



POINT NEWSLETTER NR. 230 – AUGUST 2021

Aktuelle Biotechnologie

INHALT

Lebensmittelproduktion

Grosse Ertragssteigerungen bei Pflanzen durch RNA Demethylierung 2

Gentherapie

Erbgut-Korrektur durch «Base Editing» bereits in der Gebärmutter 3

Industrielle Biotechnologie

Hochwertige Biochemikalien aus landwirtschaftlichen Nebenprodukten 4

Genomeditierung

Tabaksamen als Rohstoff für Biodiesel 5

Feldversuche

Bessere und sicherere Ernten mit transgenen Maissorten in Nigeria 6

Grosse Ertragssteigerungen bei Pflanzen durch RNA Demethylierung

Die Weltbevölkerung und ihr Bedarf an Lebensmitteln wachsen ständig weiter. Gleichzeitig stagniert die globale Landwirtschaftsfläche, oder geht aufgrund von Wüstenbildung und Verstädterung sogar zurück. Das bedeutet, dass die Erträge auf der verfügbaren Ackerfläche jedes Jahr gesteigert werden müssen. Die klassische Pflanzenzüchtung kommt mit ihrer langsamen Sortenentwicklung diesem rasch wachsenden Bedarf kaum noch hinterher. Einige Pflanzenforscher setzen daher auf Züchtungsansätze, die statt kleiner, schrittweiser Verbesserungen eher grosse Sprünge bei den Erträgen anstreben. Das ist natürlich viel schwieriger, und nur selten von Erfolg gekrönt. Jetzt beschreiben Pflanzenforscher aus China und aus den USA einen ganz neuartigen Ansatz, um die Erträge zu steigern – und können erstaunliche Resultate präsentieren. Es gelang ihnen, eine genetische Bremse zu lockern, welche die Umsetzung von Erbinformation in Pflanzeigenschaften hemmt.

Vielleicht erinnern sich manche noch an den Biologieunterricht. Die genetische Information ist im Zellkern durch die Abfolge von vier Buchstaben in Form der langen DNA Doppelhelix verschlüsselt. Die Information wird in einzelsträngige mRNA kopiert, und diese steuert dann die Produktion von Proteinen. Schon länger ist bekannt, dass mRNA in den Zellen chemisch modifiziert werden kann, zum Beispiel durch Methylierung. Erst vor einigen Jahren wurde deutlich, dass diese Veränderung auch die Umsetzung der genetischen Information beeinflussen kann, und so eine zusätzliche Steuerungsebene für die Genablesung darstellt. In Tieren wurde ein Protein namens FTO gefunden, welches die Methylierung der mRNA wieder entfernen kann. In Pflanzen ist kein entsprechendes Protein bekannt. Die Forscher fragten sich, was passiert, wenn das FTO Protein in Pflanzen produziert wird.

Sie übertrugen das entsprechende Gen zunächst in Reis, ohne zu wissen welche Auswirkungen das auf die Pflanzen haben könnte. Zu ihrem Erstaunen produzierten die transgenen Pflanzen im Treibhaus dreimal mehr Samen und doppelt so viel Biomasse wie unveränderte Reispflanzen. Auf dem Versuchsfeld im Freiland wurden immer noch 47% höhere Erträge beobachtet. FTO stimulierte das Wurzelwachstum, die Ährenentwicklung, die Photosynthese, und die Trockentoleranz. Auch bei transgenen FTO-Kartoffeln beobachteten sie Steigerungen von Knollenertrag und Biomasse um etwa 50%, obwohl diese zu einer ganz anderen Pflanzengattung gehören. Offenbar handelt es sich um einen universellen Mechanismus, der die Produktivität verschiedener Arten steigern kann.

Warum eine Demethylierung von RNA zu Ertragssteigerungen führt, ist noch nicht klar. Offenbar werden verschiedene Pflanzeigenschaften und damit verknüpfte Gene stimuliert. Möglicherweise wird die Zugänglichkeit der genetischen Information und damit ihre Ablesbarkeit verbessert.

Diese ersten Resultate eröffnen ein ganz neues Feld, um die Eigenschaften von Pflanzen nicht durch direkte Veränderungen des Erbguts zu beeinflussen, sondern durch eine chemische Modifikation der RNA. Das könnte auch durch andere Enzyme als das hier verwendete tierische FTO gelingen. Vielleicht gibt es auch entsprechende Enzyme in Pflanzen selber, deren Aktivität beeinflusst werden kann, um so Ertragssteigerungen zu bewirken. Ein besseres Verständnis des Mechanismus eröffnet grosse Chancen für kräftige Ertragssteigerungen bei verschiedenen Nutzpflanzen.

