



POINT NEWSLETTER NR. 233 – NOVEMBER 2021

## Aktuelle Biotechnologie

### INHALT

#### **Planenzüchtung**

Genomeditierte Tomaten mit verbesserten Konsum-Eigenschaften 2

---

#### **Pandemie**

Biokatalyse zur Herstellung preiswerter Covid-19 Medikamente 3

---

#### **Recycling**

Biotechnologie ermöglicht Extraktion Seltener Erdmetalle aus Abfallstoffen 4

---

#### **GesundheitsNutzen**

Entwicklung von allergenreduziertem Senf mit CRISPR/Cas9 5

---

# Genomeditierte Tomaten mit verbesserten Konsum-Eigenschaften

Neue Züchtungsverfahren wie die Genomeditierung ermöglichen die schnelle Entwicklung von Pflanzensorten mit verbesserten Eigenschaften. Auch bei Tomaten werden sie seit einigen Jahren eingesetzt. So konnten mit Hilfe von CRISPR/Cas9 mehlauresistente Tomaten in der Rekordzeit von wenigen Monaten entwickelt werden ([POINT Nr. 182, April 2017](#)). Die Domestizierung von Wildtomaten gelang innerhalb nur einer Generation ([POINT Nr. 198, Oktober 2018](#)). Neben verbesserten agronomischen Eigenschaften rücken zunehmend auch Produkte mit einem unmittelbaren Vorteil für die Konsumenten in den Fokus.

Ein japanisches Forschungsteam zeigt jetzt, dass durch gezielte Veränderung eines Tomatengens der Zuckergehalt der Früchte der beliebten lokalen Sorte Suzukoma um 30% gesteigert werden kann. Das kommt dem Wunsch der Konsumenten nach süßen Früchten entgegen. Die Wissenschaftler schalteten hierfür das Gen für das Enzym Invertase-Inhibitor aus. Dieses bremst in den Tomaten-Früchten die Spaltung des Zuckers Saccharose, der durch die Photosynthese gebildet wird und durch den Saftstrom in die Früchte gelangt. Ohne dieses Regulator-Eiweiss wird Saccharose verstärkt durch das Enzym Invertase zu Fruktose und Glukose gespalten, die sich dann in den Früchten anreichern.

Neben dem erhöhten Zuckergehalt in den Tomatenfrüchten bewirkte die genetische Modifikation keine nachteiligen Veränderungen in den Pflanzen oder Früchten. Auch deren Grösse wurde nicht beeinträchtigt – ein deutlicher Vorteil gegenüber der traditionellen Kultur besonders süsser

Tomaten in Japan, die durch Wasserentzug zwar geschmacksintensivere, aber viel kleinere Früchte produziert.

In Japan unterstehen genomeditierte Organismen ohne artfremde Erbinformation nicht den Regeln für gentechnisch veränderte Organismen, was ihre Zulassung erleichtert. Sie benötigen zwar eine Bewilligung der zuständigen Behörden, welche Daten zu ihrer Herstellung prüfen und bei Bedarf zusätzliche Sicherheitsdaten anfordern können. Eine spezielle Kennzeichnung genomeditierter Produkte ohne fremde Erbinformationen ist in Japan dagegen nicht vorgeschrieben.

Bereits vor einigen Wochen gelangte eine genomeditierte Tomatensorte mit einem erhöhten Gehalt der gesundheitsfördernden Aminosäure GABA in Japan auf den Markt. Auch ein genomeditierter Fisch, eine Rote Meerbrasse mit einer besseren Futtermittelverwertung und einem verbesserten Fleischansatz, wurde dort kürzlich zugelassen und auf dem Markt eingeführt.

**Quellen:** Kohei Kawaguchi et al. 2021, [Functional disruption of cell wall invertase inhibitor by genome editing increases sugar content of tomato fruit without decrease in fruit weight](#), Scientific Reports 11:21534; [Japanese university research team produces 30% sweeter tomato via gene-editing tech](#), JapanNews/Yomuri Shimbun, 16.11.2021; Satoko Nonaka et al 2017, [Efficient increase of  \$\gamma\$ -aminobutyric acid \(GABA\) content in tomato fruits by targeted mutagenesis](#), Scientific Reports 7:7057; [Genome-edited tomato goes on shelves](#), JapanNews/Yomuri Shimbun, 17.09.2021, [Launch of genome edited tomato fruit for purchase](#), Pioneer Ecoscience, 11.10.2021; [Fisch mit mehr Fleisch: Erstes genom-editiertes Tier in Japan zugelassen](#), Transgen.de, 11.10.2021; Entine, J., Felipe, M.S.S., Groenewald, JH. et al. [Regulatory approaches for genome edited agricultural plants in select countries and jurisdictions around the world](#). Transgenic Res. 30:51–584 (2021).

