



POINT NEWSLETTER NR. 228 – JUNI 2021

Aktuelle Biotechnologie

INHALT

Kreislaufwirtschaft

Bakterien wandeln Plastikmüll zu Vanille-Aroma um 2

Pflanzenzüchtung

Gen-Kassette ermöglicht Weizen mit mehrfacher Pilzresistenz 3

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Vielversprechender Gentherapie-Ansatz zur LDL Cholesterinreduktion 4

Konsumenten-Nutzen

CRISPR/Cas9 zur Verbesserung der Kornqualität bei Weizen 5

Nachhaltigkeit

Dürretoleranter Weizen als Premium-Produkt in Südamerika 6

Bakterien wandeln Plastikmüll zu Vanille-Aroma um

Jedes Jahr werden weltweit über 350 Millionen Tonnen Plastik produziert, zum Grossteil aus fossilen Rohstoffen wie Erdöl oder Erdgas. Nur ein Teil des Kunststoffs wird nach Verwendung weiterverwertet. Immer grössere Mengen gelangen in die Umwelt und können Ökosysteme beeinträchtigen. Sowohl um diese Belastungen zu reduzieren als auch um fossile Rohstoffe einzusparen und damit das Klima zu schonen sind dringend Lösungen für ein effizienteres Recycling oder für eine Weiterverwertung von Kunststoffen gefragt.

Polyethylenterephthalat, allgemein als PET bekannt, ist eine grosse Erfolgsgeschichte. Sowohl als Textilfaser (Polyester) als auch als Verpackungsmaterial wird es seit vielen Jahren geschätzt. Es ermöglicht die Produktion stabiler, leichter und transparenter Lebensmittelverpackungen und Getränkeflaschen. Die Jahresproduktion von PET-Flaschen wird auf über 500 Milliarden Stück geschätzt. PET lässt sich hervorragend rezyklieren und z. B. zu neuen Flaschen verarbeiten. In der Schweiz werden um die 80% aller PET Flaschen wiederverwertet. Die Recyclingquote liegt allerdings in vielen Ländern deutlich tiefer, viele PET Produkte landen im Hausmüll. Auch für PET-Reststoffe sind daher effiziente Verfahren für eine nachhaltige Nutzung wichtig.

Hier setzen neue Forschungsarbeiten von Joanna C. Sadler und Stephen Wallace von der University of Edinburgh in Schottland an. Sie wollten ein Verfahren entwickeln, mit dem aus PET Abfällen höherwertige Substanzen produziert werden können, um durch ein «Upcycling» die ökologisch sinnvolle Kunststoffverwertung auch wirtschaftlich interessant zu machen. Sie wählten als Zielprodukt Vanillin, das gewisse strukturelle Ähnlichkeiten zu den chemischen Bausteinen aufweist, aus den PET besteht. Vanillin ist der Haupt-Geschmacksträger von Vanilleschoten, aber echtes Vanille-Aroma ist sehr teuer und nur beschränkt verfügbar. Daher besteht eine

grosse und rasch wachsende Nachfrage nach alternativ hergestelltem Vanillin, zum Beispiel durch Umsetzung anderer biologischer Rohstoffe oder durch chemische Synthese. Vanillin wird nicht nur für die Lebensmittelherstellung verwendet, sondern auch in der Kosmetikindustrie, für Reinigungsmittel und als chemischer Grundstoff.

PET lässt sich durch ein biotechnologisches Verfahren mit Hilfe von Enzymen in seine chemischen Grundbausteine (Monomere) zerlegen. Diese können wieder zu PET verkettet werden. Aktuell wird an diesem Recyclingprozess intensiv gearbeitet. Sadler und Wallace wollten jedoch einen Schritt weiter gehen. Um aus den PET-Grundbausteinen Vanillin zu produzieren, statteten sie die in der Natur weit verbreiteten *Escherichia coli* Bakterien mit sechs zusätzlichen Genen aus verschiedenen Organismen aus, um so einen ganz neuen Stoffwechselweg einzuführen. Tatsächlich konnten die Bakterien Vanillin herstellen, wenn sie mit PET-Monomeren gefüttert wurden. Eine Optimierung der Kulturbedingungen führte zu einer über 100-fachen Verbesserung der Ausbeute. Schliesslich zeigten die Forscher anhand einer PET-Flasche aus dem Müll, wie diese erst enzymatisch zerlegt und dann mit Hilfe der Bakterien zu Vanillin umgewandelt werden konnte.

