

- ▶ Bioplastik-Produktion in Cyanobakterien
- ▶ Die Rolle von *KAT7* bei der zellulären Alterung
- ▶ Dexamethason als Therapieoption gegen COVID-19

DOI: 10.1007/s12268-021-1555-y  
© Springer-Verlag GmbH 2021

## Mikroorganismus in den Schlagzeilen

### Bioplastik-Produktion in Cyanobakterien

Biokunststoffe, wie Polyhydroxybutyrat (PHB), gelten als eine nachhaltige Alternative zu herkömmlichem Plastik, da sie u. a. biologisch abbaubar sind und weniger bedenkliche Inhaltsstoffe enthalten. Wie viele Prokaryoten produzieren auch Cyanobakterien PHB als vorübergehenden Energie- und Kohlenstoffspeicher. Im Vergleich zu heterotrophen Mikroorganismen produzieren Cyanobakterien jedoch deutlich weniger PHB. Der Arbeitsgruppe um Karl Forchhammer an der Universität Tübingen ist es nun gelungen, die PHB-Produktion im cyanobakteriellen Modellorganismus *Synechocystis* sp. PCC 6803 enorm zu steigern (Koch M et al., *Microb Cell Fact* (2020), DOI: 10.1186/s12934-020-01491-1).

■ Hierfür deletierten sie ein Gen, dessen Produkt, das Protein PirC, die Arbeitsgruppe als Regulator im Kohlenstoff-Metabolismus von *Synechocystis* identifizierte (Orthwein T et al., *Proc Natl Acad Sci USA* (2021), DOI: 10.1073/pnas.2019988118). PirC bildet, abhängig von der Kohlenstoff- und Stickstoffverfügbarkeit, einen Komplex entweder mit dem zentralen Regulatorprotein PII oder der Phosphoglyceratmutase, die fixiertes CO<sub>2</sub> in Form von Glycerat-3-Phosphat in die Glykolyse einspeist. Unter Stickstoff-Mangel wird der PII-PirC-Komplex aufgelöst; PirC kann nun die Phosphoglyceratmutase binden und hemmen. Kohlenstoff, der unter diesen Bedingungen normalerweise zum Aufbau des Speicherstoffs Glykogen dient, wird so in der Zelle in

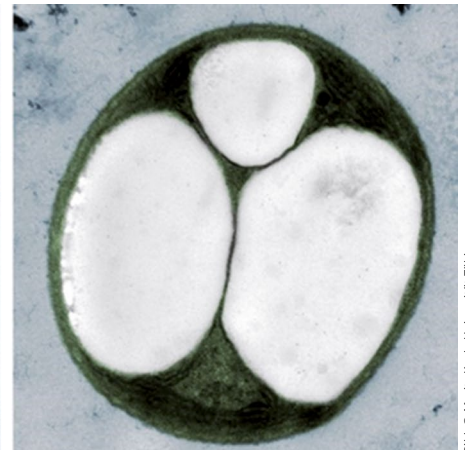
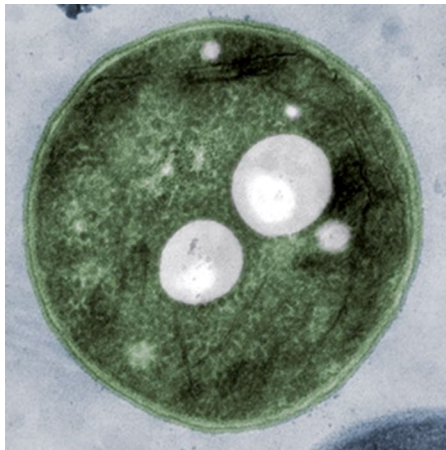


Abb.: PHB-Akkumulation im *Synechocystis*-Wildtyp-Stamm (links) im Vergleich zum PHB-Produktionsstamm PPT 1 (rechts).

