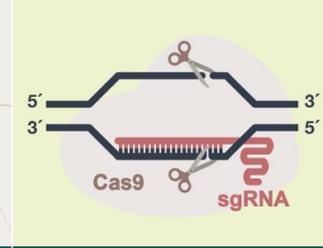


SONDERDRUCK
aus

2 | 2024

VBio

Verband | Biologie, Biowissenschaften
& Biomedizin in Deutschland



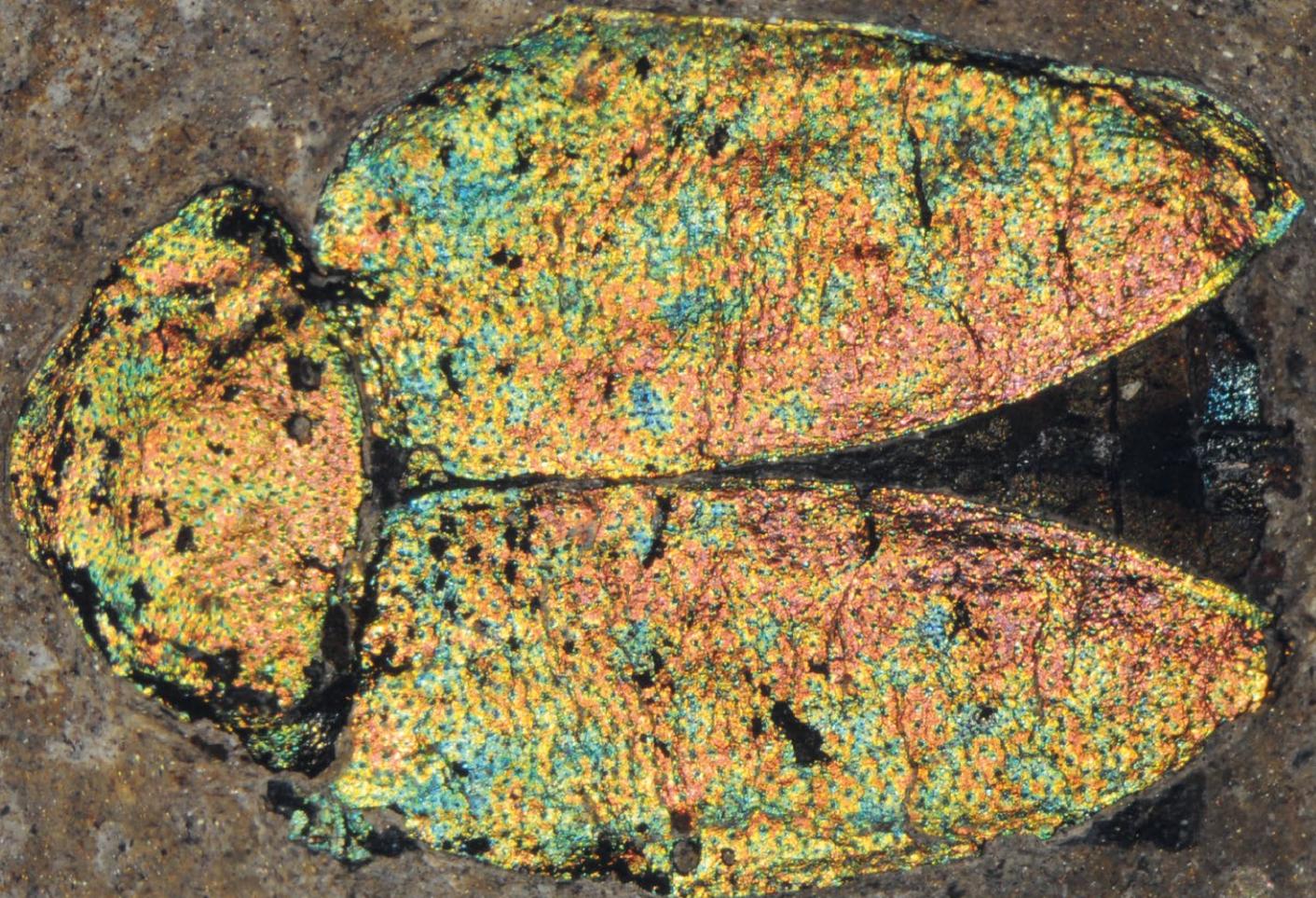
ÖKOLOGIE
Umwelt-DNA aus der
Vergangenheit

ALGENFORSCHUNG
Nathanael Pringsheims
sexuelle Revolution

**PFLANZEN-
ZÜCHTUNG**
Innovationen durch
Genom-Editierung

BIOLOGIE

IN UNSERER ZEIT



**Fossile Insekten
aus der Grube Messel**

Innovationen in der Pflanzenzüchtung – kontrovers diskutiert

Moderne Pflanzenzüchtung durch Genom-Editierung

ROBERT BOEHM | GÖTZ HENSEL | ROBERT HOFFIE | GABI KRCZAL | JANA STREUBEL

Die Landwirtschaft steht vor großen Herausforderungen. Der fortschreitende Klimawandel verändert die Anbaubedingungen. Lokal angepasste Nutzpflanzen müssen nun mit Trockenheit, Hitze, Versalzung des Bodens oder Überschwemmungen zurechtkommen. Zusätzlich zum Klimawandel fördern die Globalisierung und der internationale Handel die Ausbreitung von neuen Pflanzenkrankheiten und Schädlingen, an die heimische Arten nicht angepasst sind. Diese Bedingungen gefährden den benötigten Ernteertrag in einer nie dagewesenen Weise – ein Problem, das sich gerade in Zeiten des stetigen Bevölkerungswachstums, Engpässen und Hungersnöten, besonders in ärmeren Ländern, dramatisch verstärkt. Zeitgleich muss die Landwirtschaft nachhaltiger werden und ökologische Ressourcen schonen. Die neuen Züchtungsmethoden – auch als molekulare Scheren oder CRISPR/Cas bekannt – können hierzu einen Beitrag leisten.

Neue wissenschaftliche Erkenntnisse über das Erbgut unserer Kulturpflanzen und die Rolle verschiedener Gene für die Ausprägung gewünschter Eigenschaften ermöglichen inzwischen den Einsatz neuer Züchtungsmethoden wie der Genom-Editierung. Diese erlauben es, genetische Veränderungen präziser vorzunehmen, als das bisher möglich war. Sie nutzen programmierbare Proteine oder kurze RNA-Abschnitte, um gezielt Gensequenzen und damit bestimmte Eigenschaften der Pflanzen zu verändern. Solche präzisen Züchtungswerkzeuge können z. B. die benötigte Zeit bis zur Marktreife einer neuen Sorte verkürzen und gleichzeitig die bereits optimierten Eigenschaften beibehalten. Die bedeutendsten Methoden der Genom-Editierung sind Zink-Finger-Nukleasen, TALE-basierte oder CRISPR/Cas-basierte Werkzeuge, die im Folgenden erläutert werden.

