



# Biotechnologie GIALLE

[madforscience.fondazionediasorin.it](http://madforscience.fondazionediasorin.it)

L'alimentazione ha un ruolo fondamentale nelle nostre vite. Abbiamo ormai fatto nostro il motto "siamo ciò che mangiamo", tanto che è sempre più diffusa la consapevolezza che una dieta variata ed equilibrata, oltre a un corretto stile di vita, sono le basi per il benessere psico-fisico dell'essere umano.

La nutraceutica - neologismo nato dall'unione di *nutrizione* e *farmaceutica* - si rivolge ormai a un vasto pubblico: alimentarsi in maniera equilibrata, leggere le etichette, evitare cibi poco salutari, assumere quotidianamente il fabbisogno di determinati microelementi è una abitudine che sta diventando via via più diffusa.

Le biotecnologie offrono un contributo significativo in questo campo, sia a livello di preparazione di integratori e *superfood*, che di miglioramento, conservazione e controllo della qualità degli alimenti.

Molti cibi utili per l'organismo, anche di uso quotidiano, derivano infatti da processi biotecnologici di varia natura. Vi sono processi tradizionali di fermentazione utilizzati per conservare il cibo - cereali, olive, verdure -, e altri finalizzati alla produzione di nuovi alimenti - vino, birra, lattici fermentati, pane. A fianco di questi si sono sviluppati processi moderni, orientati al miglioramento di qualità e quantità degli ingredienti funzionali contenuti, alla produzione di cibi a elevato valore aggiunto o di integratori.

Le materie prime di questi integratori sono molto spesso di origine vegetale, ossia *botanicals*. Sono molto studiate infatti le proprietà bioattive e le potenzialità nutraceutiche di matrici vegetali di varia natura, che vanno dalla nocciola allo zafferano, dal pomodoro allo zenzero selvatico, alle aromatiche più diverse, ma sono anche utilizzate materie prime derivanti da sostanze di scarto come le pale del fico d'India, i fiori della Melissa o i residui di lavorazione del melograno<sup>1</sup>.

Le biotecnologie industriali possono agevolare i passaggi di estrazione, distillazione, spremitura, concentrazione e purificazione delle sostanze di interesse, garantendone il mantenimento di composizione e proprietà. Il controllo di qualità degli integratori è sempre accurato e controllato anche dal Ministero della Salute che, vista l'importanza sempre crescente di questo settore produttivo, ha istituito un apposito registro per censire gli integratori approvati (ad oggi 4500) e ha stabilito l'obbligo di una chiara etichettatura, con dettaglio di contenuto e dosaggio consigliato<sup>2</sup>.



1 - <https://bioagro.sostenibilita.enea.it/news/salute-scarti-melograno-nuove-possibili-super-molecole-benefiche>

2 - <https://www.epicentro.iss.it/fitosorveglianza/>

Tra gli integratori rivestono sicuramente un ruolo importante i probiotici, sostanze che vanno ad arricchire quei microrganismi vivi presenti nel tratto intestinale dell'uomo, come batteri (tra cui Bifidobatteri e Lattobacilli) e lieviti (come *Saccharomyces boulardii*). Questi colonizzano le cellule intestinali svolgendo un effetto benefico per la salute umana, grazie all'antagonismo nei confronti di microrganismi patogeni e alla produzione di sostanze antimicrobiche. Oltre che come integratori in polvere o pastiglie, o i classici yogurt e alimenti fermentati, troviamo oggi anche bevande probiotiche come la Kombucha, ottenuta con la fermentazione di tè nero e zucchero insieme a una miscela di batteri e lieviti, comunemente detta "Scoby"<sup>3</sup>.

In generale, gli alimenti fermentati e ricchi di fibre, oltre a cereali integrali, legumi, ortaggi, banana e miele, sono anche importanti fonti di *prebiotici*, ossia sostanze non digeribili dall'organismo, la cui azione favorisce lo sviluppo e l'attività di quei batteri "buoni" utili per la salute del sistema immunitario e metabolico<sup>4</sup>.