die PHB-Produktion umgeleitet. Um die Produktion des Speicherstoffs weiter zu steigern, exprimierte das Team zusätzlich eine Acetyl-CoA-Acetyltransferase und eine Acetoacetyl-CoA-Reduktase des PHB-produzierenden Bakteriums *Cupriavidus necator* in *Synechocystis*. Beide Enzyme kommen auch natürlich im PHB-Stoffwechsel des Cyanobakteriums vor. Eine angepasste stickstoff- und phosphatlimitierte Kultivierung dieses metabolisch modifizierten Cyanobakterienstamms PPT 1 in Licht-Dunkel-Zyklen und die Zugabe von Acetat erhöhen die PHB-Ausbeute weiter. Insgesamt wurde so eine Vervielfachung der PHB-Akkumulation von 15 auf 81 Prozent des Trockengewichts erreicht (Abb.) – ein Wert,

der nun der Produktion in heterotrophen Bakterien gleicht. ■

→ Die Nutzung von Regulatoren, die Schlüsselpositionen des Stoffwechsels kontrollieren, bieten herausragende Möglichkeiten, den Kohlenstofffluss in phototrophen Organismen gezielt in produktorientierte Wege umzuleiten. Mit dem neuen PHB-Produktionsstamm haben die Autoren eine vielversprechende Grundlage geschaffen, die phototrophe Produktion eines Biokunststoffs ressourcenschonend und nachhaltig zu ermöglichen.

Nina Scheurer, Freiburg ■

Lesen Sie hierzu auch den Biotechnologie-Artikel von Moritz Koch auf S. 200–201 in dieser Ausgabe.

Bild: © Moritz Koch, Universität Tübingen

## Gen in den Schlagzeilen

### Die Rolle von *KAT7* bei der zellulären Alterung

Die zelluläre Seneszenz ist ein natürlicher Vorgang, in dem Zellen durch Alterung ihre Funktionen verlieren und sich teilungsunfähig im Gewebe akkumulieren. Dadurch können diverse altersbedingte Krankheiten entstehen. Obwohl das Interesse am Verständnis dieses Vorgangs seit Anbeginn der Menschheit besteht, sind bis heute nur wenige hierbei beteiligte Gene identifiziert worden.

■ Durch zelluläre Alterung entstehen diverse Erkrankungen, die die Lebensdauer- und Qualität dramatisch einschränken. Zudem existieren genetisch bedingte Erkrankungen wie das Werner-Syndrom (WS) und die Hutchinson-Gilford-Progerie, die den Vorgang der zellulären Alterung krankhaft beschleunigen. Die Identifizierung von beteiligten Genen könnte dabei nützlich sein, um gezielte Gentherapien zu erstellen. Aufbauend auf diesen Ansatz haben W. Wang *et al.* (Sci Transl Med (2021) 13:abd2655) zunächst ein genomweites Screening mithilfe von CRISPR-Cas9 in humanen mesenchymalen Stammzellen (hMPCs) durchgeführt.



© Ktsimage/Getty Images/Stock

Die Zellen wurden mit sgRNAs inkubiert, die verschiedene proteincodierende Gene betreffen. Nach mehrwöchiger Inkubation zeigten bestimmte Zellen einen verjüngten Zustand im Vergleich zu Kontrollzellen. Diese verjüngten Zellen wurden anschließend sequenziert, um die betroffenen Gene zurückverfolgen zu können. Das Gen *KAT7*, das für eine Histon-Acetyltransferase codiert, ist als ein stark beteiligtes Gen festgestellt worden. Ein gezielter Knockout von *KAT7* führte zu einer verbesserten Differenzierung und Proliferation sowie weniger Seneszenzmarkern innerhalb der Zellen. Eine Überexpression von *KAT7* löste hingegen in jungen hMPCs Seneszenzverhal-

ten aus. Insbesondere die Interaktion von *KAT7* mit dem zyklinabhängige-Kinase Inhibitor p15<sup>INK4b</sup> spielt anscheinend innerhalb des Alterungsprozesses der hMPCs eine wichtige Rolle. In älteren Mäusen (> 20 Wochen) sowie in progeriekranken *Zmpste24*<sup>-/-</sup>-Mäusen bewirkt ein Knockout von *KAT7* durch künstlich hergestellte *single guide* RNA (sgRNA) einen verbesserten Gesundheitszustand und eine erhöhte Lebensdauer. Dabei scheint *KAT7* vor allem in Leberzellen exprimiert zu werden. In humanen Leberzellen bewirkte der Knockout von *KAT7* ebenfalls eine verminderte Seneszenz. ■