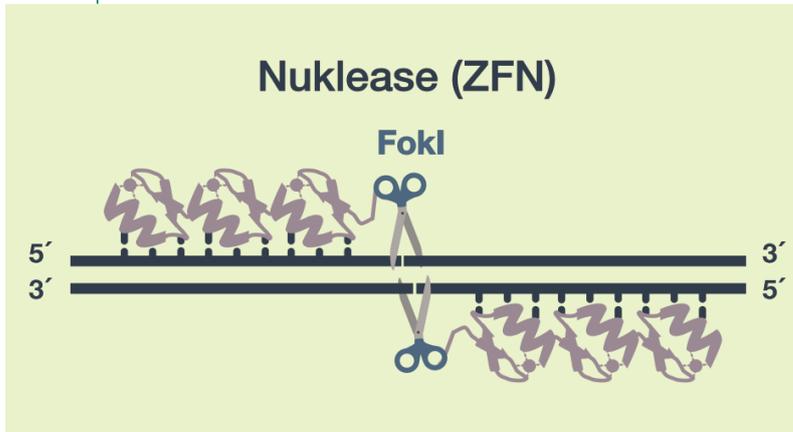
Methoden der Genom-Editierung im Überblick Zink-Finger-Nukleasen (ZFN)

Zink-Finger-Nukleasen (ZFNs) sind synthetisch hergestellte molekulare Scheren [1]. Sie bestehen aus einer spezifischen DNA-bindenden Domäne, den sogenannten Zink-Fingern, und einer DNA-schneidenden Domäne des Restriktionsenzym FokI (Abbildung 1). Zink-Finger kommen natürlicherweise in Transkriptionsfaktoren vor und führen diese zur entsprechenden Ziel-DNA-Sequenz. Ein Zink-Finger erkennt dabei drei Basenpaare des DNA-Abschnitts. In ZFNs sind meist drei solcher Zink-Finger kombiniert; sie können damit eine nutzerdefinierte, mindestens neun Basenpaare (bp) lange DNA-Sequenz binden. Da FokI nur als Dimer (zwei FokI-Enzyme) funktioniert, werden in der gewünschten Ziel-DNA-Sequenz zwei zueinan-

Reis ist eine der am meisten mit programmierbaren Werkzeugen der neuen Züchtungsmethoden veränderten Pflanzen.

Foto: Martina Janochová über www.pixabay.com.

Die mit einem grünen Pfeil markierten Begriffe werden im Glossar auf Seite 180 erklärt.



Die DNA-bindenden Zink-Finger werden an die DNA-schneidende Domäne der Endonuklease FokI fusioniert und bilden eine Zink-Finger-Nuklease (ZFN). Da FokI nur als Dimer schneidet, müssen zwei ZFN kombiniert werden, um einen Schnitt durchzuführen.

IN KÜRZE

- Die Werkzeuge der neuen Züchtungsmethoden können erheblich zur Etablierung von Pflanzensorten beitragen, die **eine nachhaltigere Landwirtschaft** ermöglichen. Dabei sind der Zeitfaktor zur Erstellung einer neuen Sorte und die Präzision der Modifikation entscheidende Aspekte.
- Zu diesen neuen Züchtungsmethoden zählen neben CRISPR/Cas weitere **Werkzeuge der Genom- oder Epigenom-Editierung**.
- Das **Einbringen der „molekularen Scheren“** in die Pflanzenzelle kann auf unterschiedliche Weise erfolgen. Dabei sind auch nicht-transgene Methoden möglich.
- Die Pflanzenforschungsinitiative EU-SAGE hat eine **Datenbank für Genom-editierte Nutzpflanzen** veröffentlicht (<https://www.eu-sage.eu/genome-search>). Diese zeigt, dass Genom-Editierung bereits bei einer Vielzahl von Kulturpflanzen eingesetzt wird und besonders Eigenschaften im Fokus stehen, die zu einer nachhaltigeren Landwirtschaft beitragen können.
- Pflanzenzüchter sehen ein großes Potenzial in den neuen Züchtungsmethoden, vor allem für Kulturpflanzen, für die schon **umfangreiche genetische Informationen** vorliegen.
- Nach langen kontroversen Diskussionen liegt nun ein Entwurf der Europäischen Kommission für eine **neue Regulierung von Pflanzen, die mittels „Neuer Genomischer Techniken“ (NGTs) entwickelt wurden**, vor. Pflanzen, die auch natürlich oder durch bisherige Züchtungsmethoden entstehen könnten, sollen ähnlichen Regularien unterliegen wie konventionell gezüchtete Nutzpflanzen.

der orientierte ZFNs positioniert, was gleichzeitig die Spezifität für die Ziel-DNA-Sequenz erhöht. Die beiden ZFNs erkennen damit insgesamt eine mindestens 18 bp lange Ziel-DNA-Sequenz, die rein statistisch gesehen auch in großen Genomen einzigartig sein kann. Häufig werden Kulturpflanzen bearbeitet, deren Genome bekannt sind, so dass die Anwesenheit ähnlicher Zielsequenzen überprüft werden kann. Zwischen den beiden Erkennungsstellen liegt ein Bereich, der nicht durch die Zink-Finger gebunden wird, sondern Platz für die FokI bietet, um einen Doppelstrangbruch auszulösen. Der entstandene Doppelstrangbruch wird von der zellulären DNA-Reparatur erkannt und über einen der beiden bevorzugten

Reparaturmechanismen – der ► Homologie-gesteuerten Rekombination (*homology directed repair*, HDR) oder der ► Nicht-homologen Endverknüpfung (*non-homologous end joining*, NHEJ) – repariert. Die in Pflanzenzellen dominierende NHEJ-Reparatur fügt die beiden gespaltenen DNA-Enden meist nahtlos und korrekt wieder zusammen. Dadurch wird die Erkennungssequenz der ZFNs wiederhergestellt und diese können erneut schneiden. Die NHEJ ist jedoch nicht immer perfekt und es können bei der Verknüpfung der DNA-Enden Fehler passieren. Dadurch können einzelne oder sogar mehrere Nukleotide an der Verknüpfungsstelle eingefügt, entfernt oder verändert werden. Führen diese Mutationen zu einer Zerstörung der ZFN-Bindestellen, können die ZFNs nicht mehr binden und die Ziel-DNA-Sequenz wird nicht mehr geschnitten. Die entstandene Mutation kann anschließend an die Tochterzellen weitergegeben werden. Bei der in Pflanzen seltener vorkommenden HDR nutzt die Zelle eine Reparaturvorlage. Diese ist meist das Schwesterchromatid. Die HDR kann genutzt werden, um über eine synthetische DNA-Reparaturvorlage eine gewünschte Veränderung der Ziel-DNA-Sequenz zu erzeugen. Auch hier führen die eingefügten Mutationen dazu, dass die Werkzeuge nicht mehr binden und schneiden können und die Veränderung an die Tochterzellen weitergegeben wird.

TALE-basierte Werkzeuge

TALEs (englisch: *transcription activator-like effectors*) sind ebenfalls DNA-bindende Proteine, die von pflanzenpathogenen Bakterien in die pflanzliche Wirtszelle übertragen werden und dort die Aktivität von Pflanzengenen beeinflussen können. Ihre Ziel-DNA-Sequenz finden TALEs über eine spezielle Domäne, die aus mehreren, fast identischen Wiederholungen (*repeats*) einer bestimmten Aminosäuresequenz besteht. Die *repeats* sind meist 34 Aminosäuren lang und unterscheiden sich hauptsächlich an Aminosäureposition 12 und 13 voneinander. Diese Positionen werden auch *repeat-variables* zwei-Aminosäuremotiv genannt (*repeat-variable diresidue*, RVD). Die Abfolge genau dieser beiden RVD-Aminosäuren in den *repeats* ist für die spezifische Bindung der unterschiedlichen Basenpaare der Ziel-DNA-Sequenz verantwortlich. Je nachdem welches RVD in dem jeweiligen *repeat* zu finden ist, kann genau bestimmt werden, welches Nukleotid gebunden wird. Dabei bindet immer ein RVD je *repeat* ein Nukleotid in der Ziel-DNA-Sequenz. Es gibt sehr spezifische RVDs, die nur ein bestimmtes Nukleotid binden, sowie RVDs, die alternativ verschiedene Nukleotide erkennen können. Die TALE-*repeats* mit ihren RVDs können beliebig kombiniert werden und so eine nutzerdefinierte DNA-Abfolge binden. Um TALEs als molekulare Werkzeuge einzusetzen, wird wie bei den ZFNs die DNA-schneidende FokI-Domäne angehängt, um einen DNA-Doppelstrangbruch in der Ziel-DNA-Sequenz zu erzeugen (Abbildung 2). Solche TALE-basierten Werkzeuge werden als TALE-Nukleasen (TALEN) bezeichnet. Seit kurzem wer-

den TALEs nicht nur als Schere, sondern auch zum gezielten Umschreiben von DNA (► Basen-Editierung) oder zur Epigenom-Editierung verwendet (Abbildung 2).

