



POINT NEWSLETTER NR. 261 – MÄRZ 2024

Aktuelle Biotechnologie

INHALT

Neue Züchtungsverfahren

Höhere Weizen-Erträge durch Genomeditierung mit CRISPR/Cas9 2

Medizin

Präzise Fehlerkorrektur im Mitochondrien-Genom mit TALEN 3

Ernährung

Alternative Proteine aus genetisch verbessertem *Apergillus*-Pilzmycel 4

Gesundheit

Weniger Arsen in genomeditiertem Reis 5

NEUE ZÜCHTUNGSVERFAHREN

Höhere Weizen-Erträge durch Genomeditierung mit CRISPR/Cas9

Für 40 % der Menschheit ist Weizen ein wichtiges Grundnahrungsmittel. Um die Versorgung der wachsenden Weltbevölkerung zu sichern, wird intensiv an der nachhaltigen und umweltverträglichen Steigerung der Produktivität gearbeitet. Hierfür können Sorten mit verbessertem Ertrag einen entscheidenden Beitrag leisten, und neue Züchtungsverfahren wie die Genomeditierung können die gezielte Entwicklung solcher Sorten deutlich beschleunigen.

Die [EU-SAGE Datenbank](#) verzeichnet Ende März 2024 bereits 868 Forschungs- und Entwicklungsprojekte für genomeditierte Nutzpflanzen mit verbesserten Eigenschaften. Das am häufigsten angestrebte Züchtungsziel, bei 22 % der Projekte, ist eine Verbesserung der Erträge. Mehr als die Hälfte aller insgesamt bekannten Projekte stammt aus China. Das unterstreicht die Bedeutung, die dort den neuen Züchtungstechnologien beigemessen wird. Zwei Publikationen der letzten Wochen aus China zeigen unterschiedliche Ansätze auf.

Yuheng Yang von der Southwest University in Chongqing beabsichtigte zusammen mit seinem Team, die Resistenz von Weizenpflanzen gegen verschiedene wichtige Krankheitserreger zu steigern. Sie schalteten mit Hilfe von CRISPR/Cas9 das Regulatorprotein MAP Kinase Phosphatase 1 (MKP1) in den Pflanzen aus, weil aus Versuchen mit Modellpflanzen bekannt war, dass MKP1 die Krankheitsabwehr unterdrückt. Tatsächlich konnten sie zeigen, dass die genomeditierten Weizenpflanzen eine verbesserte Resistenz sowohl gegen den Gelbrost (*Puccinia striiformis*) als auch gegen den Echten Mehltau (*Blumeria graminis*) aufwiesen. In vielen Fällen führen dauerhaft aktivierte Resistenzmechanismen in

Pflanzen zu einer erhöhten Stoffwechselbelastung, und wirken sich dadurch nachteilig auf das Wachstum aus. Die Forschenden waren daher positiv überrascht, dass ihre MPK1-genomeditierten Weizenpflanzen mindestens gleich gross wie unveränderte Pflanzen waren, mehr als 10 % grössere Körner hatten und entsprechende höhere Erträge lieferten. So konnten sie zwei Fliegen mit einer Klappe schlagen, und sowohl resistenter als auch ertragsstärkere Pflanzen erzeugen.

Gezielt auf höhere Erträge ausgerichtet war der Forschungsansatz von Min Fan, Jun Xiao, Ming-Yi Bai und Mitarbeitenden aus Qingdao und Beijing. Sie identifizierten durch Untersuchung von mehreren hundert Weizensorten das mit Ertragseigenschaften verknüpfte *TabHLH489*-Regulatorgen, dessen Produkt das Körnerwachstum bremst. Inaktivierung des Gens mittels CRISPR/Cas9 führte zu längeren, schwereren Körnern und einem etwa 7 % höheren Ertrag. Die Forschenden konnten zeigen, wie das *TabHLH489*-Gen in den Pflanzen sowohl an der Reaktion auf Pflanzenhormone als auch am Zuckerhaushalt beteiligt ist.

Beide hier beschriebenen Projekte liefern Grundlagen für die Entwicklung ertragsverbesserter, genomeditierter Getreidesorten – ähnlich wie auch der Schweizer Freisetzungversuch mit genomeditierter Gerste ([POINT 260, 02/2024](#)), die in diesen Wochen ausgesät wird.