# Biokatalyse zur Herstellung preiswerter Covid-19 Medikamente

Neue, einfach in Pillenform einzunehmende Medikamente zur Behandlung von Covid-19 könnten einen entscheidenden Beitrag zur Verhinderung von schweren Erkrankungen oder von Todesfällen leisten. Gleich für zwei vielversprechende Präparate in Entwicklung, Molnupiravir™ von Merck Sharp & Dohme und Paxlovid™ von Pfizer, wurden im November 2021 ermutigende Studienresultate vorgelegt. Die an der Entwicklung beteiligten Unternehmen haben den Zugang für weniger wohlhabende Länder durch spezielle Lizenzvereinbarungen erleichtert, und ermöglichen so die Produktion vor Ort. Aufgrund der aufwändigen und teuren chemischen Herstellungsverfahren ist das allerdings nicht einfach.

Molnupiravir™ wurde ursprünglich für die Bekämpfung von Grippeviren entwickelt. Das Molekül ähnelt einem Baustein des viralen Erbguts. Es führt aufgrund seiner chemischen Struktur dazu, dass Viren bei ihrer Vermehrung Fehler im Erbmaterial ansammeln und so ihre Funktion verlieren.

Jetzt hat ein britisches Forschungsteam von der University of Manchester mit finanzieller Unterstützung durch die Bill & Melinda Gates Foundation ein einfaches, preiswertes Produktionsverfahren für Molnupiravir™ entwickelt, das auch für die lokale Produktion in ärmeren Ländern geeignet ist und Generikaherstellern weltweit zur Verfügung gestellt werden soll. Dabei spielt ein biotechnologisch optimiertes und produziertes Enzym eine Schlüsselrolle. Es erleichtert eine biochemische Reaktion, für die bisher aufwändige chemische Syntheseschritte erforderlich waren.

Das Unternehmen Merck Sharp & Dohme selbst hat kürzlich ein neues Herstellungsverfahren für Molnupiravir™ präsentiert, bei dem die ursprüngliche chemische Synthese über 10 Schritte durch den Einsatz von Enzymen auf drei Schritte verkürzt werden konnte, bei 7-fach

verbesserter Ausbeute (McIntosh 2021). Allerdings wird der Schlüsselschritt, der Einbau einer N-Hydroxygruppe, dabei immer noch chemisch durchgeführt, was Aufwand und Kosten steigert.

Den Forschern aus Manchester ist es gelungen, diese entscheidende chemische Umsetzung ebenfalls durch ein Enzym zu ermöglichen. Diese Funktion war allerdings bisher in der Natur nicht beobachtet worden. Durch wiederholte, schrittweise Veränderung des Enzyms Cytidin-Deaminase aus *E. coli*-Bakterien und gerichtete Evolution im Reagenzglas konnten sie seine Funktion in eine Cytidin-Aminotransferase verwandeln, wozu der Austausch von sieben Aminosäuren im aktiven Zentrum des Enzyms erforderlich war. Das neu entwickelte Enzym ermöglichte die Produktion des wichtigen Zwischenprodukts N-hydroxy-Cytidin aus dem preiswerten und leicht verfügbaren Grundstoff Cytidin, mit hoher Effizienz bei milden Reaktionsbedingungen. Durch einen weiteren Schritt mit einem käuflichen Lipase-Enzym entsteht Molnupiravir™ in einem integrierten biokatalytischen Verfahren.

Die Biokatalyse, die Unterstützung chemischer Reaktionen durch Biomoleküle und Enzyme, findet zunehmend Anwendung in chemischen Produktionsprozessen. Oft können Prozesse dadurch einfacher, preiswerter und nachhaltiger gestaltet werden.