CRISPR/Cas-basierte Werkzeuge

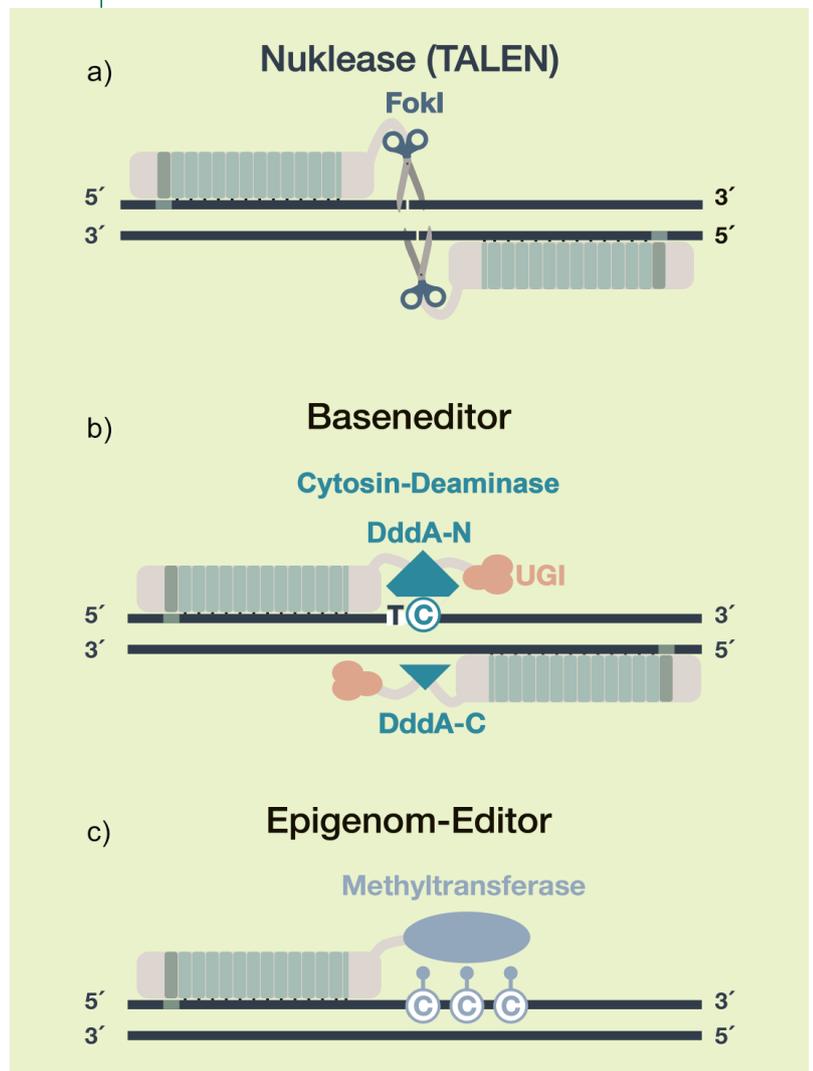
Das CRISPR/Cas-System leitet sich von einem natürlichen Mechanismus ab, mit dem sich Bakterien ähnlich einem Immunsystem vor schädlichen Viren schützen. Am bekanntesten ist hier das CRISPR/Cas9-System aus *Streptococcus pyogenes*. Bei einer Infektion zerschneidet die Cas9-Nuklease (CRISPR-associated) die DNA der eingedrungenen Viren. Identifiziert werden die Viren, die aus vorherigen Infektionen bekannt sind, mittels einer Art Bibliothek: Auf dem CRISPR-Locus (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*) sind kurze Abschnitte der viralen Gensequenzen gespeichert. Das Bakterium übersetzt sie in eine sogenannte crRNA (CRISPR-RNA), welche dann mit Hilfe der tracrRNA (*trans-activating crRNA*) an das Cas9-Enzym gebunden wird. Dieser Komplex durchsucht das Erbgut auf eine spezifische PAM-Sequenz (*protospacer adjacent motif*). Im Falle von Cas9 handelt es sich dabei um ein NGG-Motiv, wobei N für alle Buchstaben des genetischen Codes steht und G für Guanin. Die Bindung der crRNA und das Vorliegen des PAM führen zu einer Strukturveränderung im Cas9-Protein, welches mit Hilfe seiner zwei Nukleasedomänen einen DNA-Doppelstrangbruch in der Viren-DNA verursacht. Zur Nutzung des CRISPR/Cas9-Systems als molekulares Werkzeug muss nur der spezifische Teil der crRNA-Sequenz an die gewünschte Zielsequenz angepasst werden. Eine weitere Vereinfachung des Systems basiert auf der Verwendung einer sogenannten *single-guide RNA* (sgRNA), die aus einer vorgefertigten Fusion zwischen crRNA und tracrRNA besteht. Die Reparatur des von Cas9 ausgelösten DNA-Doppelstrangbruchs kann wie bei den zuvor erwähnten Verfahren zu Mutationen in der Ziel-DNA-Sequenz führen.

In der Wissenschaft hat das CRISPR/Cas9-Werkzeug einen rasanten Erfolg erzielt. Gekrönt wurde der Erfolg der Technologie 2020 mit dem Chemie-Nobelpreis für Jennifer Doudna und Emmanuelle Charpentier. Mittlerweile werden Weiterentwicklungen des CRISPR/Cas9-Systems nicht nur als Schere, sondern auch zur Basen-Editierung (Cytosin- und Adenin-Basen-Editierung), zur Genaktivierung oder -deaktivierung, zur Markierung von Chromosomen und sogar zum gezielten Umschreiben von DNA-Sequenzen (*prime editing*) sowie zur Editierung des Epigenoms verwendet (Abbildung 3). Außerdem werden immer wieder neue CRISPR/Cas-Systeme entdeckt und neue spannende DNA-Editierungsfunktionen etabliert. Eine davon ist die Editierung des Epigenoms.

Editierung des Epigenoms

Die genetische Information aller Zellen in einem multizellulären Organismus ist nahezu gleich. Trotzdem haben Zellen das Potenzial, sich in Hunderte verschiedener Zelltypen mit einzigartigen zellulären Programmen, Morpho-

