato attuale, la microbiologia industriale rappresenta già una grande, importante e attivissima branca dell'industria con vaste diramazioni.

Ma i nuovi sviluppi industriali saranno condizionati dal progresso delle ricerche nel campo della microbiologia chimica, della genetica mi-

crobica e dell'ingegneria microbiologica. Molto è stato fatto in questi ultimi anni, ma molto di più rimane da fare. Anzitutto è necessario studiare su scala molto più vasta di quanto sia stato fatto finora lo scopo reale delle attività biosintetiche dei microrganismi. Dobbiamo studiare sistematicamente la natura chimica dei loro costituenti cellulari e i prodotti intermedi e finali del loro metabolismo sotto diverse condizioni. Dobbiamo tener presente che attualmente la nostra conoscenza è limitata a una sola frazione delle centinaia di migliaia di microrganismi esistenti in natura. Praticamente tutti i nostri interessi sono stati concentrati sullo studio di microrganismi interessanti la medicina e solo in grado minore sullo studio di un numero limitato di microrganismi di interesse industriale e agricolo. Esistono infatti nelle Università pochissime cattedre per la microbiologia generale o chimica e l'insegnamento della microbiologia è generalmente limitato alla batteriologia medica, che rappresenta una piccola sezione, e forse neanche delle più importanti, del vasto campo della microbiologia generale.

Tuttavia, nonostante le nostre limitate cognizioni, è stato abbondantemente dimostrato che i microrganismi sono capaci di reazioni metaboliche veramente sorprendenti.

Sono noti dei microrganismi capaci di attaccare sostanze inerti come gli idrocarburi alifatici, e altri che attaccano gli idrocarburi aromatici e derivati. Esistono batteri autotrofi capaci di sintetizzare la propria materia cellulare esclusivamente da sali inorganici sebbene il loro protoplasma sia complesso quanto quello degli altri organismi viventi, contenendo proteine, carboidrati, grassi, acidi nucleici ed enzimi e coenzimi molto simili. Esistono i batteri del suolo che fissano azoto e sono capaci di trasformare l'azoto gassoso dell'aria in ammoniaca, fornendo così azoto alle piante; è stato calcolato che annualmente circa 10 milioni di tonnellate di azoto vengono trasformate in ammoniaca per opera di questi microrganismi. Per la sintesi del loro materiale cellulare e il mantenimento del loro metabolismo i microrganismi utilizzano le più svariate forme di energia e i meccanismi di questa utilizzazione vanno dall'ossidazione dello zolfo a solfato, dell'idrogeno gassoso ad acqua, all'ossidazione del ferro bivalente a trivalente e dell'ammoniaca a nitrito.

E' chiaro che per poter compiere tutte queste trasformazioni la cellula microbica deve avere a propria disposizione un'enorme varietà di diversi catalizzatori cellulari. Uno studio dettagliato del meccanismo di alcune di queste trasformazioni metaboliche e della natura degli enzimi che le catalizzano non può non fornire informazioni del più grande interesse scientifico ed è molto probabile che da una tale ricerca emergano applicazioni industriali finora del tutto inaspettate.

Per un felice sviluppo della microbiologia industriale è essenziale che le indagini chimiche e biochimiche siano integrate da ricerche attive nel campo della genetica microbica e dell'ingegneria microbiologica. E' stato dimostrato che con opportuni metodi genetici è possibile provocare cambiamenti profondi nel metabolismo microbico; alcune funzioni metaboliche possono venire abolite, altre incrementate di molto. Tali metodi sono stati impiegati con successo nella coltivazione di ceppi di lievito per speciali scopi industriali, per esempio la produzione di lieviti con un contenuto particolarmente alto di azoto o di grassi, e hanno avuto molta importanza nello sviluppo della produzione industriale della penicillina e altri antibiotici, in quanto hanno fornito ceppi capaci di dare rese parecchie centinaia di volte superiori a quelle date dai ceppi genitori e capaci di formare meno sotto-prodotti metabolici non desiderabili, facilitando così i processi di purificazione. La maggior parte dei microrganismi si riproducono molto rapidamente e molti hanno la tendenza a mutare spontaneamente; esiste perciò il pericolo che per mutazione spontanea avvenga una rapida perdita parziale o totale proprio di quelle funzioni metaboliche che li rendono industrialmente preziosi. E' compito del genetista microbiologo di impedire, mediante coltivazioni di ceppi geneticamente stabili, che ciò avvenga. Alcuni microrganismi usati per scopi industriali sono soggetti, come le piante, a malattie da virus causate da batteriofagi; ciò può bloccare completamente il processo industriale in questione, causando gravi perdite economiche. Anche in questo caso il genetista può essere in grado di aiutare, coltivando ceppi fago-resistenti.