Quellen: Qiong Yu et al. 2021, [RNA demethylation increases the yield and biomass of rice and potato plants in field trials](#), Nature Biotechnology (online 22.07.2021, [doi:10.1038/s41587-021-00982-9](#)); [RNA breakthrough creates crops that can grow 50% more potatoes, rice](#), University of Chicago News, 22.07.2021



GENTHERAPIE

Erbgut-Korrektur durch «Base Editing» bereits in der Gebärmutter

In den ersten Monaten des Jahres 2021 ermöglichten die neuen Werkzeuge der Genomeditierung eine Reihe aufsehenerregender medizinischer Durchbrüche auf dem Gebiet der somatischen Gentherapie, bei der Erbdefekte direkt in den Körperzellen korrigiert werden. So wurden Therapien für die Beta-Thalassämie und für die Sichelzellenkrankheit beschrieben, eine CRISPR-Anwendung direkt im Auge gegen erbliche Erblindung, und die erste klinische Studie zur «in vivo» Genomchirurgie zur Behandlung der familiären Amyloid-Polyneuropathie FAP ([POINT Newsletter Archiv](#)). Diese Therapien erfolgten im Jugend- oder Erwachsenenalter. Manche schwere Erbkrankheiten verursachen aber bereits vor der Geburt irreparable Schäden. Um diese zu verhindern, müsste die Behandlung wesentlich früher beginnen.

Um hier Therapieansätze zu entwickeln, haben US-amerikanische Mediziner erfolgreich in einem Tiermodell die Erbgut-Korrektur bereits bei Embryonen in der Gebärmutter erprobt. Sie verwendeten hierzu Mäuse, welche aufgrund eines Gendefekts eine Krankheit entwickeln, die auch bei Menschen vorkommt (Hurler-Syndrom). Durch eine Punktmutation im *IDUA*-Gen wird das Stoffwechselenzym α -L-Iduronidase (*IDUA*) in seiner Funktion gestört. Die Erbkrankheit führt zu einer Anhäufung von Stoffwechselprodukten in den Lysosomen der Körperzellen. Dadurch werden verschiedene Gewebe und Organe im Körper geschädigt, so Leber, Milz, Herz und Nerven. Bei Menschen tritt das Hurler-Syndrom bei etwa einer von 100'000 Personen auf, oft sind Lebensqualität und -Dauer der Patienten stark beeinträchtigt.

Die Forscher entwickelten zur Behandlung von Mäusen mit einer vergleichbaren Mutation im *IDUA*-Gen einen «Base Editing»-Ansatz, bei dem gezielt ein fehlerhafter Adeninbaustein (A) zu einem Guanin (G) korrigiert wird, ohne dass dabei das Erbgut geschnitten wird. Die erforderlichen Komponenten wurden in zwei adenoassoziierte Virenstämme verpackt, die als Genfähnen dienen aber sich nicht selbständig vermehren können. Die Viren wurden zwei Wochen nach der Befruchtung im Uterus der Mäuse in Blutgefäße injiziert, welche die Embryonen versorgen.

Nach ihrer Geburt konnte in zahlreichen Körperzellen der jungen Mäuse die erwünschte Erbgut-Korrektur nachgewiesen werden. Das fehlende *IDUA*-Enzym wurde wieder produziert. Die Symptome der so behandelten Mäuse verbesserten sich deutlich. Während etwa 40% der unbehandelten *IDUA*-Mäuse in den ersten sechs Monaten starben, überlebten alle genomeditierten Mäuse diesen Zeitraum gleich wie gesunde Mäuse.

Bevor dieser ermutigende Ansatz an Menschen erprobt werden kann, sind allerdings noch umfangreiche Sicherheits-Prüfungen erforderlich, um Risiken für die Patienten zu minimieren. Ohne Tierversuche wäre die Entwicklung solcher therapeutischer Ansätze ethisch nicht vertretbar.

Quellen: Sourav K. Bose et al. 2021, [In utero adenine base editing corrects multi-organ pathology in a lethal lysosomal storage disease](#), Nature Communications 12:4291; [CHOP Researchers Use Base Editing in Preclinical Model to Correct Lethal Lysosomal Storage Disease Before Birth](#), Children's Hospital of Philadelphia News, 13.07.2021.