Quellen: Saifei Liu et al. 2024, [CRISPR-targeted mutagenesis of mitogen-activated protein kinase phosphatase 1 improves both immunity and yield in wheat](#), Plant Biotechnology Journal (online 16.02.2024); Jinyang Lyu et al. 2024, [The TaSnRK1-TabHLH489 module integrates brassinosteroid and sugar signalling to regulate the grain length in bread wheat](#), Plant Biotech. Journal (online 27.02.2024); [Genomeditierung für mehr Ertrag](#), Pflanzenforschung.de, 12.03.2024.

Präzise Fehlerkorrektur im Mitochondrien-Genom mit TALEd

Mitochondrien sind die kleinen Kraftwerke, die unseren Körperzellen die nötige Stoffwechselenergie zur Verfügung stellen. Sie verfügen über ihr eigenes Erbmateriale, unabhängig von dem Zellkern, der den Grossteil unserer genetischen Information beherbergt. Defekte im Mitochondrien-Erbgut können menschliche Erbkrankheiten mit sehr unterschiedlichen Krankheitsbildern auslösen. Diese betreffen vor allem Muskeln und Nerven, und können sich auch in mütterlich vererbtem Diabetes und Taubheit, einer Lähmung der Augenmuskeln und Degeneration der Netzhaut sowie epileptischen Anfällen äussern. Über 250 mitochondrialer Erbkrankheiten sind bekannt.

Während neue Techniken der Genchirurgie zunehmend zur Behandlung von genetischen Defekten des Erbguts im Zellkern eingesetzt werden können, stecken die Ansätze zur Korrektur von Gendefekten in den Mitochondrien noch in den Kinderschuhen. Das hängt auch damit zusammen, dass eines der Standardwerkzeuge der Genomeditierung, CRISPR/Cas9, in Mitochondrien nur eingeschränkt funktioniert. Es ist schwierig, die zur Programmierung der Erkennungsposition im Genom für die Cas9-Nuklease erforderliche gRNA in die Mitochondrien einzubringen.

Daher werden für genetische Veränderungen in Mitochondrien bevorzugt andere Proteine eingesetzt, die ohne zusätzliche RNA-Komponente an definierte Positionen im mitochondrialen Genom binden und dort Veränderungen auslösen können. Dazu gehören TALEds («TALE-linked deaminases»). Das sind Hybridproteine aus programmierbaren TALE-DNA-Bindeproteinen und einer Deaminase, welche im Erbgut an der Bindeposition die chemische Umwandlung von Adenin zu Guanin und damit eine punktförmige genetische Veränderung bewirken - vergleichbar mit der «Suchen – Ersetzen» Funktion eines Textverarbeitungsprogramms.

Ein grosse Forschungsteam aus Südkorea beschreibt jetzt ein deutlich verbessertes TALEd-Verfahren. Durch gezielte Mutationen in dem Hybridprotein konnten sie dessen Spezifität deutlich steigern. Zunächst konnten sie eine Nebenaktivität, durch die TALEds in den Mitochondrien auch dort vorhandene RNAs modifizieren, um mehr als 99 % reduzieren. Auch genetische Veränderungen an unerwarteten, weit entfernten Positionen im Genom («off-target edits») sowie solche in der Nähe der gewünschten Bindestelle, aber nicht an der geplanten Position («bystander edits»), konnten reduziert werden. Dadurch verbesserte sich die Verträglichkeit der Behandlung in isolierten Zellen und in Embryonen deutlich.

Als Beleg der Wirksamkeit ihres verbesserten TALEd-Ansatzes führten die Forschenden zunächst in isolierten menschlichen Zellen in der Kulturschale erfolgreich definierte Veränderungen in das mitochondriale Genom ein. Anschliessend gelang es ihnen, in den Mitochondrien von Mäuse-Embryonen gezielt eine Mutation auszulösen, welche auch bei einer bekannten menschlichen Erbkrankheit (Leigh-Syndrom) gefunden wird. Die daraus entwickelten ausgewachsenen Mäuse wiesen Störungen der Herzfunktion auf.

