



POINT NEWSLETTER NR. 254 – AUGUST 2023

Aktuelle Biotechnologie

INHALT

Pflanzenschutz

Feuerbrandresistente cisgene Apfelbäume bewähren sich im Freiland

2

Neue Züchtungsverfahren

Neue Pflanzensorten würden Umwelt, Landwirten und Konsumenten nützen

3

Medikamente

Nachhaltigeres Paracetamol und Ibuprofen aus Nadelbäumen

4

Industrielle Biotechnologie

CRISPR-Werkzeuge für verbesserte mikrobielle Zellfabriken

5

Feuerbrandresistente cisgene Apfelbäume bewähren sich im Freiland

Obstbäume sind anfällig gegen verschiedene von Bakterien und Pilzen ausgelöste Krankheiten. Das erfordert aufwändige Pflanzenschutzmassnahmen. Die Züchtung von krankheitsresistenten Sorten ist eine der wichtigsten Massnahmen, um den Schutz der Kulturen zu verbessern und den Bedarf an Pflanzenschutzmitteln zu reduzieren. Allerdings ist die herkömmliche Züchtung bei mehrjährigen Gehölzen langwierig, da sie wiederholte Rückkreuzungen erfordert und sich über mehrere Generationen erstreckt. So kann es 20 bis 50 Jahre dauern, um eine neue Sorte zu entwickeln.

Molekularbiologische Ansätze können hier einen grossen Zeitgewinn bringen, da genetische Informationen in nur einem Schritt übertragen werden und die Notwendigkeit zahlreicher Rückkreuzungen wegfällt. Dadurch können zum Beispiel Resistenzgene aus Wildsorten in Kultursorten übertragen werden. Sofern dabei keine artfremden Gene übertragen werden, spricht man von cisgenen Sorten (lateinisch *cis* = diesseits), im Gegensatz zu transgenen Pflanzen, welche artfremde Gene enthalten.

Forschende von der ETH Zürich und vom deutschen Julius-Kühn-Institut wählten einen cisgenen Ansatz, um Apfelsorten mit Resistenz gegen den verheerenden Feuerbrand zu entwickeln. Dieser wird von *Erwinia amylovora*-Bakterien ausgelöst, kann ganze Bäume zerstören und grosse Schäden verursachen. Die Wirksamkeit der zugelassenen Pflanzenschutzmittel gegen den Feuerbrand ist beschränkt. Durch Übertragung des *FB_MR5*-Gens aus resistenten Wildäpfeln konnten sie die Widerstandsfähigkeit gegen den Feuerbrand in die beliebte Kultursorte «Gala Galaxy» übertragen. Anschliessend sollten die Eigenschaften der Pflanzen unter Praxisbedingungen auf

einem Versuchsfeld am Forschungsstandort Agroscope Reckenholz bei Zürich überprüft werden ([POINT 165_10/2015](#)).

Jetzt beschreiben die Forschenden die Resultate des fünfjährigen Freilandbaus aus den Jahren 2016 – 2020. Die cisgenen Bäume waren in der Tat widerstandsfähig gegen Feuerbrand-Infektion, wie sie durch Infektion der Blüten zeigen konnten. Neben diesem beabsichtigten Effekt wurden auch mögliche unerwartete Auswirkungen der genetischen Veränderung geprüft. Dabei wurden Pflanzenwuchs sowie die optischen und biochemischen Eigenschaften der Früchte mit anderen, unveränderten Apfelsorten verglichen. Dabei zeigten sich keine auffälligen unerwarteten oder nachteiligen Unterschiede. Bereits früher hatten die Forschenden gezeigt, dass die feuerbrandresistenten Bäume auch Insekten nicht nachteilig beeinflussen.

Die mehrjährigen Freilandversuche belegen das grosse Potential cisgener Pflanzen als Option für die nachhaltige Pflanzenzüchtung auf. Aufgrund der veralteten Gesetzesgrundlagen werden sie aktuell in der Schweiz allerdings noch als «genetisch verändert» eingestuft, obwohl sie keine artfremden Gene enthalten. Das macht ihren Anbau in der Praxis unmöglich. Eine Anpassung der gesetzlichen Grundlagen an den wissenschaftlichen Fortschritt ist daher dringend erforderlich.