I *postbiotici*, infine, sono prodotti di derivazione batterica, che vengono rilasciati dai microrganismi durante i processi di fermentazione di matrici alimentari. Gli alimenti da fermentare, come il latte, vengono utilizzati come nutrimento per i microrganismi che, a seconda della tipologia, possono generare una serie di so-

stanze con proprietà diverse utili per il nostro organismo. I postbiotici, su cui sono in corso diverse interessanti ricerche, rappresentano dunque l'ultimo traguardo dell'approccio alimentare funzionale nel campo del microbioma e microbiota intestinale<sup>5</sup>.

Tra le sostanze utili prodotte dai batteri, vi sono anche numerosi enzimi che trovano applicazione negli ambiti più diversi. Negli anni, gli scienziati hanno isolato questi enzimi dai microrganismi e ne hanno individuato la sequenza genica, riuscendo così a clonarli per produrre molecole ricombinanti, da utilizzare in maniera più controllata. In generale, nella produzione degli alimenti gli enzimi consentono di migliorarne il valore nutritivo, la digeribilità, la consistenza, il sapore e l'aspetto, nonché di ottimizzare i processi produttivi risparmiando risorse e preservando l'ambiente. Troviamo ad esempio l'uso di pectinasi per la chiarificazione dei succhi di frutta, le lipasi per la panificazione, le cellulasi per la produzione di birra e vino, le proteasi acide come la chimosina per la produzione del formaggio<sup>6</sup>. Quest'ultima è la proteina più abbondante del caglio animale, ossia quella sostanza acida estratta dall'abomaso di ruminanti giovani e non svezzati, indispensabile per far cagliare il latte. La chimosina, o rennina, è presente anche nel caglio ricombinante, un prodotto molto efficace ma ancora nuovo e non consentito

3 - <https://www.microbiologiaitalia.it/nutrizione/kombucha-la-bevanda-fermentata-fai-da-te-che-allunga-la-vita/>

4 - <https://www.humanitas.it/news/probiotici-e-prebiotici-cosa-sono-e-a-cosa-servono/>

5 - [https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?id=1426&area=Alimenti%20particolari%20e%20integratori&menu=integratori#:~:text=Per%20alimenti%20integratori%20con%20probiotici,microflora%20intestinale%20mediante%20colonizzazione%20diretta](https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=1426&area=Alimenti%20particolari%20e%20integratori&menu=integratori#:~:text=Per%20alimenti%20integratori%20con%20probiotici,microflora%20intestinale%20mediante%20colonizzazione%20diretta)

6 - <https://www.uniba.it/it/ricerca/dipartimenti/bioscienze-biotecnologie/didattica/didattica-biotecnologie/orientamento-e-tutorato-1/prof.-pesce>

per tutti i tipi di formaggi, che si ottiene dalla clonazione del gene della chimosina estratto dai microrganismi quali *Escherichia coli*, *Aspergillus nidulans* e *Kluyveromyces lactis*. Anche i microrganismi, infatti, sono in grado di produrre le proteasi del caglio, che possono essere anche direttamente utilizzate nell'attività casearia. Questi ultimi tipi, dunque, potranno in futuro affiancare i tradizionali cagli animali e vegetali nella produzione di alcuni tra i prodotti più tipici del nostro Paese, come la mozzarella, il parmigiano, la ricotta<sup>7</sup>.



Un altro enzima molto sfruttato nell'industria alimentare è la lattasi o beta-galattosidasi, in grado di digerire lo zucchero del latte, il lattosio, scindendolo in galattosio e glucosio. In considerazione della diffusa intolleranza al lattosio che molte persone mostrano in età adulta, una delle applicazioni di questo enzima è proprio la preparazione, a livello industriale, di latte senza lattosio. Il consumatore sprovvisto di lattasi, infatti, ha una ridotta o assente capacità di digestione e assorbimento del lattosio da parte dell'intestino tenue, dove dunque questo si accumula per essere poi utilizzato dalla flora batterica intestinale, con conseguenti fastidiosi effetti collaterali.

