



POINT NEWSLETTER NR. 242 – AUGUST 2022

Aktuelle Biotechnologie

INHALT

Ernährungssicherheit

40%-Ertragssprung bei Reis durch Aktivierung eines Regulator-Gens 2

Probiotika

Genomeditierung in Bifidobakterien für verbesserte Gesundheits-Eigenschaften 3

Protein-Design

Proteinstrukturen und völlig neue Moleküle durch «Künstliche Intelligenz» 4

Innovative Züchtung

Acker-Hellerkraut als neue Nutzpflanze für eine nachhaltigere Landwirtschaft 5



© flickr.com / IRRI Rice Photo Collection

ERNÄHRUNGSSICHERHEIT

40 %–Ertragsprung bei Reis durch Aktivierung eines Regulator-Gens

Eine wachsende Weltbevölkerung, veränderte Ernährungsgewohnheiten und ein steigender Bedarf nach nachwachsenden Agrarrohstoffen treiben die globale Nachfrage nach pflanzlichen Produkten. Die FAO schätzt, dass sich die Agrarproduktion von 2013 bis 2050 verdoppeln muss, um den Bedarf zu decken und die weltweite Ernährungssicherheit zu gewährleisten. Der rasch steigenden Nachfrage stehen jedoch immer geringere Ertragssteigerungen durch züchterische Verbesserungen entgegen – bei Getreide sind diese inzwischen unter 1 % pro Jahr gefallen.

Daher sind neue Ansätze gefragt, um Pflanzen-Erträge deutlich zu steigern. Um eine nachhaltige Intensivierung zu ermöglichen, sollte dabei zugleich der Ressourcenbedarf des Ackerbaus, zum Beispiel für Dünger, reduziert werden. Ein grosses chinesisches Forschungsteam stellt jetzt eine Strategie zur Entwicklung von Reissorten mit höheren Erträgen und besserer Stickstoffverwertung vor. In umfangreichen Feldversuchen konnten Mehrerträge von 40 % beobachtet werden.

Um komplexe Eigenschaften wie Ertrag und Düngerverwertung zu verbessern, war klar, dass viele Prozesse innerhalb der Pflanzen zugleich angepasst werden mussten. Die Forschenden wählten dazu einen genetischen Ansatz mit Hilfe eines Regulator-Gens, welches die Ablesung von zahlreichen Pflanzengenen steuert und so viele Eigenschaften zugleich verändern kann. Aus einer Sammlung von über hundert Kandidatengenen aus Reispflanzen wählten sie ein Regulatorgen (*OsDREB1C*) aus, das sowohl

von Licht als auch durch das Stickstoffangebot gesteuert wird.

Durch verstärkte Ablesung von *OsDREB1C* durch Einbau des starken CaMV 35S Promoters in transgenen Reispflanzen wurde ein genetisches Netzwerk von zahlreichen Pflanzengenen aktiviert. Das führte zu Pflanzen mit einer verbesserten Photosynthese, mehr und grösseren Körnern, einem geringeren Strohanteil, einer um etwa zwei Wochen beschleunigten Blüte sowie einer verbesserten Aufnahme von Stickstoff aus dem Boden. Feldversuche in drei klimatisch sehr unterschiedlichen Regionen von China, über vier Jahre hinweg, zeigten Ertragssteigerungen von 40 % und mehr.

Deutliche Mehrerträge durch eine verstärkte Ablesung des *OsDREB1C* Regulatorgens konnten dabei sowohl in der klassischen «Nipponbare»-Reissorte als auch in der in China verbreitet angebauten Elite-sorte «Xiushui 134» beobachtet werden. Aber auch in Weizen konnte das Reisgen Mehrerträge von um die 20 % auslösen. In der mit Raps verwandten Modellpflanze *Arabidopsis* wuchs die Biomasse um 20 %. Die Forschenden gehen davon aus, dass die Überproduktion von *OsDREB1C* eine universelle Strategie zur Ertragssteigerung sein könnte. In Reis sollte das auch durch Genomeditierung des *OsDREB1C*-Promotors möglich sein, ohne Einbau von genetischen Informationen aus anderen Organismen.