Hochwertige Biochemikalien aus landwirtschaftlichen Nebenprodukten

Die Landwirtschaft produziert Lebens- und Futtermittel – aber auch pflanzliche Nebenprodukte, für die es wenig nützliche Verwendung gibt. Dazu gehören die verholzten Ernterückstände, wie Stroh und Stängel von Getreide und Gräsern. Diese Lignocellulose-Biomasse besteht zum Grossteil aus energiereichen organischen Verbindungen, welche die Pflanzen durch Photosynthese produzieren. Als Alternative zur Produktion aus Erdöl lassen sich aus dieser Biomasse Biokraftstoffe und verschiedene Chemikalien gewinnen. Im Gegensatz zu Bioraffinerien der ersten Generation, die Zucker oder Stärke aus Nutzpflanzen (Mais, Zuckerrüben) als Rohstoff verwerten, besteht bei den mit Lignocellulose betriebenen Raffinerien der 2. Generation keine Konkurrenz um Nahrungsmittel als Rohstoff.

Ein Problem bei der Verwertung von Lignocellulose ist dabei allerdings das Gemisch verschiedener Substanzen mit sehr unterschiedlichen Eigenschaften. Die Biomasse besteht zum einen aus Cellulose, die für die Papierindustrie genutzt werden kann. Sie kann aber auch enzymatisch zu C6-Zuckern gespalten werden, die dann durch Hefe zu Bioethanol vergoren werden. Hemizellulose ist der zweite Hauptbestandteil. Diese ist vor allem aus Zuckern aus fünf Kohlenstoffatomen (C5) aufgebaut, z. B. aus Xylose. Diese sind oft noch chemisch modifiziert durch Anhängen einer oder mehrerer Acetyl (Essigsäure)-Gruppen. Das macht bei einer biologischen Verwertung Probleme: Essigsäure-Reste hemmen das Wachstum vieler Mikroorganismen.

Einer Forschergruppe um Prof. Yong-Su Jin von der Universität Illinois ist es nun gelungen, mit Hilfe eines genetisch veränderten Hefestamms das problematische Gemisch aus Xylose und Acetat zu wertvollen Chemikalien umzusetzen. Dadurch können sie die bisher schwer verdaulichen

Pflanzen-Überreste als Alternative zu fossilen Rohstoffen nutzbar machen.

Der Hefestamm wurde durch Anpassungen an verschiedenen Stoffwechselgenen und durch beschleunigte Evolution im Labor so verändert, dass er im Gegensatz zu normaler Hefe Xylose als Kohlenstoffquelle verwenden kann. Zugleich kann er Acetat aus der Nährbrühe aufnehmen. Durch die Kombination der beiden Substanzen im Stoffwechsel entstehen grössere Mengen des aktivierten Essigsäurerests acetyl-CoA als biologisches Zwischenprodukt. Dieses kann als Ausgangsstoff für die Produktion von wertvollen Chemikalien dienen. Durch den Einbau eines Stoffwechsels aus Gerbera-Pflanzen erhielten die Hefezellen die Fähigkeit, Triessigsäurelacton (TAL) zu produzieren, das als Plattformchemikalie zum Beispiel für die Kunststoffproduktion dient. Auch Vitamin A konnte durch eine geeignete Kombination von Hefestamm und Wachstumsbedingungen produziert werden. Die Herstellung verschiedener anderer wertvoller Substanzen aus den bisher schwer nutzbaren Biomasse-Resten könnte durch einfache Anpassungen möglich werden.

Die Autoren betonen den grossen Nutzen ihres Ansatzes, die bisher als toxischer, unnützer Hemmstoff störenden Acetatreste zusammen mit dem Zucker Xylose durch angepasste Hefestämme zu Biokraftstoffen, Chemikalien oder weiteren Bioprodukten zu verarbeiten. So kann ein grosser Teil der Biomasse nutzbringend verwendet werden, Verluste werden minimiert. Die Forscher wollen mit ihren Arbeiten einen Beitrag zur Verwendung nachwachsender statt fossiler Rohstoffe leisten, und damit zur Nachhaltigkeit der Gesellschaft.