**Quellen:** Ashleigh Burke et al. 2021, [Engineering a Cytidine Aminotransferase for Biocatalytic Production of the Antiviral Molnupiravir](#), ChemRxiv (online 21.10.2021, [doi:10.33774/chemrxiv-2021-vfkgb-v3](#)); [Gates Foundation funding for University to develop low cost manufacturing route to the promising COVID-19 therapy Molnupiravir](#), University of Manchester News, 03.11.2021; John A. McIntosh et al. 2021, [Engineered Ribosyl-1-Kinase Enables Concise Synthesis of Molnupiravir, an Antiviral for COVID-19](#), ACS Cent. Sci. (online 29.10.2021, [doi:10.1021/acscentsci.1c00608](#)); Elizabeth L. Bell et al. 2021, [Biocatalysis](#), Nature Reviews Methods Primers 1:46; [Access to COVID-19 treatments and the Medicines Patent Pool](#), WIPO Re:Search, 17.11.2021; [Bill & Melinda Gates Foundation Commits up to \\$120 Million to Accelerate Access to COVID-19 Drug for Lower-Income Countries](#), Gates Foundation, 19.10.2021.



## RECYCLING

# Biotechnologie ermöglicht Extraktion Seltener Erdmetalle aus Abfallstoffen

Terbium, Dysprosium, Europium, Neodym, Yttrium: diese merkwürdigen Namen dürften in der breiten Öffentlichkeit kaum bekannt sein, obwohl sie eine entscheidende Rolle in vielen Alltagsprodukten spielen. Für die künftige Energiewende sind sie unverzichtbar. Die chemischen Elemente gehören zu der Gruppe der insgesamt 17 «Metalle der Seltenen Erden». Diese werden für die Herstellung vieler elektronischer Produkte benötigt, für LCD-Bildschirme von Computern und Smartphones, für Batterien mit hoher Speicherdichte und in Brennstoffzellen. Auch starke Dauermagnete, zum Beispiel für die Generatoren in Windturbinen und in den Antriebsmotoren von Elektroautos, benötigen Seltene Erdmetalle.

Der Name ist etwas irreführend: wirklich selten sind die Metalle nicht, manche von ihnen kommen in der Erde häufiger vor als Blei oder Kupfer. Es gibt weltweit allerdings nur wenige Lagerstätten mit einem so hohen Gehalt Seltener Erdmetalle, dass sich der Abbau lohnt. Der Grossteil davon befindet sich in China, das wegen Eigenbedarf immer restriktiver mit Exporten ist. Eine weitere Schwierigkeit bei der Produktion ist, dass die Seltenen Erdmetalle oft als Gemische vorkommen. Da sie sich in ihren Eigenschaften nur wenig unterscheiden, ist eine Trennung aufwändig und belastet die Umwelt. Daher besteht grosses Interesse an alternativen, nachhaltigeren Quellen für Seltene Erdmetalle.

Ein US-amerikanisches Forscherteam berichtet nun über einen neuartigen biochemischen Ansatz. Dieser ermöglicht es, Seltene Erdmetalle aus Abfallstoffen wie Elektronikschrott oder Verbrennungs-

rückständen von Kohlekraftwerken zu extrahieren. Dabei wird ein spezielles Eiweiss, Lanmodulin (LanM), verwendet, das ganz selektiv Seltene Erdmetalle binden kann. LanM stammt ursprünglich aus *Methylobacterium extorquens*-Bakterien. Die LanM Erbinformation wurde mit gentechnischen Methoden in *E. coli* Bakterien übertragen, wo das Protein in grösseren Mengen produziert wurde. LanM wurde danach chemisch an kleine Kügelchen aus dem Trägermaterial Agarose gekoppelt.

Wenn wässrige Lösungen mit einem geringen Gehalt Seltener Erdmetalle über diese Kügelchen flossen, blieben die Metalle an dem LanM-Eiweiss hängen, während Verunreinigungen abflossen. Mit verdünnter Salzsäure oder anderen Chemikalien konnten die Metalle dann stark angereichert (über 2000-fach) herausgewaschen werden. Durch geeignete Spülbedingungen gelang es auch, einzelne Elemente bevorzugt auszuwaschen, um so eine Reinigung zu ermöglichen. Die Kügelchen mit dem angehängten LanM-Protein konnten mehrfach wiederverwendet werden. Der neu entwickelte biobasierte Prozess ermöglicht es daher, Seltene Erdmetalle aus stark verdünnten Lösungen und Gemischen zu extrahieren, um sie zu recyceln oder neue Quellen zu erschliessen. Damit kann ein Beitrag für eine verbesserte Nachhaltigkeit und für die Energiewende geleistet werden.