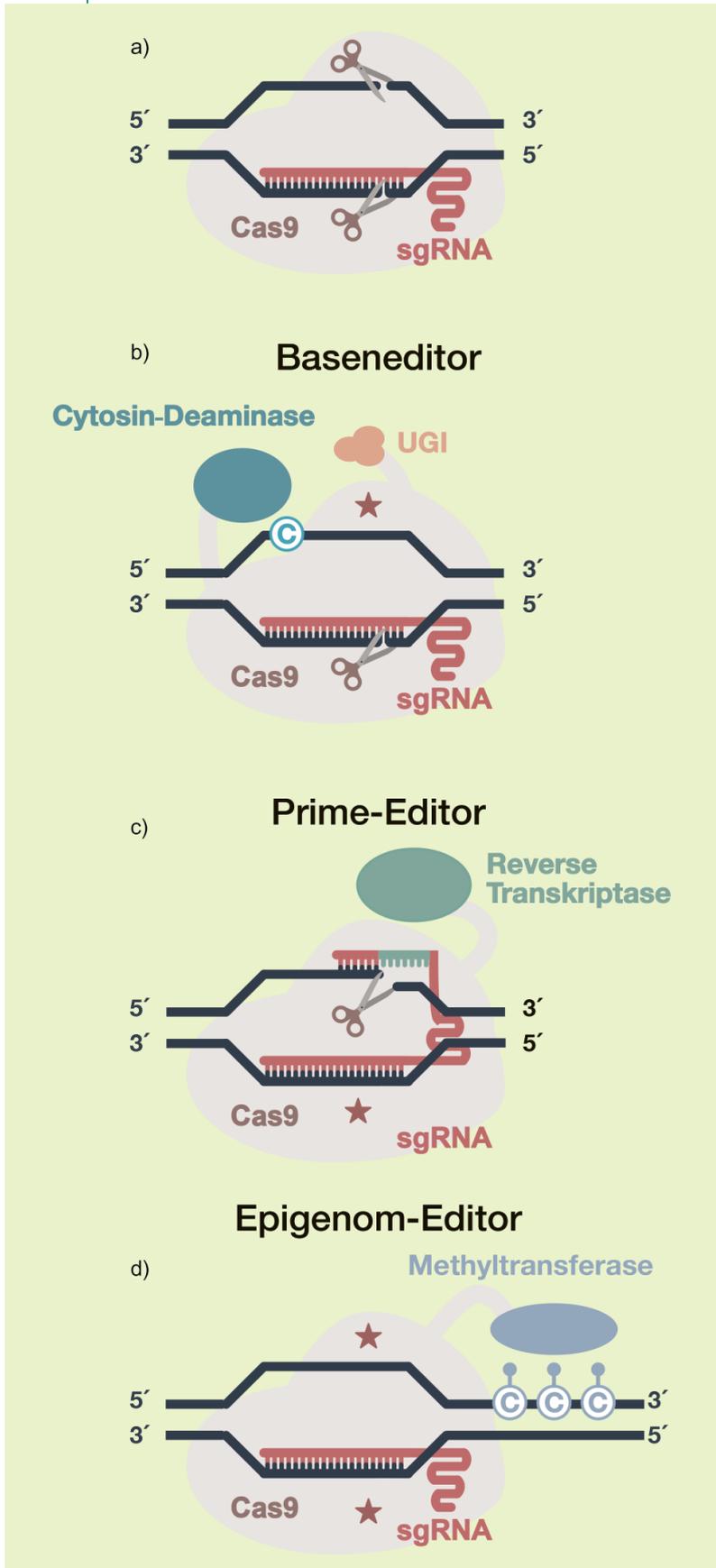
ABB. 2 | TALE-BASIERTE WERKZEUGE



a) Transcription activator-like effector-(TALE)-Proteine binden DNA über eine zentrale Domäne. Um TALE-Nukleasen (TALEN) zu bilden, werden zwei nutzerdefinierte TALEs verwendet, an die je eine FokI-Domäne fusioniert ist. b) TALEs können auch zum Umschreiben von Nukleotiden verwendet werden. Dazu wird ebenfalls ein TALE-Paar verwendet und an je eine Hälfte die Cytosin-Deaminase DddA fusioniert (DddA-N und DddA-C). Die DddA kann Cytosine (C) in der Ziel-DNA-Sequenz zu Thyminen umschreiben. Für eine hohe Effizienz muss dem Ziel-Cytosin allerdings ein Thymin vorangehen. An die Cytosin-Deaminase ist ein Uracil-Glycosylase-Inhibitor (UGI) fusioniert. Dieser verhindert, dass das deaminierte Cytosin repariert und wieder eingefügt wird. c) TALEs können durch die Fusion mit Methyltransferasen auch zum Epigenom-Editing verwendet werden. An der Ziel-DNA-Sequenz werden dabei Methylgruppen an Cytosine angehängt.

logien und Funktionen zu differenzieren. Die Abfolge der DNA-Basen ist somit nicht allein verantwortlich für die Entwicklung eines Organismus; vielmehr werden die Genaktivitäten u. a. durch sogenannte epigenetische Mechanismen gesteuert. Epigenetische Veränderungen sind nicht nur entwicklungspezifisch, sie können auch durch Umweltfaktoren induziert werden. Der bekannteste epigenetische Mechanismus zur Regulierung von Genaktivi-

ABB. 3 | CRISPR/CAS9-BASIERTE WERKZEUGE



täten ist die Methylierung bestimmter Nukleotide der DNA. Wenn Methylgruppen an Cytosinbasen andocken und dies in hoher Dichte an einer Sequenz erfolgt, kann dies zu einer Änderung der Chromatinstruktur im Zellkern führen. Die DNA ist im Zellkern um sogenannte Histone (Zellkern-Proteine) gewickelt. Bei einer dichten Methylierung von DNA-Sequenzen hat dies eine sehr kompakte Packung der Histone zur Folge und die Sequenz in dieser Region kann nicht abgelesen werden – sie ist „stummschaltet“. Die Histone besitzen darüber hinaus „Schwänze“, die aus dem Geflecht von DNA und Histonen herausragen, und deren Aminosäuren modifiziert werden können, was ebenfalls zu einer dichteren oder loseren Packung des Chromatins und damit zum Stummschalten oder Aktivieren von Gensequenzen führen kann. Histon-Modifikationen sind im Gegensatz zu Cytosin-Methylierungen sehr dynamisch; sie können sich innerhalb von Minuten ändern [2] und sind daher auch schwerer zu untersuchen.

Aufgrund dieser wichtigen regulatorischen Funktion epigenetischer Prozesse ist es sinnvoll, epigenetische Modifikationen gezielt im Genom setzen oder aufheben zu können und damit neue agronomisch relevante Eigenschaften zu induzieren. Die Epigenom-Editierung beschreibt dabei die gezielte Veränderung von DNA- oder Chromatin-Markierungen an bestimmten genomischen Bereichen. Dazu werden sogenannte Epi-Effektoren verwendet, die aus einer DNA-Erkennungsdomäne (Zink-Finger, TAL-Effektor oder modifizierter CRISPR/Cas9-Komplex) und der katalytischen Domäne eines Chromatin-modifizierenden Enzyms bestehen. Wird der CRISPR/Cas9-Komplex zur Epigenom-Editierung eingesetzt, wird ein modifiziertes Cas9 verwendet, bei der die DNA-schneidenden Domänen durch zwei Punktmutationen abgeschaltet wurden. Dieses dCas9 (*dead* Cas9) kann zwar noch gezielt DNA binden, aber

a) Das Cas9-Protein schneidet DNA mit Hilfe von zwei Nuklease-Domänen. Das Protein wird dabei von einer programmierbaren RNA (*single guide RNA*, sgRNA) an seine Ziel-DNA-Sequenz geführt. **b)** Der CRISPR/Cas9-Komplex kann auch zum Umschreiben von DNA verwendet werden. Dazu werden eine Cytosin-Deaminase und ein UGI fusioniert, so dass Cytosine in der Ziel-DNA-Sequenz zu Thyminen umgeschrieben werden können. Das Cas9-Protein wird dazu so verändert, dass nur der untere Strang der DNA geschnitten wird. Die Nuklease-Domäne, die den oberen Strang schneidet, wird inaktiviert (Stern). **c)** Beim Prime-Editing können gezielt nicht nur einzelne Cytosine, sondern beliebige, kurze DNA-Abschnitte umgeschrieben werden. Auch hier wird ein Cas9-Protein verwendet, in dem eine der Nuklease-Domänen inaktiv ist (Stern). An dieses Cas9 wird eine Reverse Transkriptase (RT) fusioniert. Die RT nutzt eine verlängerte sgRNA als Vorlage und schreibt diese ausgehend vom Schnitt in der Ziel-DNA-Sequenz in eine gewünschte DNA-Sequenz um. **d)** Auch kann Cas9 zur Epigenom-Editierung eingesetzt werden. Dazu wird ein Cas9-Protein verwendet, in dem beide Nuklease-Domänen inaktiv sind (Stern). Eine Methyltransferase hängt dann Methylgruppen an Cytosine in der Ziel-DNA Sequenz an.

nicht mehr schneiden. Stattdessen führt das dCas9-Protein das angehängte Chromatin-modifizierende Enzym wie eine Führe zur gewünschten DNA-Sequenz, um eine ortsspezifische DNA-Methylierung oder Histon-Modifizierungen durchzuführen [3]. Epigenetische Re-Programmierung wurde bereits erfolgreich in der Modellpflanze *Arabidopsis* verwendet, um eine verfrühte Blüte zu induzieren [4] und die physiologische Leistung unter Trockenheit zu verbessern [5].