Lo sviluppo di nuove tecniche di ingegneria è particolarmente importante per il progresso della microbiologia industriale; sfortunatamente è proprio questo aspetto che viene trascurato. Volendo citare solo alcuni dei molti problemi di ingegneria presentati dalla microbiologia industriale, è da ricordare quello del rifornimento di una sufficiente aerazione a un costo ragionevole e che è di particolare importanza per la produzione di tutti i tipi di lievito e anche per la produzione di penicillina. Il problema dell'aerazione è un problema di ingegneria meccanica e strettamente legato a quello dell'agitazione. Finora si è tentato di risolvere questi problemi in modo troppo empirico ed è necessario acquisire una maggiore conoscenza fisico-chimica fondamentale per poterli affrontare in modo più razionale. Un altro problema tecnico delle industrie di fermentazione è quello della meccanizzazione dei controlli (compreso il controllo del pH e della formazione di schiuma) per mezzo di apparecchi elettronici. Inoltre attualmente le fermentazioni vengono condotte in modo discontinuo, tranne alcune eccezioni come la produ-

zione di alcool per la quale in alcune fabbriche è stato sviluppato un processo continuo. Sarebbe molto più economico condurre le fermentazioni cellulari mediante processi continui o almeno semi-continui, ma prima di poter realizzare tali processi, si dovranno risolvere molti difficili problemi di ingegneria, specialmente se è necessario mantenere condizioni di sterilità assoluta durante il corso della fermentazione come nel caso della produzione di antibiotici.

La microbiologia industriale è un campo complesso che necessita della stretta collaborazione tra biochimici, microbiologi ed ingegneri chimici. Molte ricerche necessarie per lo sviluppo di questo campo sono di natura tale che non è possibile compierle con le attrezzature di cui sono normalmente dotati i laboratori universitari, poichè sono necessari impianti pilota speciali, officine attrezzate e infine, ma non per questo meno importante, personale tecnico ben organizzato. Naturalmente tale tipo di ricerca è alquanto più costosa di quella che si può condurre con la più semplice attrezzatura del laboratorio organico. ma vale bene l'investimento di capitali che può essere ricuperato con una sola scoperta industrialmente sfruttabile.

In questi ultimi anni il Governo Italiano ha preso una iniziativa degna di nota per promuovere la ricerca scientifica nel campo della microbiologia chimica. Nell'Istituto Superiore di Sanità grazie all'instancabile cura e all'eccezionale abilità organizzatrice del suo Direttore Generale Professore Domenico Marotta è stato creato un moderno impianto di fermentazione, fornito di adeguata attrezzatura per la ricerca sperimentale in moltissime sezioni del campo della microbiologia chimica. Attualmente questo impianto è unico nel suo genere in Europa e con esso l'Italia si è portata alla testa di una delle più importanti branche dell'attuale ricerca scientifica. Altri governi europei stanno ora facendo passi per seguire l'esempio del Governo Italiano e impianti pilota simili a quello dell'Istituto Superiore di Sanità saranno creati in altri paesi europei. In questo modo gli scienziati europei potranno avere la migliore opportunità di contribuire effettivamente al progresso della scienza della microbiologia chimica, il cui sviluppo è stato finora confinato quasi esclusivamente agli Stati Uniti, aumentando così il potenziale scientifico europeo.

Roma - Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Chimica biologica.