Quellen: Liang Sun et al. 2021, [Complete and efficient conversion of plant cell wall hemicellulose into high-value bioproducts by engineered yeast](#), Nature Communications 12:4975; [Team develops bioprocess for converting plant materials into valuable chemicals](#), University of Illinois Research News, 17.08.2021



Tabakblüten
(Photo: wikipedia)

GENOMEDITIERUNG

Tabaksamen als Rohstoff für Biodiesel

Nachwachsende Rohstoffe auf Pflanzenbasis werden zunehmend als Alternativen zu fossilen Rohstoffen eingesetzt. Im Gegensatz zur Verbrennung von Produkten aus Erdöl, Kohle oder Erdgas wird bei der Verwertung von Produkten aus Biomasse kein zusätzliches CO₂ in die Atmosphäre freigesetzt, weil die Biomasse zuvor durch Photosynthese unter Fixierung von CO₂ aus der Luft erzeugt wurde. Produkte aus Biomasse sind daher in der Regel deutlich klimafreundlicher. Um einen möglichst grossen Nachhaltigkeits-Effekt zu erzielen, sollte die Verwertung der Biomasse möglichst effizient sein. Tabak könnte dabei in Zukunft eine grössere Rolle spielen.

Dabei entfalten Tabakpflanzen einen unerwarteten Mehrfach-Nutzen. Eine neue Sorte, Solaris, wurde im Rahmen des EU Forschungsprogramms «Horizon 2020» entwickelt. Die nikotinfreien Blätter können als Futtermittel verwendet werden, es sind mehrere Ernten pro Jahr möglich. Kaum bekannt ist, dass die Tabakpflanzen Samen mit einem Ölgehalt von etwa 40% produzieren. Solaris-Pflanzen haben besonders viele Samen, diese eignen sich als Rohstoff für die Biodiesel-Herstellung.

Ein Forscherteam aus China hat sich nun daran gemacht, Tabak für die Biodieselproduktion weiter zu verbessern. Dabei wurden zwei Ziele verfolgt: der Ölgehalt der Samen sollte weiter gesteigert werden, um die Ausbeute zu steigern. Ausserdem sollte die Ölzusammensetzung optimiert werden, um die physikalischen Eigenschaften des Biodiesels und seine Haltbarkeit zu verbessern. Für beide Zuchtziele nutzten die Wissenschaftler die Genomeditierung mit CRISPR/Cas9, um gezielt Pflanzengene auszuschalten.

Aus anderen Pflanzen war ein Gen bekannt, das die Ansammlung von Öl in Samen reduziert. Die Inaktivierung des entsprechenden Tabakgens, *NtAn1*, führte tatsächlich in Tabaksamen zu einer Steigerung des Ölgehalts um bis zu 18%. Als Ergänzung zu dieser Mengensteigerung wurde auch die Ölqualität angepasst. Tabaköl enthält hauptsächlich die mehrfach ungesättigte Fettsäure Linolensäure, die leicht oxidiert und ranzig wird. Durch einen gezielten Schnitt mit CRISPR/Cas9 konnte das Stoffwechselgen *NtFAD2-2* ausgeschaltet werden. Dadurch verschob sich das Fettsäureprofil in den Samen deutlich: der Linolensäuregehalt ging von 71.9% auf 8.8% zurück. Zugleich stieg der Gehalt an der chemisch stabilen Ölsäure von 12% auf über 79%. Das führt zu einer deutlichen Verbesserung der Ölqualität für Biodiesel. Durch weitere Veränderungen von Genen des Fettsäurestoffwechsels könnte auch die Produktion hochwertiger, ungewöhnlicher Fettsäuren in den Tabaksamen möglich werden, die sich zum Beispiel als biologische High-Tech Schmierstoffe einsetzen lassen.

Die Autoren denken, dass mit den von ihnen entwickelten Ansätzen auch die «de novo»-Domestizierung von Wildtabaksorten möglich ist, die wesentlich bessere Voraussetzungen für die Ölproduktion mitbringen als bestehenden Kultursorten. Sie könnten mit Hilfe von CRISPR/Cas9 in wenigen Schritten für die kommerzielle Öl-Produktion angepasst werden.