Im Gegensatz zu Veränderungen auf DNA-Sequenzebene wurde die Vererbung von epigenetisch induzierten Eigenschaften bisher nur selten über mehr als zwei Generationen beobachtet. Die Epigenom-Editierung bietet daher vor allem Anwendungsmöglichkeiten bei gärtnerisch genutzten Kulturpflanzen, die häufig ungeschlechtlich vermehrt werden und bei denen die epigenetische Genom-Editierung leichter zu erhalten und damit in den Nachkommen stabiler ist.

Wie kommt das Werkzeug in die Zelle?

Die zuvor beschriebenen Werkzeuge können auf verschiedene Arten in Zellen eingebracht werden. Bei Pflanzen geschieht das entweder über ein physikalisches Verfahren (dem Beschuss mit DNA-, RNA- oder Protein-beschichteten Partikeln), die Polyethylenglykol-vermittelte Transformation von ► Protoplasten oder über das Bodenbakterium *Rhizobium radiobacter* (meist noch als *Agrobacterium tumefaciens* bekannt). Ziel ist es, entweder die genetische Information für die Werkzeuge ins Erbgut einzubauen (stabil zu integrieren = transgen) oder nur zeitweilig (transient) wirken zu lassen. Wird die genetische Information für die molekularen Werkzeuge stabil integriert, produziert die Pflanze das Werkzeug selbst und dieses wird aktiv, um die Mutationen an der gewünschten Stelle zu erzeugen. In den nächsten Generationen müssen dann Nachkommen ausgewählt werden, die den Mendel'schen Gesetzen folgend das Transgen wieder verloren haben und nur die präzise Veränderung in der Zielregion aufweisen. Dies kann für bestimmte Pflanzen eine große Herausforderung darstellen, wenn sie beispielsweise nicht sexuell vermehrt werden oder sehr lange Generationszeiten haben [6]. Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, wird entweder nur die Transportform des Erbgutes (RNA) direkt in die Zellen eingeschleust oder der im Reagenzglas produzierte, bereits fertige Werkzeugkomplex als Protein (TALEN, CRISPR/Cas9-Ribonukleotidprotein) in die Pflanzenzellen übertragen. Beide Methoden haben den Vorteil, dass keine DNA – also kein Transgen – ins Erbgut eingebaut wird und dieses somit auch nicht wieder eliminiert (aussegregiert, siehe dazu Glossar ► Segregation) werden muss. Allerdings ist RNA weniger stabil als DNA und somit nur kurze Zeit aktiv, wodurch die Wirkung des Werkzeugs einschränkt sein kann. Die Übertragung des bereits fertigen Werkzeugkomplexes hat außerdem den Vorteil, dass die Proteine direkt nach der Übertragung wirksam sind und nicht erst in der Zelle hergestellt werden müssen. Ein

Nachteil der Methode ist jedoch, dass keine Markergene zum Beispiel für Antibiotika oder Herbizidtoleranz mit übertragen werden können. Diese werden üblicherweise verwendet, um während der Regenerationsphase nur die Pflanzen zu selektieren, die das Transgen für das Werkzeug erhalten haben und damit mit großer Wahrscheinlichkeit auch eine Veränderung tragen. Ohne diese Möglichkeit muss eine Vielzahl von Pflanzen auf Mutationen hin untersucht werden, da nur Modifikationen, die einen visuellen oder entwicklungsbedingten Vorteil gegenüber unveränderten Pflanzen haben, unmittelbar detektierbar sind.

Die DNA-freien Werkzeuge wurden bereits erfolgreich in verschiedenen landwirtschaftlich wichtigen Pflanzen angewendet. In einer Studie mit Mais [7] wurden die zwei Gene MS26 und MS45 ausgeschaltet, die beim Züchtungsprozess eine wichtige Rolle spielen. Dies führt zu männlicher Sterilität und erleichtert die Herstellung von Hybridpflanzen. Eine Studie mit Weizen [8] hatte zum Ziel, längere und breitere Körner und somit ein höheres Ertragspotenzial zu erzielen. Dazu wurden die Gene TaGW2 und TaGASR7 erfolgreich und präzise mutiert. In Kartoffeln [9] wurde die Stärkezusammensetzung verändert. Stärke setzt sich aus Amylose und Amylopektin zusammen. Eine Hochamylopektin-haltige Stärke hätte Verwendung in Lebensmitteln für Menschen mit Typ-2-Diabetes oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Des Weiteren wurden in Tomaten mittels DNA-freier Werkzeuge Gene verändert, um die Blüte zu beschleunigen, einen kompakten Wuchs und einen insgesamt schnelleren Lebenszyklus zu erreichen [10].

Praktische Erwägungen eines Züchters

Um Genom-Editierung in der praktischen Züchtung zu nutzen, werden Kenntnisse über Zielsequenzen im Genom der jeweiligen Kulturpflanze benötigt. Hier gibt es jedoch große Unterschiede zum Wissensstand bei landwirtschaftlich und gartenbaulich genutzten Pflanzen. In der Forschung wurde in der Vergangenheit häufig mit relativ einfachen, gut studierten und genomisch genau charakterisierten Modellarten wie der Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*) gearbeitet. Im Gegensatz dazu enthalten landwirtschaftlich wichtige Kulturpflanzen häufig ein komplexes Genom mit teilweise hohen ► Ploidiestufen (hohe Anzahl von Chromosomensätzen). Weizen ist beispielsweise hexaploid, enthält also drei Kopien eines zweifachen (diploiden) Chromosomensatzes in jeder Zelle. Hier bieten sich durch das Wirkprinzip der Genom-Editierung neue züchterische Möglichkeiten, die aufgrund des Vorhandenseins vieler Genkopien mittels klassischen genetischen Mutagenese- oder Transformationsmethoden nur schwer zu erreichen sind. Genom-Editierung wirkt hingegen an allen vorkommenden spezifischen Zielsequenzen – egal, wie oft diese im Genom vorkommen. Dadurch ist es möglich, alle sequenzgleichen Kopien (Allele) eines Gens unabhängig – aber gleichzeitig – zu verändern [11, 12]. Weiterhin kann Genom-Editierung

auch eingesetzt werden, um die genetische Variation durch gezielte Umlagerung ganzer chromosomaler Bereiche (sog. *chromosome engineering*) zu erhöhen oder auch gezielt Genombereiche für vorteilhafte Sorteneigenschaften von benachbarten Bereichen mit nachteiligen Eigenschaften physisch zu trennen. Solche Veränderungen können in klassischen Kreuzungsverfahren aufgrund ihrer physischen Nähe nicht durch zufällig auftretende Rekombinationen erzielt werden [13].

Mittlerweile gibt es bereits einen ansehnlichen Anteil an sequenzierten und molekular sehr gut untersuchten landwirtschaftlich genutzten Kulturpflanzenarten wie Mais, Reis, Weizen oder Raps. Die entsprechenden Züchtungsunternehmen haben oft eine Größe, die es ihnen ermöglichte, konsequent über Jahrzehnte in die Erforschung der molekularen Grundlagen ihrer Arten und Sorten zu investieren. Gleichzeitig könnten in Zukunft auch kleinere Unternehmen und Start-ups die Möglichkeit haben, mit den nun verfügbaren Methoden neue und

auch speziellere Geschäftsfelder anzugehen. In der Landwirtschaft sind die Weichen für eine effiziente Nutzung von Genom-Editierung damit bereits gestellt und die ersten kommerziellen Anwendungen kommen auf den Markt.