Quellen: Shaobo Wei et al. 2022, [A transcriptional regulator that boosts grain yields and shortens the growth duration of rice](#), Science 377: eabi8455; [Supercharged biotech rice yields 40% more grain](#), Science News, 22.07.2002.

Genomeditierung in Bifidobakterien für verbesserte Gesundheits-Eigenschaften

Die Darmflora spielt eine wichtige Rolle für unsere Gesundheit und für das Immunsystem. Zahllose Mikroorganismen sind an der Verwertung unserer Nahrung beteiligt. Darüber hinaus schützen sie uns vor Infektionen, und produzieren gesundheitsfördernde Substanzen. Die häufigsten Bakterien der normalen Darmflora gehören zu den Gruppen *Lactobacillus* (Milchsäurebakterien) und *Bifidobacterium*.

Bereits Anfang des letzten Jahrhunderts beschrieb der 1908 mit dem Nobelpreis geehrte russische Forscher Ilja Metschnikoff gesundheitsfördernde Eigenschaften bestimmter Mikroorganismen in der Nahrung, zum Beispiel von Milchsäurebakterien in Joghurt. Er wurde damit zum Pionier der probiotischen Ernährung. Probiotika, also Zubereitungen oder Präparate, die lebendige Mikroorganismen enthalten und damit die Funktion der natürlichen Darmflora fördern, unterstützen die gesunde Ernährung. Dabei spielen *Lactobacillus*- und *Bifidobacterium*-Arten in kommerziellen Produkten die wichtigste Rolle.

Sowohl für ein genaueres Verständnis ihrer Funktion für den menschlichen Organismus als auch für die Entwicklung von Stämmen mit verbesserten Eigenschaften sind genetische Werkzeuge erforderlich. Während genetische Veränderungen in vielen Bakterienarten schon lange Routine sind und auch *Lactobacillus*-Arten hierfür relativ einfach zugänglich sind, stellen sich *Bifidobakterien* als wesentlich widerspenstiger heraus. Sie sind schwieriger zu kultivieren, und haben verschiedene Abwehrmechanismen gegen von aussen eindringende genetische Information. Damit schützen sie sich selbst gegen Infektionen durch Viren. Das erschwert aber auch gewünschte genetische Veränderungen. So ist die in vielen anderen Organismen sehr erfolgreiche Genomeditierung mit CRISPR/Cas9 nicht möglich, um gezielte genetische Anpassungen durchzuführen.

Ein US-Forscherteam um Rodolphe Barrangoua von der North Carolina State University, mit Doktorandin Meichen Pan als Erstautorin, beschreibt jetzt die Entwicklung einer Werkzeugkiste zur Genomeditierung von *Bifidobacterium*. Sie verwendeten dafür ein bereits in den Bakterien vorhandenes, endogenes CRISPR-Cas-System, und passten einen externen CRISPR Cytosin-Baseneditor an, um Punktmutationen zu erzeugen. So können gezielt gewünschte Eigenschaften der Mikroorganismen weiter verbessert, aber auch unerwünschte Eigenschaften entfernt werden. So konnten die Forschenden mit Hilfe der neuen Werkzeuge bestimmte Kohlenhydrat-Stoffwechselgene entfernen, und damit die Zuckerverwertung der Bakterien beeinflussen. Es gelang ihnen auch, ein in manchen *Bifidobacterium*-Stämmen natürlicherweise vorkommendes Resistenzgen gegen das Antibiotikum Tetracyclin zu inaktivieren, und dadurch die Möglichkeit einer unerwünschten Übertragung der Antibiotikaresistenz einzuschränken.

Die Genomeditierung bietet grosse Chancen, die Eigenschaften von probiotischen Mikroorganismen weiter zu verbessern. Im Gegensatz zu andern Weltregionen werden genomeditierte Mikroorganismen in der EU und in der Schweiz allerdings aktuell restriktiv als «gentechnisch veränderte Organismen» eingestuft, auch wenn die genetischen Veränderungen ebenso in der Natur entstehen könnten. Das schränkt die praktische Einsatzmöglichkeiten stark ein. Der europäische Biotechnologie-Dachverband EuropaBio ruft daher dazu auf, die EU-Gesetzgebung für genetisch veränderte Mikroorganismen anzupassen – analog zu den bereits laufenden Arbeiten für Pflanzen.