La lattasi viene inoltre impiegata nella preparazione di gelati in cui, a causa della limitata solubilità del lattosio contenuto nel latte, si ha la formazione di cristalli, che conferiscono un effetto eterogeneo al prodotto finito. Inoltre, la conversione del lattosio in galattosio e glucosio incrementa di circa cinque volte la dolcezza relativa, consentendo di risparmiare sull'utilizzo di materie prime. Su larga scala la lattasi è ottenuta prevalentemente da microrganismi, in particolare da ceppi di lievito appartenenti alla specie *Kluyveromyces marxianus*, alternativamente da muffe quali *Aspergillus niger* e *Aspergillus oryzae*. In funzione della loro origine le lattasi possiedono diversi optimum di pH, garantendo dunque attività enzimatica per molti usi diversi<sup>8</sup>.

7 - <https://www.ruminantia.it/caglio-e-dintorni-i-microbici-e-da-chimosina-ricombinante/>

8 - [https://www.treccani.it/enciclopedia/lattasi\\_\(Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica\)](https://www.treccani.it/enciclopedia/lattasi_(Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica))

Tra gli enzimi, occorre infine ricordare le amilasi, una grande famiglia di catalizzatori biologici in grado di scindere l'amido, il polisaccaride di riserva dei vegetali, in zuccheri semplici come glucosio, fruttosio, saccarosio. L'amido e i suoi derivati sono molto utilizzati nell'industria, ad esempio alimentare e farmaceutica. La saccharificazione dell'amido consente di ottenere sciroppi di maltosio e di glucosio oltre che sciroppo ad alto contenuto di fruttosio - HFCS High Fructose Corn Syrup, particolarmente apprezzato dall'industria statunitense e prodotto a partire dal mais.

Per modificare alcuni alimenti talvolta non è sufficiente l'aggiunta di un enzima, ma è richiesta una procedura più complessa e sofisticata. È il caso dell'intolleranza al glutine, una patologia cronica autoimmune scatenata dall'assunzione di questo complesso proteico presente in molti cereali, come orzo, frumento e segale<sup>9</sup>.

Il grano, ad esempio, contiene decine di geni che producono proteine tossiche per i celiaci, chiamate gliadine (prolammine). Con la tecnica di *editing* genomico CRISPR, un gruppo di ricercatori spagnoli dell'Istituto per l'agricoltura sostenibile di Cordova è riuscito a inattivare fino a 35 di questi geni, riducendone l'immunoattività e dunque la tossicità dell'85%, facendo ben sperare per il raggiungimento del 100%. Secondo questi ricercatori, uno dei vantaggi dell'utilizzo di CRISPR è la possibilità di

ottenere modificazioni molto specifiche senza il bisogno di introdurre DNA estraneo nel genoma dell'organismo, ad esempio la pianta di grano, limitando così eventuali problemi di sicurezza<sup>10</sup>.

Le biotech gialle possono in alcuni casi innestarsi su manipolazioni a livello agronomico, dunque sono strettamente collegate alle verdi. Utilizzando tecnologie di *editing* genomico, è possibile migliorare alcuni alimenti vegetali già a partire dalla loro produzione in campo. In questo settore, interessanti studi sono stati realizzati da un team di ricercatori di ENEA, CREA, Università di Valencia e della Tuscia sul pomodoro, uno degli alimenti chiave della dieta mediterranea. Dall'unione di tecniche convenzionali e biotecnologie innovative è nato un moderno pomodoro San Marzano, con nuovi colori, sapori e proprietà nutritive. In particolare, i ricercatori hanno caratterizzato 18 linee della bacca San Marzano, con mutazioni singole o multiple, responsabili del contenuto di pigmenti quali carotenoidi, clorofilla, flavonoidi e del processo di maturazione. Sono stati caratterizzati poi gli aspetti vegetativi, riproduttivi e genetici del frutto, nonché fatte le analisi metabolomiche, cioè della caratterizzazione chimica dei diversi genotipi di San Marzano.

Attraverso queste ricerche è stato possibile mettere in relazione ogni mutazione con proprietà organolettiche e nutraceutiche speci-

9 - <https://www.humanitas.it/malattie/celiachia/>

10 - <https://crispr.blog/2017/10/12/pane-senza-glutine-grazie-a-crispr-ma-e-ogm/>

fiche, comprendendo, ad esempio, che le linee a bacca gialla, se da una parte perdono le qualità antiossidanti del licopene, dall'altra acquistano maggiori contenuti in alcuni aminoacidi, vitamine, xantofille e chinoni. Le linee a bacca marrone presentano clorofilla, che generalmente è assente nei frutti rossi, e maggiori contenuti di zuccheri e vitamina E; infine, quelle a bacca viola presentano gli antociani. Questi risultati di *screening* sono poi utilizzati in successive ricerche basate anche su tecnologie innovative di ingegneria genetica per produrre diverse varietà di pomodoro in modo più rapido e sicuro rispetto ai classici programmi di miglioramento genetico, con lo scopo finale di offrire al consumatore prodotti ad alto valore aggiunto<sup>11</sup>.