Quellen: Ina Schlathöler et al. 2023, [Field study of the fire-blight-resistant cisgenic apple line C44.4.146](#), Plant Journal 113:1160-1175; Ina Schlathöler et al. 2022, [No adverse dietary effect of a cisgenic fire blight resistant apple line on the non-target arthropods *Drosophila melanogaster* and *Folsomia candida*](#), Ecotoxicology and Environmental Safety 241:113749; [Feldversuch mit cisgenen Apfelbäumen auf der Protected Site in Zürich-Reckenholz](#), Faktenblatt Agroscope, 2018.

Neue Pflanzensorten würden Umwelt, Landwirten und Konsumenten nützen

Im Juli 2023 hat die Europäische Kommission einen Vorschlag präsentiert, der Anbau und Verkauf von Produkten innovativer Züchtungsverfahren in der EU ermöglichen würde ([POINT 253, 07/2023](#)). Verbesserte Pflanzensorten sollen dabei auch einen wichtigen Beitrag zur Erreichung der ehrgeizigen EU-Nachhaltigkeitsziele leisten. Der Vorschlag deckt verschiedene «Neue Genomische Techniken» (NGT) ab. Dazu gehören genomeditierte Pflanzen, deren Erbgut durch eine gezielte Modifikation zum Beispiel mit der CRISPR/Cas9 Technologie an vorbestimmten Positionen angepasst wurde. Auch ein Anbau von cisgenen Pflanzen, denen genetische Informationen von Pflanzen der gleichen Art übertragen wurde, soll mit dem Vorschlag ermöglicht werden. Organismen mit artfremden Erbinformationen sollen dagegen weiterhin als «gentechnisch veränderte Organismen» (GVO) restriktiv reguliert werden.

Um das Potential der innovativen Züchtungsverfahren für Europa auszuloten, hat die EU beim «*Joint Research Centre*» (JRC) mehrere Fallstudien in Auftrag gegeben. Diese sollen sozioökonomische Aspekte abdecken, also Auswirkungen auf Gesellschaft und Wirtschaft. Auch mögliche Umwelteinflüsse werden betrachtet.

Eine der Studien beschäftigt sich mit cisgenen, krankheitsresistenten Sorten mit Resistenzgenen aus Wildsorten. Diese könnten den Bedarf an Pflanzenschutzmitteln deutlich senken. So müssen herkömmliche Kartoffelsorten in einigen EU-Ländern mehr als zehn Mal pro Saison mit Fungiziden gegen Pilzbefall behandelt werden. Gegen die Kraut- und Knollenfäule resistente cisgene Kartoffelpflanzen wurden bereits entwickelt und ausgiebig in Freilandversuchen in Europa getestet – übrigens auch in der Schweiz ([POINT 194, 05/2018](#)). Sie könnten den Bedarf an Spritzmitteln um 50 % bis 80 % reduzieren, sind aber in Europa nicht zugelassen.

Während herkömmliche Apfelsorten in der EU teilweise über 20-mal pro Saison gegen Pilzbefall behandelt werden müssen, könnten schorfresistente cisgene Apfelsorten mit Resistenzgenen aus Wildäpfeln den Fungizidbedarf beim Anbau um 12 % bis 58 % verringern. Das würde der Umwelt nützen und den Landwirten Aufwand und Kosten sparen und so ihre Wettbewerbsfähigkeit stärken. Ein wichtiger Vorteil der neuen Züchtungsverfahren ist die grosse Zeit- und Kosteneinsparung gegenüber herkömmlichen Ansätzen. Bei Kartoffeln könnten die Dauer der Entwicklung einer neuen Sorte von 12 auf vier Jahre reduziert werden, die Kosten von 2.5 Mio. EUR auf 0.5 Mio. EUR. Bei Äpfeln liesse sich die Züchtung von 25 auf fünf Jahre beschleunigen, zu Kosten von 250'000 EUR statt 1 Mio. EUR.