Quellen: Meichen Pan et al. 2022, [Genomic and epigenetic landscapes drive CRISPR-based genome editing in *Bifidobacterium*](#), PNAS 119(30):e2205068119; [Microbiome Engineering: Individualized CRISPR Approaches to Advance Next-Gen Probiotics](#), Genetic Engineering & Biotechnology News, 19.07.2022; [Considering microorganisms and New Genomic Techniques: on the need for a new GMO legislation in the European Union](#), EuropaBio, 24.06.2022.



PROTEIN-DESIGN

Proteinstrukturen und völlig neue Moleküle durch «Künstliche Intelligenz»

Proteine spielen eine zentrale Rolle für alle Lebensprozesse, und ihre räumliche Struktur ist entscheidend für ihre Funktion. Grosse Fortschritte im Bereich der Künstlichen Intelligenz ermöglichen es seit kurzem, die Struktur und Faltung von Proteinen vorherzusagen, wenn die Abfolge der Aminosäure-Bausteine in der Molekülkette bekannt ist. Neu ist es jetzt sogar möglich, mit Hilfe von Künstlicher Intelligenz und «Deep Learning» völlig neuartige, in der Natur noch nie gefundene Proteine mit gewünschten Eigenschaften zu erzeugen. So können verbesserte industrielle Enzyme, innovative medizinische Wirkstoffe und neue Impfstoffe entwickelt werden.

Proteine bestehen aus Ketten von Aminosäuren. 20 dieser chemischen Bausteine mit unterschiedlichen Eigenschaften können miteinander kombiniert werden. Die Reihenfolge der Aminosäuren in einem Protein kann relativ einfach ermittelt werden, zum Beispiel durch Sequenzbestimmung des zugeordneten Gens. Wesentlich schwieriger war lange Zeit, die dreidimensionale Struktur eines Proteins zu bestimmen. Die dazu verwendete Kristallstrukturanalyse und NMR-Spektroskopie sind technisch aufwändig, langsam und teuer. Dabei ist die Kenntnis der räumlichen Struktur eines Proteins wesentlich für das Verständnis seiner Funktion. Proteine können sich zu sehr unterschiedlichen Strukturen falten.

Ein grosser Durchbruch und Lösung einer der grössten Herausforderungen der Biologie der letzten 5 Jahrzehnte war im Jahr 2020 die Vorstellung des Programms AlphaFold. Es kann durch Maschinelernen mit Training an ca. 170'000 bekannten

Proteinstrukturen aus öffentlichen Datenbanken mit grosser Wahrscheinlichkeit die räumliche Faltung eines Proteins nur anhand der Aminosäure-Sequenz vorhersagen. Es wurde durch DeepMind, einem Unternehmen der Google-Gruppe, entwickelt. Im Juli 2022 veröffentlichte DeepMind eine Datenbank mit den vorhergesagten Strukturen von etwa 200 Millionen Proteinen, fast dem gesamten Protein-Universum.

Ein US-Forschungsteam von der Universität Washington ist nun einen entscheidenden Schritt weiter gegangen. Sie trainierten das neurale Netzwerk RoseTTAFold, aufgrund einer gewünschten Funktion völlig neuartige Proteine zu erfinden. Mit Karla M. Castro und Bruno Correia von der EPFL waren auch zwei Forschende aus der Schweiz an den Arbeiten beteiligt. Durch «eingeschränkte Halluzination» des Rechners konnten so ein Impfstoffkandidat gegen das RSV-Atmungsvirus, ein Metallbindeprotein, ein neuartiges Carbonanhydrase-Enzym und ein Bindeprotein für ein Krebs-Kontroll-Protein entwickelt werden. Tatsächlich wiesen die vom Computer erdachten Proteine bei der Prüfung im Labor die gewünschten Eigenschaften auf. Sie können als Grundlage für schrittweise Verbesserungen dienen, um so neuartige Proteine für praktische Anwendungen zu entwickeln.