«Dies ist das erste Beispiel der Nutzung eines biologischen Systems, um Plastik in eine wertvolle Industriechemikalie aufzuwerten. Das hat sehr spannende Auswirkungen für die Kreislaufwirtschaft», betonte Erstautorin Joanna Sadler.

Quellen: Joanna C. Sadler & Stephen Wallace 2021, [Microbial synthesis of vanillin from waste poly\(ethylene terephthalate\)](#), Green Chemistry (advance publication online 10.06.2021, [doi:10.1039/D1GC00931A](#)); [Bacteria serves tasty solution to plastic crisis](#), University of Edinburgh News, 10.06.201; [Bakterien verwandeln Plastik in Vanille-Aroma](#), 20 Minuten, 15.06.2021; V. Tourner et al. 2020, [An engineered PET depolymerase to break down and recycle plastic bottles](#), Nature 580:216–219 (2020); [Global Consumer Brands Unveil World's First Enzymatically Recycled Bottles](#), BusinessWire.com, 24.06.2021



PFLANZENZÜCHTUNG

Gen-Kassette ermöglicht Weizen mit mehrfacher Pilzresistenz

Weltweit gehört der durch den Pilz *Puccinia graminis* verursachte Schwarzrost zu den gefährlichsten Getreidekrankheiten, und kann grosse Ernteverluste verursachen. Die Züchtung resistenter Sorten stellt sich als schwierig heraus, da sich der Pilz rasch anpassen und so Pflanzenresistenzen durchbrechen kann. Die Dauerhaftigkeit und das Spektrum der Pilzresistenz werden durch die Einführung von mehr als einem Schwarzrost-Resistenzgen verbessert. Allerdings ist es mit klassischer Kreuzungs-Züchtung sehr schwierig und zeitaufwändig, mehrere Resistenzen in einer Sorte zu vereinen.

Forschende von vier Kontinenten haben jetzt die Resultate einer umfangreichen Zusammenarbeit präsentiert, mit der sie die Weizen-Züchtung einen grossen Schritt voranbringen möchten. Sie haben fünf unterschiedliche Resistenzgene aus Weizen isoliert, die gegen verschiedene Varianten des Schadpilzes wirken, und sie mit molekularbiologischen Methoden zu einer Gen-Kassette zusammengefasst. Diese wurde anschliessend an einer Stelle des Erbguts der anfälligen Sommerweizensorte «Felder» integriert. Die so erhaltenen Pflanzen stellten sich als resistent gegen eine breite Auswahl hochansteckender und aggressiver Schwarzrost-Varianten heraus.

Es war nicht ausgeschlossen, dass sich die gleichzeitige Aktivität mehrerer Resistenzgene nachteilig auf die Pflanzen auswirkt. Die Forscher untersuchten daher wichtige Pflanzeigenschaften, wie Grösse, Blattfläche, Entwicklungsgeschwindigkeit, Korngrösse und Ertrag. Sie

beobachteten jedoch keine auffälligen Unterschiede zu unveränderten «Felder»-Pflanzen. Eine technische Herausforderung bei den Arbeiten war die Grösse der aus fünf einzelnen Resistenzgenen kombinierten Kassette. Diese betrug etwa 37'000 Basenpaare, also Buchstaben des genetischen Codes. Für die Zusammenstellung der Gene hatten die Forscher daher eigens eine neue, hocheffiziente Klonierungsmethode entwickelt.