Quellen: Yinshuai Tian et al. 2021, [Enhancement of Tobacco \(*Nicotiana tabacum* L.\) Seed Lipid Content for Biodiesel Production by CRISPR-Cas9-Mediated Knockout of *NtAn1*](#). Front. Plant Sci. 11:599474; Yinshuai Tian et al. 2021, [Design of high-oleic tobacco \(*Nicotiana tabacum* L.\) seed oil by CRISPR-Cas9-mediated knockout of *NtFAD2-2*](#). BMC Plant Biology 20:233 (2020); [Project Solaris: developing a new sustainable biofuel feedstock](#), projectsolaris.it

Bessere und sicherere Ernten mit transgenen Maissorten in Nigeria

Mais ist die am häufigsten angebaute Nahrungspflanze in Afrika. Für mehr als 300 Millionen Menschen stellt er die Hauptnahrungsquelle dar. Allerdings wird die Produktion durch Dürre und Schädlingsbefall bedroht. Das wirkt sich was sich nachteilig auf die Erträge aus, und kann zu Ernteaussfällen, Hunger und Armut führen. Deshalb streben verschiedene Programme die Entwicklung von Maissorten mit stabileren Erträgen an.

Eins dieser Projekte ist das 2018 lancierte TELA-Mais-Programm, dass in mehreren afrikanischen Ländern dürretolerante und schädlingsresistente Maissorten entwickelt. Koordiniert wird das Programm durch die «*African Agricultural Technology Foundation*» (AATF) in enger Zusammenarbeit mit CIMMYT, dem Internationalen Zentrum für die Verbesserung von Mais und Weizen. Unterstützt wird das Projekt durch verschiedene Stiftungen, Entwicklungshilfe-Organisationen, und durch frei zur Verfügung gestellte Technologien von Unternehmen. Dabei kommen sowohl herkömmliche, fortschrittliche Züchtungsverfahren zum Einsatz als auch biotechnologisch übertragene Eigenschaften.

Aufbauend auf dem dürretoleranten «*Water Efficient Maize for Africa*» (WEMA) wurde eine gentechnisch vermittelte Insektenresistenz, basierend auf einem Eiweiss aus den *Bacillus thuringiensis* (Bt) Bakterium, hinzugefügt. Diese schützt Pflanzen

weitgehend vor dem Stängelbohrer, und auch deutlich gegen den Herbst-Heerwurm. Die neuen TELA-Maissorten wurden jetzt bereits in der dritten Saison in Nigeria im Freiland geprüft.

Wie AATF berichtet, wurden erneut grosse Ertragssteigerungen im Vergleich zu den üblicherweise in Nigeria angebaute Sorten beobachtet. Die Ernte fiel mit den transgenen Maispflanzen bis zu dreifach höher aus, ausserdem konnten deutliche Einsparungen beim Insektizideinsatz verzeichnet werden.

Die verbesserten Eigenschaften der Maispflanzen sollen nach diesen ermutigenden Resultaten in lokal angepasste Maissorten eingekreuzt werden. Nach Abschluss der Entwicklungsarbeiten möchte AATF die Zulassung in mehreren Ländern Afrikas unterstützen. Weil die Projektpartner auf Lizenzgebühren verzichten, können die ertragsverbesserten TELA-Maissorten den Kleinbauern zum regulären Saatgut-Preis zur Verfügung gestellt werden, und sollen so die Ernährungssicherheit verbessern.

Quellen: [Nigeria transgenic maize trial produces outstanding results](#). African Agricultural Technology Foundation (AATF) News, 28.07.2021; [GM maize progresses in Nigeria as farmers struggle with drought and insect pests](#), Cornell Alliance for Science, 26.08.2021; [The TELA Maize Project](#), International Maize and Wheat Improvement Center (CIMMYT); [TELA Maize Project Website](#), AATF; [TELA Maize Technology – Frequently asked Questions](#), AATF.

Der POINT Newsletter «Aktuelle Biotechnologie» erscheint monatlich in elektronischer Form. Er fasst aktuelle Meldungen aus Forschung und Anwendung rund um die Biotechnologie zusammen. Für ein mail-Abonnement [hier klicken](#) oder e-mail an die Redaktion. Frühere Ausgaben stehen im [online-Archiv](#) zur Verfügung.

Text und Redaktion: Jan Lucht, Leiter Biotechnologie (jan.lucht@scienceindustries.ch)

scienceindustries
Wirtschaftsverband Chemie Pharma Life
Sciences

Folgen Sie uns



info@scienceindustries.ch
scienceindustries.ch

Nordstrasse 15 - Postfach
CH-8021 Zürich

Tel. + 41 44 368 17 11