Bei den meisten gartenbaulichen Kulturen sehen die Verhältnisse jedoch anders aus als in der Landwirtschaft. Im Gemüsebereich gibt es eine deutlich größere Vielfalt an botanischen Arten, von denen nur wenige gut molekular charakterisiert oder gar sequenziert sind. Durch diese Lücke an molekularem Grundlagenwissen, deren Behebung oft ein zu hoher Investitionsbedarf der jeweiligen Züchtungsfirmen entgegensteht, rückt hier die Verwendung von molekularen Markern für eine effektive klassische kommerzielle Züchtung in den Vordergrund. Beispiele für die Nutzung von Genom-Editierung für die Züchtung sind zwar vorhanden, beschränken sich aber bisher eher auf den akademischen Forschungsbetrieb [14, 15].

Noch extremer sieht es im Zierpflanzenbereich aus. Hier gibt es eine unübersehbare Fülle an Arten und Sorten, die in der Regel überhaupt nicht oder nur in Ansätzen molekular charakterisiert sind, so dass molekulare Ziele für die Genom-Editierung rar sind. Lediglich die Biosynthese vieler Blütenfarbstoffe ist relativ gut untersucht und bietet bereits Eingriffsmöglichkeiten zur Erzeugung neuer Farbvarianten [16]. Hierbei ist es durch den Einsatz von Genom-Editierung möglich, die über lange Jahre herausgezüchtete Kombination vieler vorteilhafter Eigenschaften in Elitematerial zu erhalten und nur gezielt eine einzige Eigenschaft – also z. B. die Blütenfarbe – zu variieren.

Züchtungsbetriebe sind weitgehend mittelständisch organisiert und können sich keine hohen Aufwendungen für eine eigene biotechnologische Grundlagenforschung im jeweiligen Genpool leisten. Mit zunehmender Zugänglichkeit und fallenden Preisen zur Erzeugung molekularer Daten wird sich dies in Zukunft allerdings ändern. Bis dahin ist es aber noch ein weiter Weg, wenngleich es auch hier nicht an Ideen für den Einsatz von Genom-Editierung mangelt, die Branche dieser Technologie prinzipiell offen gegenübersteht und auch die regulatorischen Hürden geringer sind als im Lebensmittelbereich [17].

Was ist aktuell in der Entwicklung und wie kommen die neuen Sorten auf den Markt?

Als Ergänzung des Werkzeugkastens züchterischer Methoden sind die möglichen Anwendungen von Gen-Editierung genauso breit wie Zuchtziele im Allgemeinen: Über die Anpassung an biotische (Resistenzen gegen Schädlinge) und abiotische (Anpassung an Umweltbedingungen) Stressfaktoren, über verbesserte Inhaltsstoffe bis hin zur Erhöhung des Ertragspotenzials gibt es bereits eine ganze Reihe von konkreten Beispielen. Den wohl umfassendsten Überblick dazu gibt die Datenbank des EU-SAGE-Projektes (<https://www.eu-sage.eu/genome-search>), einer gemeinsamen Aktion von europäischen Pflanzenforschungseinrichtungen unter Federführung des *Vlaams Instituut voor*

GLOSSAR

Basen-Editierung: Eine Technik der Genom-Editierung, um gezielt einzelne Basen in der DNA umzuschreiben, ohne einen Doppelstrangbruch hervorzurufen. Damit können präzise Punktmutationen ausgelöst oder korrigiert werden und genetische Variationen erzeugt werden.

Chromatin: Chromatin ist die komplexe Struktur aus DNA und Proteinen in eukaryotischen Zellen.

Histon: Histone sind Proteine, auf denen die DNA aufgewickelt ist, um sie zu verpacken und zu organisieren.

Homologie-gesteuerte Rekombination: Ein molekularer Prozess, bei dem zwei DNA-Sequenzen aufgrund ihrer Ähnlichkeit (Homologie) miteinander rekombinieren und genetische Variationen erzeugen können. Bei der Reparatur von DNA-Schäden wird über die Homologie-gesteuerte Rekombination eine intakte Kopie als Vorlage zur Reparatur der zerstörten Kopie verwendet.

Nicht-homologe Endverknüpfung: Ein Prozess, bei dem DNA-Enden direkt miteinander verknüpft werden, ohne eine homologe Vorlage zu verwenden. Diese Art der Verknüpfung kann zu Mutationen und genetischen Veränderungen führen.

Ploidiestufen: Die Ploidiestufe gibt die Anzahl der Chromosomensätze in eukaryotischen Zellen an. Enthält eine Zelle nur einen Chromosomensatz, wird sie als haploid (1n) bezeichnet; eine Zelle mit doppeltem Chromosomensatz ist diploid (2n). Besonders bei Pflanzen gibt es noch höhere Ploidiestufen, die einen triploiden (3n), tetraploiden (4n) oder eine noch höhere Anzahl an Chromosomensätzen beschreiben.

Protoplast: Die kleinste, selbstständig lebensfähige Einheit einer Pflanze ist eine Zelle, die von einer Zellwand umschlossen ist. Diese Zellwand kann enzymatisch abgebaut werden und den Protoplasten freigeben, der dann nur noch von der Zellmembran umschlossen ist. Protoplasten werden oft in der Zellkultur und zur Genom-Editierung verwendet, da sie DNA und Proteine aufnehmen oder miteinander fusioniert werden können.

Segregation: Segregation beschreibt die Aufspaltung genetischen Materials während der sexuellen Vermehrung. Dabei werden die Erbanlagen zufällig auf die Tochterzellen verteilt und es können neue genetische Kombinationen entstehen. Segregation kann auch während der Zellteilung z. B. durch crossing-over zwischen zwei Chromosomen stattfinden.

Sexuelle Vermehrung: Die sexuelle Vermehrung von Pflanzen erfolgt durch Bestäubung der weiblichen Blütenorgane mit den männlichen Pollen und ermöglicht damit genetische Rekombination. Im Gegensatz dazu erfolgt die vegetative Vermehrung asexuell durch die Bildung von Ausläufern, Senkern oder Knollen.

TAB 1. BEISPIELE FÜR NUTZPFLANZEN, DIE MIT HILFE DER NEUEN GENOMISCHEN TECHNIKEN VERÄNDERT WURDEN

Pflanzenart	Zuchtziel	NGT	Publikation
Reis (<i>Oryza sativa</i>)	Resistenz gegen bakterielle Infektion mit <i>Xanthomonas</i>	TALENs	Shan et al., 2013 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3968307/
Soja (<i>Glycine max</i>)	verbesserte Ölqualität	TALENs	Haun et al., 2014 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24851712/
Kartoffel (<i>Solanum tuberosum</i>)	Resistenz gegen <i>Phytophthora infestans</i> , Erreger der Kraut- und Knollenfäule	Cis-Genese	Haverkort et al., 2016 https://link.springer.com/article/10.1007/s11540-015-9312-6
Banane (<i>Musa musa</i>)	Beta-Carotin in der Frucht zur Vitamin-A-Versorgung	CRISPR	Kaur et al., 2020 https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1096717620300331
Raps (<i>Brassica napus</i>)	Pilzresistenz gegen <i>Verticilium</i>	CRISPR	Pröbsting et al., 2020 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pbi.13394
Reis (<i>Oryza sativa</i>)	Trockentoleranz durch verringerte Anzahl von Spaltöffnungen	CRISPR	Karavolias et al., 2023 https://academic.oup.com/plphys/article/192/2/1168/7085312