Die gentechnische Übertragung von fünf Resistenzeigenschaften zugleich ist deutlich schneller als die klassische Kreuzungszüchtung. Da die neu eingeführte genetische Information an einer einzigen Position des Erbguts integriert wird, bleibt sie bei nachfolgenden Kreuzungen als Einheit erhalten und fällt nicht auseinander, wie das bei Genen an verschiedenen Positionen der Fall wäre. Das erleichtert eine Weiterübertragung der neuen Resistenzeigenschaften durch klassische Kreuzungen. Die Kombination mehrerer Resistenzgene in einer Pflanze macht es für den Krankheitserreger viel schwieriger, die Abwehrkräfte der Pflanzen zu durchbrechen. Ideal wäre es, für jeden Standort eine Kombination von lokal angepassten Pflanzensorten und regional zusammengestellten Resistenzgen-Kassetten zu entwickeln, die sich an den vorhandenen Schwarzrost-Varianten orientieren. Dadurch könnten Ernteverluste und der Fungizideinsatz reduziert werden.

Quellen: Ming Luo et al. 2021, [A five-transgene cassette confers broad-spectrum resistance to a fungal rust pathogen in wheat](#), Nature Biotechnology 39:561–566 (2021); Sonja Billerbeck 2021, [Moving towards chemical-free agriculture, 37 kb at a time](#), Synthetic Biology, 6(1):ysab009

Vielversprechender Gentherapie-Ansatz zur LDL Cholesterinreduktion

Herz-Kreislauferkrankungen stellen in den Industrienationen die häufigste Todesursache dar. Eine wichtige Rolle dabei spielt das LDL Cholesterin, ein Transportvehikel für das in der Leber gebildete Cholesterin. Eine zu hohe Konzentration von LDL Cholesterin im Blut, wie sie bei etwa jedem dritten Menschen in Mitteleuropa beobachtet wird, hat nachteilige Auswirkungen. Eine verstärkte Ablagerung von Cholesterin verdickt die Gefäßwände und macht sie unelastisch. Der Vorgang wird als Arterienverkalkung (Atherosklerose) bezeichnet. Durch die Gefäßverengung kommt es zu Durchblutungsstörungen, Blutgerinnseln, Schlaganfällen und Herzinfarkten. Besonders hohe LDL-Cholesterinwerte im Blut vervielfachen das Risiko für Herz-Kreislauferkrankungen.

Verschiedene Medikamente können den LDL-Cholesteringehalt im Blut günstig beeinflussen. Statine reduzieren die Cholesterinsynthese und auch das Risiko für Herzinfarkte. Allerdings halten sich viele Patienten nicht an die tägliche Einnahme. Es gibt andere medikamentöse Behandlungen mit längeren Zeitabständen zwischen den Einnahmen, aber auch hier ist eine lebenslange und damit teure Therapie erforderlich.

Zwei Gruppen von Forschenden, ein internationales Team mit starker Beteiligung von Universität und ETH Zürich unter Leitung von Prof. Gerald Schwank (Rothgangl 2021) und eine US-amerikanische Gruppe um Dr. Sekar Kathiresan (Musunuru 2021) präsentieren jetzt vielversprechende Resultate eines gentherapeutischen Ansatzes in Versuchen mit Javaneraffen. Dies eröffnet die Möglichkeit einer einmaligen, langjährig wirksamen Behandlung.

Das *PCSK9* Gen ist an der Regulierung des Blutfettgehaltes beteiligt, und bremst die Entfernung von LDL-Cholesterin. Eine gezielte Ausschaltung von *PCSK9* durch Genomeditierung kann daher den LDL-Cholesteringehalt senken. Die

Wissenschaftler wählten dafür den Ansatz der Basen-Editierung, bei der das Erbgut nicht geschnitten wird, sondern nur einzelne Buchstaben des genetischen Codes verändert werden. Sie verpackten mRNA mit der genetischen Information für den Basen-Editor zusammen mit der «Ziel-Adresse» (gRNA) in Lipid-Nanopartikel, die gezielt von der Leber aufgenommen werden. In diesem Organ ist das *PCSK9*-Gen hauptsächlich aktiv. Nach der Injektion in die Versuchstiere wurde das Zielgen tatsächlich in einem wesentlichen Teil der Leberzellen inaktiviert.