Aber auch Konsumentinnen und Konsumenten könnten profitieren. Genomeditierte Weizensorten mit einem verringerten Glutengehalt, die aktuell von zwei Konsortien in der EU entwickelt werden, könnten der grossen Nachfrage nach glutenreduzierten Produkten entgegenkommen. Diese sind aktuell wesentlich teurer (+200 %) als reguläre Produkte und belasten so das Budget von Konsumenten, die darauf angewiesen sind. Genomeditierte Weizensorten würden eine deutliche Preisreduktion ermöglichen und Auswahl und Geschmacksvielfalt der Produkte vergrössern. Landwirte könnten ihren Gewinn beim Anbau von glutenreduziertem Weizen um bis zu 30 % steigern. Zudem könnte der Anbau der neuen Sorten Exportmärkte für die EU erschliessen. Neue Züchtungsverfahren bieten daher auf verschiedenen Ebenen Chancen für Europa, sofern ihr Einsatz ermöglicht wird.

Quellen: Kevin Schneider et al. 2023, [Economic and environmental impacts of disease resistant crops developed with cisgenesis](#), EU Joint Research Centre Science for Policy report JRC131721; Berta Sanchez Fernandez et al. 2023, [Socioeconomic impact of low-gluten celiac-safe wheat developed by gene editing](#), EU Joint Research Centre Science for Policy report JRC131711.

MEDIKAMENTE

Nachhaltigeres Paracetamol und Ibuprofen aus Nadelbäumen

In fast jedem Medizinschrank finden sich die schmerzstillenden und fiebersenkenden Wirkstoffe Paracetamol oder Ibuprofen. Jährlich werden weltweit mehr als 100'000 Tonnen davon produziert. Als Grundstoff dienen Chemikalien, die zum grössten Teil aus Erdöl gewonnen werden und die sich daher nachteilig auf den Klimawandel auswirken. Ein Forschungsteam der britischen Universität Bath um Prof. Steven D. Bull hat jetzt ein alternatives Verfahren entwickelt, mit dem sich beide Schmerzmittel aus nachwachsenden Rohstoffen produzieren lassen.

Bei der Verarbeitung von Nadelgehölzen zu Papier fallen grosse Mengen von Baumharz als Abfallstoff an. Dieses enthält ein Gemisch chemischer Substanzen, von denen mehrere Kohlenstoffverbindungen ringförmige chemische Strukturen aufweisen – ähnlich wie Paracetamol oder Ibuprofen. Etwa 360'000 Tonnen Rohterpentin aus Baumharz stehen jedes Jahr zur Verfügung, zu Preisen von unter 25 Rappen pro Liter. Damit bildet es ein interessantes Ausgangsmaterial für die Synthese weiterer chemischer Substanzen mit einem höheren Marktwert, wie Riech- und Aromastoffen, Biotreibstoffen, biobasierten Kunststoffen und pharmazeutischen Wirksubstanzen.

Obwohl viele häufig verschriebene Medikamente Wirkstoffe mit ringförmigen Kohlenstoffverbindungen enthalten, wurden erst wenige Synthesen auf Basis nachwachsender Rohstoffe beschrieben. Das war die Motivation der Forschenden, Synthesansätze zur Produktion von Paracetamol und Ibuprofen mit dem Rohstoff β -Pinen, einem Hauptbestandteil des holzbasierten Terpentins, zu erarbeiten. Davon fallen jährlich etwa 100'000 t als Nebenprodukt der Holzverarbeitenden Industrie an.

Durch drei Reaktionsschritte wandelten die Chemiker zunächst β -Pinen zu dem Zwischenprodukt 4-IPEC (4-Isopropenylcyclohexanon) um. In drei weiteren Schritten gelangten sie von dort zu Paracetamol, mit einer Ausbeute von 82 %.

Das Ibuprofen Molekül ist etwas komplizierter aufgebaut, und lässt sich nicht aus β -Pinen allein synthetisieren. Hier mussten die Forschenden Bio-Isobutanol als Zutat verwenden, das durch mikrobielle Vergärung aus Agrarrückständen erzeugt werden kann. In fünf Reaktionsschritten kombinierten sie 4-IPEC und Bio-Isobutanol zu Ibuprofen, mit einer Ausbeute von 64 %. Dabei stammen neun der Kohlenstoffatome im Endprodukt aus β -Pinen, vier von dem Isobutanol.

Im Lauf ihrer Untersuchungen stellten die Forschenden fest, dass als ein Zwischenprodukt der Paracetamolsynthese das Molekül 4-HAP (4-Hydroxyacetophenon) entstand. Dieses lässt sich mit wenig Aufwand zu den Wirkstoffen Metoprolol (ein Betablocker), Salbutamol (gegen Verkrampfung der Atemwege) oder Dyclonin (ein Lokalanästhetikum) weiterverarbeiten.