Biotechnologie (VIB) in Gent (Belgien). Die Datenbank hat mittlerweile über 740 Einträge von publizierten Arbeiten an über 60 Pflanzenarten (Stand Juli 2023). Es ist dabei hervorzuheben, dass es sich dabei ausschließlich um Arbeiten mit landwirtschaftlich relevanten Merkmalen und an Kulturpflanzen handelt. Reine Grundlagenforschung mit der Modellpflanze Ackerschmalwand ist also nicht vertreten. Dass die Datenbank dennoch bereits eine solche Fülle von Studien auflisten kann, zeigt das Potenzial der Neuen Genomischen Techniken (NGTs) in den rund 15 Jahren seit ihrer ersten Anwendung in Pflanzen. Bei den verwendeten Methoden führt „CRISPR“ mit über 600 Einträgen deutlich vor TALENs (30). In Bezug auf die Pflanzenart gibt es die meisten Einträge für Reis (230), gefolgt von Tomate (100) und Mais (50). Als Zuchtziele werden vor allem Ertragspotenzial und verbesserte Inhaltsstoffe angegeben (jeweils ca. 160), gefolgt von Krankheitsresistenzen (130 Einträge). Einige ausgewählte Beispiele werden in Tabelle 1 gezeigt. Bis auf den Markt haben es in der Kürze der Zeit bereits eine Tomate mit veränderten Inhaltsstoffen, eine Sojabohne mit verbesserter Ölzusammensetzung sowie in diesem Jahr Senf mit weniger Bitterstoffen, dessen Blätter als Salat verwendet werden sollen, geschafft. Eine Reihe weiterer Pflanzen ist in der Entwicklung.

Welche der genannten möglichen Anwendungen tatsächlich ihr Potenzial entfalten können, hängt maßgeblich davon ab, wie die mittels Genom-Editierung veränderten Pflanzen unter dem Gentechnik-Recht reguliert werden. Hierbei gibt es weltweit deutliche Unterschiede zwischen verschiedenen Staaten und Weltregionen. Die Spanne reicht dabei von Ländern wie Argentinien, bei denen Genom-Editierung nicht anders reguliert ist als konventionelle Züchtung, bis hin zur Europäischen Union oder Neuseeland, wo genomeditierte Pflanzen derzeit genauso streng reguliert sind wie solche, die durch klassische gentechnische Verfahren entstanden sind. In vielen anderen Staaten wie den USA oder Australien gibt es abgeschwächte Regeln, die auf einer Fall-zu-Fall-Entscheidung über die Zulassung entscheiden. Doch in Europa kommt Bewegung in

die Diskussion. Am 5. Juli 2023 stellte die EU-Kommission einen von Seiten der Wissenschaft lang erwarteten Gesetzesvorschlag für eine neue Regulierung von Pflanzen vor, die mittels NGT entstanden sind (https://food.ec.europa.eu/plants/genetically-modified-organisms/new-techniques-biotechnology_en). Darunter fasst die EU-Kommission eine Reihe von biotechnologischen Methoden zusammen, die nach 2001 (also nach der letzten Reform des Gentechnikrechts) entwickelt wurden. Neben der Genom-Editierung zählt die Kommission auch die Cis-Genese dazu, also den Gentransfer innerhalb einer Art.

Dem Vorschlag zufolge würden NGT-Pflanzen in zwei Kategorien eingeteilt: In Kategorie 1 werden Pflanzen eingeordnet, die auch natürlich oder durch bisherige Züchtungsmethoden entstehen könnten oder in die Gene übertragen wurden, die aus dem Zuchtpool der jeweiligen Kulturpflanzenart stammen (Cis-Genese). Alle anderen Pflanzen, die unter Verwendung von NGTs gezüchtet werden, fallen in Kategorie 2. In welche Kategorie eine Pflanze eingeordnet wird, würde von den jeweils zuständigen nationalen Behörden der Mitgliedsstaaten bewertet werden. Kategorie-1-Pflanzen sollten dem Entwurf zufolge nach dieser Bewertung keinen anderen Regeln unterliegen als konventionell gezüchtete Pflanzen auch. Allerdings mit der Einschränkung, dass eine Eintragung in eine neue Datenbank erfolgen muss und Saatgut solcher Sorten als „NGT“ gekennzeichnet werden muss. So soll gewährleistet werden, dass NGT-Sorten nicht im Bio-Landbau verwendet werden, denn dort bleibt der Einsatz auf eigenen Wunsch der Bio-Branche verboten. Die Regulierung von Kategorie-2-Pflanzen soll sich an der bestehenden Gentechnik-Regulierung orientieren, sich aber auf die konkreten Eigenschaften der Pflanzen beziehen und Risiken untersuchen, für die es konkrete Anhaltspunkte gibt. Außerdem soll es eine Reihe von definierten Nachhaltigkeitskriterien geben, die eine vereinfachte Zulassung ermöglichen sollen. Für Kategorie-2-Pflanzen würde eine Kennzeichnungspflicht auch auf dem Endprodukt gelten, allerdings soll diese um Erläuterungen ergänzt werden, mit welchem Ziel diese Pflanzen gentechnisch verändert wurden.

Nach der Sommerpause 2023 wurde der Vorschlag im Zuge des legislativen Prozesses bereits kontrovers diskutiert. Die spanische EU-Ratspräsidentschaft hat einen ambitionierten Fahrplan aufgesetzt, um noch vor den Wahlen zum EU-Parlament im Juni 2024 zu einer Entscheidung zu kommen. So hat bereits im Oktober 2023 die Berichterstatterin des EU-Parlaments ihre Einschätzungen zum Entwurf vorgelegt, die weitestgehend positiv ausfielen. Außerdem war der Entwurf im Dezember 2023 Thema in den zuständigen Ausschüssen des EU-Parlaments und soll schon im Januar im Plenum abgestimmt werden. Auch der Ministerrat der Mitgliedsstaaten hat im Dezember 2023 erstmals über einen Kompromissvorschlag der spanischen Ratspräsidentschaft abgestimmt. Obwohl nur sieben Mitgliedsstaaten dagegen stimmten, bekam der Vorschlag noch keine qualifizierte Mehrheit. Deutschland hat sich, vertreten durch Bundeslandwirtschaftsminister Cem Özdemir, enthalten. Es wird also noch weiter verhandelt und es ist offen, ob der abschließende Trilog zwischen Rat, Parlament und Kommission noch vor den Wahlen abgeschlossen werden kann. Nach der Entscheidung ist außerdem ein zweijähriger Implementierungszeitraum vorgesehen, so dass die neue Regulierung frühestens 2026 in Kraft tritt.

Zusammenfassung

Um eine hocheffiziente und gleichzeitig umweltschonende Landwirtschaft zu verwirklichen, ist die Züchtung neuer Pflanzensorten unerlässlich. Dies gewinnt zusätzlich an Bedeutung angesichts der klimatischen Veränderungen und der Notwendigkeit, den Einsatz von chemischen Pflanzenschutzmitteln und mineralischem Dünger zu reduzieren. Die neuen Züchtungsmethoden der Genom-Editierung liefern hierfür wertvolle Werkzeuge, die auf unterschiedliche Weise eingesetzt werden können. Bereits heute wurden mehr als 60 Arten von Kulturpflanzen mit diesen Werkzeugen züchterisch bearbeitet und landwirtschaftlich relevante Merkmale realisiert. Pflanzenzüchter sehen ein großes Potenzial vor allem für Kulturpflanzen, für die schon umfangreiche genetische Informationen vorliegen. Nach langen kontroversen Diskussionen liegt nun ein Entwurf der Europäischen Kommission für eine Neuregulierung von Pflanzen, die mittels „Neuer Genomischer Techniken“ (NGTs) entwickelt wurden, vor.