La ricerca in campo alimentare e agronomico è spesso incentivata anche dalle richieste del mercato. Per quanto riguarda gli agrumi, ad esempio, i consumatori richiedono sempre più frutti che, oltre a rispettare i classici parametri

di qualità - pezzatura, contenuto in zuccheri e acidità, resa in succo-, siano anche sani, ricchi in sostanze antiossidanti (antocianine, vitamina C, licopene, polifenoli), facili da sbucciare e preferibilmente senza semi.

Da qui è nato dunque il progetto CITRUS, la prima applicazione di Tecnologie di Evoluzione Assistita applicate al miglioramento della qualità degli agrumi. Concretamente, attraverso il genome *editing* attuato con piccole inserzioni, delezioni, inversioni dei geni coinvolti, si sta cercando di coniugare antocianine e licopene in un unico agrume e di ridurre il numero o la dimensione dei semi<sup>12</sup>.

Per completare, senza pretesa di esaustività, la carrellata sulle biotecnologie gialle, occorre citare i *novel food*, ossia tutti quei cibi di nuova produzione che - anche grazie al contributo delle biotecnologie - potranno soddisfare la futura richiesta di alimenti proteici nel mondo, come farine di insetti, latte e carne sintetica.



11 - <https://bioagro.sostenibilita.enea.it/news/alimentazione-san-marzano-nuovi-colori-sapori-e-proprietà-nutritive>

12 - <https://creafuturo.crea.gov.it/2307/>

È del 2022 l'annuncio che una giovane start-up israeliana aprirà la più grande sede di produzione di latte artificiale ottenuto con la fermentazione di precisione in Danimarca, a Kalundborg. Questo alimento, nuovo sul mercato, non è un sostituto vegetale, come ad esempio il latte di riso, ma si propone di rispondere alle richieste di chi vuole continuare a bere latte vaccino e a mangiare latticini senza l'allevamento di animali e senza assumere colesterolo, lattosio o altre sostanze non tollerate. Nel latte di sintesi le singole proteine e i grassi vengono ricreati in appositi bioreattori attraverso la fermentazione di lieviti geneticamente modificati; questi nutrienti vengono poi miscelati ad hoc e, alla fine del processo, si ottiene una polvere proteica con cui si possono realizzare latte, formaggi e altri prodotti, eventualmente privi delle molecole non desiderabili, tra le quali appunto il lattosio e il colesterolo. I composti così ottenuti sarebbero del tutto indistinguibili da quelli vaccini, sia dal punto di vista organolettico che da quello delle caratteristiche chimico-fisiche<sup>13</sup>.

L'impianto ha sollevato diversi interrogativi<sup>14</sup>, così come quello progettato in un incubatore spagnolo per lo stabilimento della Carolina del Nord, dedicato alle colture cellulari umane. Qui si intende infatti produrre un latte più "umanizzato", sempre più privo di elementi bovini, così da poter offrire ai bambini che

non possono essere allattati al seno - modalità sempre e comunque preferibile - un sostituto più vicino al latte materno. Si tratta dunque di una concreta alternativa all'ipotesi di fare produrre latte "umanizzato" a bovini transgenici, ventilata alcuni anni fa da qualche centro di ricerca asiatico.

Questa linea di sviluppo di alimenti sintetici segue una tendenza consolidata in ambito *agrifoodtech* relativa alla ricerca di alternative *animal-free*, per questioni sia etiche sia ambientali. In particolare, nel filone alternative *animal-free cell-based* troviamo anche carne e pesce sintetici, ossia ricreati in laboratorio partendo da colture cellulari.