Beide Forschergruppen konnten zeigen, dass dies zu einer reduzierten Produktion des *PCSK9* Eiweisses, und dadurch zu einem deutlichen Rückgang des LDL-Cholesteringehaltes im Blut führte. In den Versuchen von Musunuru (2021) wurde acht Monate nach einer einmaligen Behandlung eine um 90 % verringerte *PCSK9*-Produktion, und ein um 60% reduzierter LDL-Cholesteringehalt im Blut gemessen. Das ist mindestens so gut wie die Resultate bisher verfügbarer Medikamente – mit dem grossen Vorteil, dass möglicherweise eine einmalige Behandlung für eine nachhaltige Verbesserung genügt. Die Zellen der Leber erneuern sich nur sehr langsam. Gentische Veränderungen an unerwarteten Positionen beobachteten die Forscher nur sehr selten.

Bevor dieser vielversprechende Gentherapie-Ansatz an Patienten erprobt werden kann, müssen allerdings noch umfangreiche Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien durchgeführt werden.

Quellen: Sebastiaan Johannes van Kampen & Eva van Rooij 2021, [CRISPR base editing lowers cholesterol in monkeys](#), Nature Biotechnology (advance online publication 24.06.2021, doi:10.1038/s41587-021-00975-8); Tanja Rothgangl et al. 2021, [In vivo adenine base editing of PCSK9 in macaques reduces LDL cholesterol levels](#), Nature Biotechnology (advance online publication, 19.05.2021, doi:10.1038/s41587-021-00933-4); Kiran Musunuru et al. 2021, [In vivo CRISPR base editing of PCSK9 durably lowers cholesterol in primates](#), Nature 593:429–434



KONSUMENTEN-NUTZEN

CRISPR/Cas9 zur Verbesserung der Kornqualität bei Weizen

Brotweizen ist sehr gut genetisch untersucht. Für viele wichtige Pflanzeigenschaften ist bekannt, durch welche Gene sie beeinflusst und gesteuert werden. Das führt aber nicht dazu, dass diese Eigenschaften durch herkömmliche Züchtungsverfahren einfach beeinflusst werden können. Oft fehlen geeignete Sorten als Ausgangsmaterial für die Züchtung, welche genau die gewünschten Eigenschaften aufweisen. Vor allem wenn bestimmte Kombinationen von Eigenschaften erzielt werden sollen, ist die herkömmliche Züchtung verbesserter Weizensorten sehr langwierig.

Hier bieten innovative Züchtungsverfahren wie die Genomeditierung eine grosse Chance. Sie ermöglichen es, verschiedene gewünschte Veränderungen einzuführen, ohne dabei die bewährten Eigenschaften der Ursprungsorte zu verlieren. Ein chinesisches Forscherteam zeigt jetzt, wie man mit Hilfe der Genschere CRISPR/Cas9 zentrale Eigenschaften der Kornqualität bei Weizen anpassen kann. Dabei wurde die Härte der Körner, die Stärkequalität und die Kornfarbe verändert.

Das *pinb* Gen von Weizen kontrolliert die Härte der Körner, und damit entscheidend die Verarbeitungseigenschaften. Durch eine gezielt durch einen Schnitt mit CRISPR/Cas9 im *pinb* Gen eingeführte Mutation konnten die Forscher in einem Schritt eine Weichweizensorte in eine Hartweizensorte verwandeln.

Das *waxy* Gen beeinflusst die Stärkezusammensetzung der Weizenkörner, und

ist daher für die Mehqualität wichtig. Durch gerichtete Mutationen in *waxy* wurde der Gehalt an Amylose in den Körnern deutlich reduziert, bei unverändertem Gesamtstärkegehalt. Das führte zu einer klebrigeren Stärkequalität.

Das *ppo* Gen, verantwortlich für die Produktion des Enzyms Polyphenoloxydase, kann zu einer unerwünschten dunklen Verfärbung von Produkten aus Weizenmehl führen. Gerichtete Mutagenese mit CRISPR/Cas9 reduzierte die Aktivität des Enzyms um 86 %. Auch das für die Produktion eines gelblichen Farbstoff verantwortliche *psy* Gen, welches das an der Karotinoid-Biosynthese beteiligte Enzym Phytoensynthase kodiert, konnten die Forscher treffen und damit seine Funktion einschränken.