**Quellen:** [Ziye Dong et al. 2021, Bridging Hydrometallurgy and Biochemistry: A Protein-Based Process for Recovery and Separation of Rare Earth Elements](#), ACS Cent. Sci. 7:1798–1808; [Protein process could revolutionize rare earths extraction](#), Asia Times, 28.10.2021, [Protein filtert seltene Erden aus Elektronikschrott](#), Spektrum.de, 26.10.2021.

# Entwicklung von allergenreduziertem Senf mit CRISPR/Cas9

Lebensmittel-Allergien können bei Betroffenen erhebliche gesundheitliche Beeinträchtigungen auslösen, bis hin zu einem lebensbedrohlichen Schock. Oft werden sie durch pflanzliche Inhaltsstoffe ausgelöst. Bekannt sind Allergien gegen Erdnüsse und glutenhaltiges Getreide. Aber auch Senfsamen enthalten Allergene. Diese sind besonders tückisch, da sie sehr stabil sind und weder beim Kochen noch im Magen abgebaut werden. Senf-Allergien sind vergleichsweise selten, aber Senf ist dennoch auf der Liste der 14 häufigsten Allergene vertreten. Betroffenen bleibt wenig anderes übrig, als Lebensmittel mit Senf absolut zu vermeiden – nicht immer einfach, da Senfkörner verbreitet als Gewürz eingesetzt werden.

Forschende versuchen daher, Senfpflanzen zu entwickeln, die weniger oder keine Senf-Allergene mehr produzieren. Hierfür bieten sich die neuen Werkzeuge der Genomeditierung, wie das CRISPR/Cas9-Verfahren, besonders an. Sie ermöglichen es, gezielt bestimmte Pflanzengene – und damit auch unerwünschte Eigenschaften – auszuschalten. Dabei gilt die Genomeditierung als das Verfahren mit dem grössten Potential für die Verbesserung von Nutzpflanzen. Ein Forscherteam unter Leitung von Traud Winkelmann und Jens Boch von der Universität Hannover beschreibt jetzt die Produktion von Senf-Pflanzen, in denen ein Haupt-Allergen, das Eiweiss «Bra j I», reduziert oder ganz ausgeschaltet wurde.

Senfpflanzen haben je zwei Kopien sehr ähnlicher, aber unterschiedlicher Bra j I-Gene. Durch geschickte Auswahl der sgRNA-Sequenz, mit der die Schnittstelle der Cas9-Genschere programmiert wird, gelang es, Pflanzen zu erhalten, welche verschiedene Veränderungen in beiden Zielgenen zugleich trugen. Dabei wurden die indische Senfsorte CR2664 und die deutsche Sorte Terratop verwendet. Tatsächlich gelang es dabei, Pflanzen zu identifizieren, in welchen selbst mit einem sehr empfindlichen Antikörper-Nachweisverfahren (Immuno-blot) kein «Bra j I»-Antigen mehr nachweisbar war. Diese potenziell für Allergiker sichereren Pflanzen sollen jetzt weiter charakterisiert werden.

Die Forschungsarbeiten wurden im Rahmen des [LACoP \(«Low Allergen Containing Plants»\)](#) Verbundprojekts durch das deutsche Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert. Dabei arbeiten sieben Projektpartner an der Entwicklung von Erdnüssen oder Senf mit reduziertem Allergengehalt zusammen. Auch der Deutsche Allergie- und Asthmabund e.V. DAAB ist daran beteiligt.

**Quellen:** Juvenal Assou et al. 2021, [Removing the major allergen Bra j I from brown mustard \(\*Brassica juncea\*\) by CRISPR/Cas9](#), Plant Journal (online 16.11.2021, [doi:10.1111/tpj.15584](#)); [LACoP \(«Low Allergen Containing Plants»\)](#) Projekt-Website; [LACoP-Informationen](#), Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V.; Caixia Gao 2021, [Genome engineering for crop improvement and future agriculture](#), Cell 184:1621-1635.

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](mailto:jan.lucht@scienceindustries.ch))

scienceindustries  
Wirtschaftsverband Chemie Pharma Life  
Sciences

[info@scienceindustries.ch](mailto:info@scienceindustries.ch)  
[scienceindustries.ch](http://scienceindustries.ch)

Folgen Sie uns



Nordstrasse 15 - Postfach  
CH-8021 Zürich

Tel. + 41 44 368 17 11