Di grande attualità è il dibattito sulla carne coltivata, o carne sintetica, prodotta in laboratorio a partire da cellule animali. Il processo di preparazione prevede il prelievo, tramite biopsia, di cellule animali che sono poi fatte crescere su un terreno ricco di nutrienti, ormoni e fattori di crescita, cioè proteine cruciali per stimolare lo sviluppo e la proliferazione cellulare. Nella soluzione attualmente più efficace il terreno di crescita contiene siero fetale bovino, ricavato dal sangue raccolto dal feto di bovine gravide durante il processo di macellazione, ma vi sono diverse alternative allo studio. Dopo la crescita, queste cellule staminali toti- o multi-potenti si differenziano spontaneamente in vitro, generando cellule muscolari, nervi e tessuti connettivi. I vari

13 - <https://ilfattoalimentare.it/latte-fermentazione-impianto-danimarca.html>

14 - [https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/P-9-2022-001990\\_EN.html](https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/P-9-2022-001990_EN.html)

tessuti andranno poi a costituire prodotto finito, molto simile alla carne animale.

Anche per questo processo si utilizzano impianti basati su bioreattori, ambienti di crescita cellulare in grado di mantenere la temperatura e le condizioni di crescita ottimali per le cellule.

Tra i *novel food* più discussi ultimamente troviamo gli insetti e le farine derivate, che secondo un rapporto FAO<sup>15</sup>, l'Organizzazione delle Nazioni Unite per l'alimentazione e l'agricoltura, potrebbero sostituire senza effetti negativi dal 25 al 100 per cento della farina di soia o di pesce utilizzata per i mangimi animali. Mentre il dibattito su questi aspetti è molto vivace, per questioni etiche, economiche e di opportunità, la discussione si allarga all'utilizzo di insetti per l'alimentazione umana, recentemente autorizzata dalla UE. Al momento la farina di grillo *Acheta domestica*, di tarne della farina e di locusta migratoria sono considerate sicure dall'EFSA, l'Agenzia europea della sicurezza alimentare, e dunque autorizzate<sup>16</sup>.

In questo panorama la ricerca va di pari passo con il controllo di qualità degli alimenti, della loro tracciabilità e sicurezza. I potenziali rischi legati al consumo di insetti sono legati all'uso di pesticidi, metalli pesanti, allergeni, tossine (micotossine e tossine batteriche).

Le biotecnologie possono essere di grande aiuto anche in questo ambito, come dimo-

stra uno studio svolto dall'Università Milano Bicocca e un suo spin-off, per identificare la presenza di allergeni in prodotti ricavati dagli insetti. Grazie a una combinazione di alcune metodologie di analisi genetica (*DNA barcoding* e *DNA metabarcoding*) durante lo studio è stato possibile identificare con certezza non solo la specie d'insetto dichiarata in etichetta, certificandone la qualità, ma anche tutte le specie vegetali contenute all'interno di alcuni prodotti lavorati (farine, biscotti, cibi per animali, etc..) rintracciando anche alcune specie allergeniche, aumentando così la sicurezza del prodotto<sup>17</sup>.

La ricerca nel settore delle biotecnologie gialle è dunque in costante evoluzione, allo scopo di garantire a tutti gli abitanti della Terra una alimentazione più adeguata sia in termini di quantità che di qualità dei cibi, per tutelare il benessere e la salute.



15 - [https://www.expo.cnr.it/it/system/files/11%20contributo%20degli%20insetti%20per%20la%20sicurezza%20alimentare%2C%20economia%20e%20ambiente\\_0.pdf](https://www.expo.cnr.it/it/system/files/11%20contributo%20degli%20insetti%20per%20la%20sicurezza%20alimentare%2C%20economia%20e%20ambiente_0.pdf) <https://www.fao.org/3/cb4094en/cb4094en.pdf>

16 - [https://www.repubblica.it/il-gusto/2023/01/04/news/insetti\\_via\\_libera\\_unione\\_europea\\_polvere\\_di\\_grillo\\_da\\_mangiare-382082296/](https://www.repubblica.it/il-gusto/2023/01/04/news/insetti_via_libera_unione_europea_polvere_di_grillo_da_mangiare-382082296/)

17 - <https://www.fem2ambiente.com/novel-food-a-base-di-insetti-una-nuova-sfida-per-le-biotecnologie/>