→ Wang *et al.* haben mit *KAT7* ein Gen identifiziert, das anscheinend sowohl innerhalb der natürlichen Seneszenz als auch an Erkrankungen wie WS und der Hutchinson-Gilford-Progerie beteiligt ist. Zukünftig könnte eine Gentherapie von *KAT7* genutzt werden, um gezielt seltene Erbkrankheiten, die eine beschleunigte zelluläre Seneszenz auslösen, zu therapieren. Gleichzeitig können so Erkenntnisse über den natürlichen Alterungsprozess gewonnen werden. **Daniela Kruck, Hannover** ■

## Arzneimittel und Toxine in den Schlagzeilen

### Dexamethason als Therapieoption gegen COVID-19

Dexamethason ist ein Glucocorticoid, das seit Jahrzehnten als Arzneimittel zum Einsatz kommt. Es hemmt das Immunsystem und wirkt entzündungshemmend. Einsatz findet es daher typischerweise bei der Behandlung entzündlicher Erkrankungen. Daneben gibt es aber auch eine Reihe anderer Indikationen, z. B. wird es als Antiemetikum zur Therapie des Erbrechens im Zusammenhang mit Operationen oder einer Chemotherapie eingesetzt. Im Zuge der Coronaviruspandemie ergab sich nun eine neue Indikation, die Behandlung von schweren COVID-19-Erkrankungen.

■ Dieser Ansatz basierte initial auf der theoretischen Überlegung, dass Dexamethason als immunsupprimierendes Agens der überschießenden Reaktion des Immunsystems bei einem schweren Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion entgegenwirken könnte. Die Wirksamkeit konnte im weiteren Pandemieverlauf jedoch auch tatsächlich gezeigt werden, beispielsweise in einer randomisierten und kontrollierten klinischen Studie der Recovery

Collaborative Group (N Engl J Med (2021) 384:693–704). Dabei wurde die Gabe von Dexamethason (oral oder i.v.) bei hospitalisierten COVID-19-Patienten bezüglich der Mortalität untersucht. Verglichen wurden 2.104 Patienten mit Dexamethason-Therapie und 4.321 Patienten ohne Dexamethason-Therapie. Innerhalb von 28 Tagen nach Randomisierung verstarben in der Dexamethasongruppe 22,9 %, während in der Vergleichsgruppe 25,7 % starben. Es zeigte sich also zwar eine geringere Sterblichkeit, das Ausmaß der Reduktion war jedoch gering.

Eine Subgruppenanalyse zeigte jedoch, dass Dexamethason insbesondere bei schweren Verläufen wirksam war. Bei Patienten ohne Beatmung zeigte sich kein protektiver Effekt, hier starben 17,8 % in der Dexamethasongruppe bzw. 14,0 % in der Vergleichsgruppe. Dagegen zeigte sich eine klare Reduktion der Sterblichkeit bei Patienten, die einer invasiven Beatmung bedurften, hier starben 29,3 % in der Dexamethasongruppe bzw. 41,4 % in der Vergleichsgruppe. Bei Patienten



© djama/stock.adobe.com

mit nicht-invasiver Beatmung war auch eine Reduktion zu beobachten, die allerdings gering ausfiel (23,3 % in der Dexamethasongruppe bzw. 26,2 % in der Vergleichsgruppe). ■

→ Es ist plausibel, dass die Wirksamkeit nur bei schweren Verläufen gezeigt werden konnte, da nur hier eine überschießende Immunreaktion zu erwarten ist. Bei weniger schweren Verläufen wird dies sehr häufig nicht der Fall sein, sodass eine immunsupprimierende Wirkung auch keine therapeutischen Erfolge verspricht. Dexamethason wird vor diesem Hintergrund nun sowohl in Deutschland als auch international von zahlreichen Institutionen zur Behandlung von SARS-CoV-2-Infektionen bei schweren Verläufen empfohlen.

**Henning Hintzsche, Erlangen, Würzburg** ■