Der hier beschriebene neue Ansatz ermöglicht es daher, verschiedene Medikamente auf der Basis nachwachsender Ressourcen anstatt klimaschädlicher fossiler Rohstoffe zu produzieren. Dadurch könnte die Nachhaltigkeit der pharmazeutischen Produktion gestärkt werden.

Quellen: Joshua D. Tibbetts et al. 2023, [Sustainable Syntheses of Paracetamol and Ibuprofen from Biorenewable \$\beta\$ -pinene](#), ChemSusChem e202300670 (online 18.06.2023, [doi:10.1002/cssc.202300670](#)); [Scientists make common pain killers from pine trees instead of crude oil](#), University of Bath media release, 05.07.2023.

CRISPR-Werkzeuge für verbesserte mikrobielle Zellfabriken

Schon seit langer Zeit verwendet die Menschheit Mikroorganismen wie Hefen oder Bakterien, um erwünschte Produkte herzustellen. Bier, Wein, Brot, Käse und Joghurt sind klassische Beispiele. Aber auch für die Fermentation von Gemüse und die Reifung von Fleischprodukten wie der Salami sind die Stoffwechsellösungen von Mikroben unerlässlich. Zunehmend werden Mikroorganismen auch zur Herstellung von wertvollen Substanzen, wie Lebensmittelzutaten, Vitaminen, Feinchemikalien und biobasierten Materialien und Kunststoffen eingesetzt. Dabei setzen sie preiswerte Ausgangsstoffe, zum Beispiel Zucker, durch ihren Stoffwechsel zu den gewünschten hochwertigen Produkten um. Das ermöglicht nachhaltige Herstellungsprozesse, sichert eine zuverlässige Versorgung, und ist in vielen Fällen auch wirtschaftlicher.

Allerdings sind Mikroorganismen nicht von Natur aus darauf ausgerichtet, als kleine chemische Fabriken beliebige erwünschte Substanzen herzustellen. Daher ist es erforderlich, ihren Stoffwechsel durch die Anpassung der bestehenden genetischen Ausstattung und den Einbau neuer Gene massgeschneidert anzupassen. Hierfür existieren bereits zahlreiche molekularbiologische Methoden. Neue Werkzeuge zur Genomedition, wie CRISPR/Cas9, haben die Entwicklung und Verbesserung mikrobieller Zellfabriken in den letzten Jahren enorm beschleunigt und vereinfacht.

Sie ermöglichen es, gezielt bereits in den Mikroorganismen enthaltene Gene auszuschalten oder sie zu aktivieren. Durch präzise Schnitte im Erbgut können einzelne Gene aus anderen Organismen oder ganze Gen-Gruppen an definierten Positionen eingebaut werden. So erhalten die Mikroorganismen neue Stoffwechsel-Fähigkeiten zur Produktion gewünschter Substanzen, ganze Stoffwechselwege lassen sich übertragen oder neu zusammensetzen («Synthetische Biologie»). Durch gezielte Mutationen können auch die Eigenschaften einzelner Genprodukte angepasst werden, zum Beispiel die Substratspezifität einzelner Enzyme.

Speziell im Bereich der Nutraceuticals, also Lebensmittelbestandteilen mit Gesundheitsnutzen, gibt es zahlreiche Anwendungen mittels CRISPR-Verfahren optimierter Produktionsstämme. So können Substanzen wie Lycopene, β -Carotin, Zeaxanthin, Hyaluronsäure oder GABA nachhaltig und effizient hergestellt werden. Entsprechend schnell hat sich die Anwendung der neuen Technologien bei Mikroorganismen im Bereich der industriellen Biotechnologie durchgesetzt.

Quellen: Muhammad Iftikhar Hussain et al. 2023, [Recent progress in CRISPR-based bioengineering of microbial cell factories for important nutraceuticals synthesis](#), Journal of Applied Microbiology 134:lxad114; Yuxi Teng et al. 2023, [The expanded CRISPR toolbox for constructing microbial cell factories](#), Trends in Biotechnology (online 25.07.2023, [doi:10.1016/j.tibtech.2023.06.012](#)).

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

info@scienceindustries.ch
scienceindustries.ch

Folgen Sie uns



Nordstrasse 15 - Postfach
CH-8021 Zürich

Tel. + 41 44 368 17 11