Summary

New breeding technologies – what can be achieved with which methods

To achieve a highly efficient and at the same time environmentally friendly agriculture the breeding of new varieties of plants is imperative. This has become even more vital in the face of climate change and the necessity to reduce the application of chemical plant protection products and mineral fertilizers. The new breeding methods of genome editing provide valuable tools which can be used in a number of ways. Already today, more than 60 crop species have been

bred using these tools, and agriculturally relevant traits have been optimized. Plant breeders see a great potential especially for crops for which comprehensive genetic information is already available. After long controversial discussions, a draft of the European Commission for a new regulation of plants that have been bred by using “New Genomic Techniques“ (NGTs) is now available.

Schlagworte:

Nachhaltige Landwirtschaft, klimaangepasste Pflanzensorten, Werkzeuge der Genom-Editierung, Epigenom, DNA-freie Genomeditierung, neuer Rechtsrahmen

Literatur

- [1] F. Urnov et al. (2010). Genome editing with engineered zinc finger nucleases. *Nat. Rev. Genet.* 11, 636–646.
- [2] C. L. Peterson, M. A. Laniel (2004). Histones and histone modifications. *Curr. Biol.* 14, R546–R551.
- [3] M. Moradpour, S. N. A. Abdulah (2020). CRISPR/dCas9 platforms in plants: strategies and applications beyond genome editing. *Plant Biotechnol. J.* 18, 32–44.
- [4] A. Papikian et al. (2019). Site-specific manipulation of *Arabidopsis* loci using CRISPR-Cas9SunTag systems. *Nat. Commun.* 10, 729.
- [5] B. P. De Melo et al. (2020). Transcriptional modulation of AREB-1 by CRISPRa improves plant physiological performance under severe water deficit. *Sci. Rep.* 10, 16231.
- [6] T. Cardi et al. (2023). CRISPR/Cas-mediated plant genome editing: outstanding challenges a decade after implementation. *Trends Plant Sci.* 16, S1360-1385(23)00164-4.
- [7] S. Svitashv et al. (2016). Genome editing in maize directed by CRISPR–Cas9 ribonucleoprotein complexes. *Nature Comm.* 7, 13274.
- [8] Z. Liang et al. (2017). Efficient DNA-free genome editing of bread wheat using CRISPR/Cas9 ribonucleoprotein complexes. *Nature Comm.* 18, 14261.
- [9] M. Andersson et al. (2018). Genome editing in potato via CRISPR-Cas9 ribonucleoprotein delivery. *Physiol. Plant* 164, 378–384.
- [10] Z. Liu et al. (2022). DNA methylation in tomato fruit ripening. *Physiologia Plantarum* 174, e13627.
- [11] T. Trono, N. Pecchioni (2022). Candidate Genes Associated with Abiotic Stress .Response in Plants as Tools to Engineer Tolerance to Drought, Salinity and Extreme Temperatures in Wheat: An Overview. *Planta* 11, 3358.
- [12] J. G. Schaart et al. (2021). Genome editing og polyploid crops: prospects, achievements and bottlenecks. *Transgenic Res.* 30, 337–351.
- [13] N. Capdeville et al. (2021). Sophisticated CRISPR/Cas tools for fine-tuning plant performance. *Plant Physiol.* 257, 153332.
- [14] T. Das et al. (2022). Exploring the potential of CRISPR/Cas genome editing for vegetable crop improvement: an overview of challenges and approaches. *Biotechnol. Bioeng.* 120, 125–1228.
- [15] Z. Ma et al. (2023). Applications of CRISPR/Cas genome editing in economically improtant fruit crop: recent advances and future directions. *Mol. Horticult.* 3, 1, <https://doi.org/10.1186/s43897-023-00049-0>.
- [16] D. Nitarska et al. (2018). The rare orange-red colored *Euphorbia pulcher-rima* cultivar ‘Harvest Orange’ shows a nonsense mutation in a flavonoid 3'-hydroxylase allele expressed in the bracts. *BMC Plant Biol.* 18(1), 216.
- [17] C. Jin et al. (2023). Creating novel ornamentals via new strategies in the era of genome editing. *Front Plant Sci* 14, 1142866.

Verfasst von:



Robert Boehm studierte Biologie in Freiburg im Breisgau und promovierte im Bereich Metabolic Engineering am Lehrstuhl für Pharmazeutische Biologie der Universität Tübingen. Anschließend arbeitete er am Institut für Molekulare Physiologie und Biotechnologie der Pflanzen der Universität Bonn im Bereich Molecular Farming. Im Jahr 2007 wechselte er zur Firma Selecta One nach Stuttgart als Leiter Forschung und Entwicklung. Er ist aktuell Leiter der Abteilung Molekularbiologie im Labor von Selecta One.



Gabi Krczal studierte Biologie und Chemie an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg und promovierte dort über Phytoplasma-Erkrankungen bei Obstgehölzen. Sie leitete dann zunächst die Abteilung Virologie an der Landesanstalt für Pflanzenbau und Pflanzenschutz in Mainz, danach das Centrum Grüne Gentechnik an der Staatlichen Lehr- und Forschungsanstalt in Neustadt an der Weinstrasse. Seit 2005 ist sie Geschäftsführerin der RLP AgroScience gGmbH, ebenfalls in Neustadt an der Weinstrasse.



Götz Hensel studierte Biotechnologie an der Technischen Universität Magdeburg. Seine Promotion zum Thema sekretorischer Proteine in Tabaksuspensionen absolvierte er in der AG Hefegenetik am Leibniz-Institut für Pflanzen-genetik und Kulturpflanzenforschung (IPK). Nach seiner Postdoc-Zeit bei Fredy Altpeter war er lange Jahre Laborleiter in der AG Pflanzliche Reproduktionsbiologie am gleichen Institut. Seit 2020 leitet er das Centre for Plant Genome Engineering an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.



Jana Streubel studierte Biologie an der Martin-Luther-Universität in Halle (Saale) und promovierte dort 2015. Seitdem arbeitet sie als Postdoc in der Abteilung für Pflanzenbiotechnologie an der Leibniz Universität in Hannover.



Robert Hoffie hat an der Universität Hannover Pflanzenbiotechnologie studiert und anschließend am Leibniz-Institut für Pflanzen-genetik und Kulturpflanzenforschung (IPK) in Gatersleben zur Genom-Editierung von Gerste mit dem Ziel einer Virusresistenz promoviert. Derzeit ist er als Postdoc am IPK tätig.

Korrespondenz

Prof. Dr. Gabi Krczal
Geschäftsführerin
RLP AgroScience GmbH
Breitenweg 71
D-67435 Neustadt
E-Mail: gabi.krczal@agrosience.rlp.de



WISSENSCHAFTLICHE TIERVERSUCHE – NOTWENDIG ODER ENTBEHRLICH?



**Wozu wissenschaftliche Tierversuche?
Was leisten Alternativmethoden – was nicht?
Welche ethischen Fragen stellen sich dabei?**

26. Juni 2024, 17:00 bis 19:00 Uhr via ZOOM

- Prof. Dr. Thomas Korff**
Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Universität Heidelberg
- Prof. Dr. Dr. h.c. Ursula Wolf**
Philosophische Fakultät der Universität Mannheim
- Prof. Dr. Gero Hilken** - Moderation
Universität Duisburg-Essen



Registrierung unter
<https://t1p.de/VBIO-Dialogforum-2>



Verband | Biologie, Biowissenschaften
& Biomedizin in Deutschland

**GEMEINSAM
FÜR DIE**

BIEWISSENSCHAFTEN

Gute Gründe, dem VBIO beizutreten:

- Werden Sie Teil des größten Netzwerks von Biowissenschaftlern in Deutschland.
- Unterstützen Sie uns, die Interessen der Biowissenschaften zu vertreten.
- Nutzen Sie Vorteile im Beruf.
- Bleiben Sie auf dem Laufenden – mit dem VBIO-Newsletter und dem Verbandsjournal „Biologie in unserer Zeit“.
- Treten Sie ein für die Zukunft der Biologie.



www.vbio.de

Jetzt beitreten!