Zusammengenommen ermöglichte die Genomeditierung mit CRISPR/Cas9 gerichtete Veränderungen in vier Weizengenen mit wichtigen Funktionen für die Beschaffenheit der Weizenkörner. So kann der Werkzeugkasten für die Pflanzenzüchtung deutlich erweitert werden. Die Forscher sehen vor, die so erzeugten Pflanzen-Varianten als Elternlinien für klassische Kreuzungen in Züchtungsprogrammen einzusetzen, um die Kornqualität von Elite-Weizensorten zu steigern und ihre Eigenschaften masszuschneiden.

Quelle: Shujuan Zhang et al. 2021, [CRISPR/Cas9-mediated genome editing for wheat grain quality improvement](#), Plant Biotechnology Journal (advance online publication, 18.06.2021, [doi: 10.1111/pbi.13647](#)).

Dürretoleranter Weizen als Premium-Produkt in Südamerika

Konsumentinnen und Konsumenten achten vermehrt darauf, wie die Produkte ihres täglichen Bedarfs hergestellt werden. Dabei spielt es nicht nur eine wichtige Rolle, von wo die Produkte stammen und wer sie produziert hat. Auch eine umweltverträgliche Produktion wird zunehmend gefordert. Immer mehr Anbieter kommen diesem Nachhaltigkeits-Trend entgegen, indem Sie bewusst Produkte anbieten, die den Konsumenten-Anliegen entsprechen.

Die südamerikanische High-End Kaffeehaus- und Lebensmittelkette Havanna, mit über 300 Geschäften in zahlreichen Ländern, und das argentinische Agrar-Biotech-Unternehmen Bioceres Crop Solutions haben jetzt zusammengespant. Sie wollen in Zukunft zunächst den anspruchsvollen Havanna-Kunden in Brasilien und Argentinien Backwaren mit einem verbesserten Umweltprofil anbieten. Dazu gehören ein reduzierter CO₂-Fussabdruck und andere klimafreundliche Eigenschaften, welche unberührte Ökosysteme entlasten.

Im Zentrum dabei steht der von Bioceres entwickelte trockenolerante HB4-Weizen. Die transgene Sorte mit einem zusätzlichen Gen aus der Sonnenblume liefert bei Dürrestress bis zu 20% höhere Erträge. Bessere und stabilere Ernten verbrauchen bei dem Anbau weniger Ressourcen, und belasten daher die Umwelt weniger als

herkömmliche Pflanzen. HB4-Weizen hat bei Trockenheit auch eine um 7 % gesteigerte CO₂-Bindung. Im Oktober 2020 wurde die Weizensorte in Argentinien für Anbau und als Lebensmittel zugelassen ([Point Nr. 220, Oktober 2020](#)).

Konsumenten sollen künftig mittels Blockchain-Technologie den Warenfluss der Produkte vom Feld bis auf den Teller verfolgen können, und so auch Details zu den Anbaubedingungen und zu den Klimaauswirkungen erfahren. Das kommt dem gestiegenen Informationsbedürfnis entgegen. Die Zusammenarbeit zwischen Havanna und Bioceres umfasst auch Ansätze der regenerativen Landwirtschaft, die durch digitale Werkzeuge unterstützt werden. Damit soll die Klimaneutralität der Landwirtschaft weiter vorangetrieben werden.

Während noch nicht klar ist, ab wann der dürretolerante HB4-Weizen angebaut wird, spielen HB4-Sojabohnen bereits jetzt eine zunehmende Rolle. Die trockenoleranteren Sorten sind in Argentinien, Brasilien und den USA zugelassen. In Argentinien wurden bereits über 20'000 Ha für die Saatgut-Vermehrung angebaut.

Quellen: [Argentina first to market with drought-resistant GM wheat](#), Nature Biotechnology 39:652 (2021); [Bioceres Crop Solutions Announces Agreement with Havanna to Offer Consumers HB4 Wheat-Based Sustainable Products](#), Bioceres Media release, 10.05.2021.

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

info@scienceindustries.ch
scienceindustries.ch

Folgen Sie uns



Nordstrasse 15 - Postfach
CH-8021 Zürich

Tel. + 41 44 368 17 11