Quellen: [AlphaFold: a solution to a 50-year-old grand challenge in biology](#), DeepMind.com, Ewen Callaway 2022, [‘The entire protein universe’: AI predicts shape of nearly every known protein](#), Nature 608:15-16; Jue Wang et al. 2022, [Scaffolding protein functional sites using deep learning](#), Science 377:387-394; [Dreaming up new proteins, AI churns out possible medicines and vaccines](#), Science News, 22.07.2022; [Training A.I. to generate medicines and vaccines](#), Institute for Protein Design / University of Washington media release, 21.07.2022.

Acker-Hellerkraut als neue Nutzpflanze für eine nachhaltigere Landwirtschaft

Kann man auf bestehenden landwirtschaftlichen Flächen mehr produzieren und dabei zugleich der Umwelt und dem Klima nützen? Pflanzenwissenschaftler aus den USA sind auf einem guten Weg dazu, das als Beikraut weit verbreitete Acker-Hellerkraut (*Thlaspi arvense*) zu einer neuen Nutzpflanze für die Produktion von Bio-Treibstoffen und Tierfutter zu entwickeln. Dabei kommen moderne Züchtungsverfahren und auch die Genomeditierung zum Einsatz, um die Pflanzeigenschaften sowohl für den Anbau als auch für die Verarbeitung und die Verwendung der Produkte zu optimieren.

Die Nachfrage nach klimafreundlichen, biobasierten Treibstoffen wächst ständig. Allerdings ist die Verwendung von Nahrungspflanzen als Rohstoff problematisch. Auf der Suche nach Alternativen begannen Forschende schon vor über zehn Jahren, das Potential von Acker-Hellerkraut auszuloten. Dessen Samen sind reich an Öl, die Pressrückstände sind ein wertvolles Futtermittel. In den USA lässt es sich als Winter-Zwischenfrucht in die Fruchtfolge zwischen Soja und Mais integrieren. So kann auf bestehenden Flächen eine zusätzliche Ernte pro Jahr eingefahren werden. Ausserdem sind die Böden im Winter durch die Pflanzen geschützt, was die Bodenqualität steigert und Abschwemmung reduziert. Allerdings waren verschiedene Anpassungen erforderlich, um Acker-Hellerkraut rentabel als Nutzpflanze einsetzen zu können.

Durch geeignete Sortenauswahl und klassische Züchtungsverfahren konnten die Erträge verbessert und die Reife beschleunigt werden. Genomeditierung mit CRISPR/Cas9 kam zum Einsatz, um die bei der Ölverarbeitung störende und in Futtermitteln gesundheitlich problematische Erucasäure zu entfernen. Auch der Fasergehalt der Samen wurde auf diese Weise reduziert, um den Presskuchen als Futtermittel besser verwertbar zu machen.

Unter dem Namen CoverCress™ werden die Pflanzen bereits auf über 4'000 Hektaren in den USA angebaut. Die Unternehmen Chevron, Bunge und Bayer sind an dem Projekt beteiligt, Bayer erwarb kürzlich einen Mehrheitsanteil. Ein breiter Einsatz als Zwischenfrucht im US Maisgürtel könnte ohne Einbussen bei anderen Kulturen zusätzlich jährlich 5 Mrd. Liter Öl und 7 Mio. Tonnen Futter liefern und so einen grossen Nachhaltigkeitsbeitrag leisten.

Quellen: Winthrop B. Phippen et al 2022, [From Farm to Flight: CoverCress as a Low Carbon Intensity Cash Cover Crop for Sustainable Aviation Fuel Production](#). Front. Energy Res. 10:793776; Gary Hartnell et al. 2022, [Composition of a low erucic acid, low fiber field pennycress \(*Thlaspi arvense* L\) grain referred to as CoverCress™ developed through breeding and gene editing](#), bioRxiv preprint, 05.06.2022; [IPREFER - Integrated Pennycress Research Enabling Farm & Energy Resilience Project Website](#); [www.covercress.com](#) Company Website; [Bayer erwirbt Mehrheitsanteil an CoverCress Inc., dem Produzenten einer nachhaltigen kohlenstoffärmeren Ölsaart](#), Bayer Medienmitteilung, 01.08.2022.

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 Abonnement einfach [hier klicken](#) oder ein E-mail an die Redaktion senden. 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