Mit Hilfe dieses Tiermodells können jetzt Aspekte der menschlichen Erkrankung besser untersucht werden. Ziel der Forschenden ist, mit Hilfe des verbesserten TALEd-Verfahrens einst zur Korrektur von Fehlern im Mitochondriengenom und damit zur Heilung menschlicher Erbkrankheiten beitragen zu können

Quellen: Sung-Ik Cho et al. 2024, [Engineering TALE-linked deaminases to facilitate precision adenine base editing in mitochondrial DNA](#), Cell 187:95–109 (2024); [Korea University Study Explores a Novel and Precise Mitochondrial Gene Editing Method](#), Korea University Research News, 02.02.2024; Hong Thi Lam Phan et al. 2024, [Trends and prospects in mitochondrial genome editing](#), Exp. Mol. Med. 55: 871–878.



Sporeträger von *Aspergillus oryzae* unter dem Mikroskop
(Foto: [Yulianna.x / wikimedia.org](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Aspergillus_oryzae_spores.jpg))

ERNÄHRUNG

Alternative Proteine aus genetisch verbessertem *Aspergillus*-Pilzmycel

Neuartige Eiweissquellen als Alternative zu Fleisch können die Nachhaltigkeit der Lebensmittelproduktion verbessern, nachteilige Klimaauswirkungen reduzieren und zum Tierwohl beitragen. Pilze könnten dabei in der Zukunft eine zunehmende Rolle spielen, da sie sehr effizient pflanzliche Rohstoffe zu wohlschmeckenden Produkten veredeln können. In Asien werden Pilze schon seit Jahrtausenden dafür eingesetzt. Eine Studie aus dem Jahr 2022 zeigte, dass ein Ersatz von 20 % des weltweiten Rindfleischverzehr durch biotechnologisch erzeugte Mykoproteine aus Pilzen die globale Entwaldung halbieren könnte ([POINT 239, 05/2022](#)).

Allerdings war es bisher schwierig, die Eigenschaften der traditionell zur Lebensmittelproduktion verwendeten Pilze für die Entwicklung neuartiger Lebensmittel anzupassen, da nur wenige Stämme verfügbar waren, und entsprechende molekulare Methoden für ihre Verbesserung fehlten. Forschende aus den USA und aus Dänemark haben jetzt einen genetischen Werkzeugkasten entwickelt, um mit Hilfe der synthetischen Biologie den Edelschimmel *Aspergillus oryzae* zur Herstellung innovativer Produkte einzusetzen. Dieser wird bereits seit historischen Zeiten in Japan zur Fermentation von Sojasauce, Sake und Miso eingesetzt. Die filamentösen Pilze können aber auch zur Biomasse-Produktion mit einfachen Nährmedien in Bioreaktoren gezüchtet werden, und dienen so auch zunehmend als Quelle für alternative Proteine und als Fleischersatz.

Die Forschenden entwickelten zunächst einen neuartigen Ansatz, um mit Hilfe von CRISPR/Cas9-basierten Ribonukleoprotein-komplexen neue genetische

Informationen in *Aspergillus*-Pilze einzuschleusen und an präzise definierten Orten im Genom zu integrieren. Zudem stellen sie eine Serie von Promotorelementen zur Verfügung, durch welche die Genablesung in den Pilzen gesteuert werden kann.

Sie setzten dann die neu entwickelten Werkzeuge ein, um die Eigenschaften von *Aspergillus*-Pilzen zu verbessern. Sie verstärkten die Aablesung eines bereits in den Pilzen vorhandenen Gens und konnten so den Gehalt an dem schwefelhaltigen Vitamin Ergothionein, einem gesundheitsfördernden Antioxydans, steigern.

Zusätzlich gelang es ihnen, den Pilz durch Anpassung des Stoffwechsels und den Einbau eines Leghämoglobin-Gens aus Sojabohnen zur Produktion des roten Farbstoffes Häm anzuregen. Dieser spielt eine entscheidende Rolle für das Aussehen und den Geschmack von Fleisch. Tatsächlich entwickelten die genetisch veränderten *Aspergillus*-Pilze ein rot gefärbtes Mycel. Aus der Biomasse konnten die Forschenden ohne aufwändige Verarbeitung appetitliche Hamburger mit einem positiven Nährstoffprofil braten. Mit Hilfe des neuen genetischen Werkzeugkastens sollen jetzt auch weitere kulinarische Eigenschaften der Pilze, wie Fettgehalt, Textur und Mundgefühl, verbessert werden. So soll ein wohlschmeckendes und gesundes pflanzliches Produkt entstehen, das mit möglichst wenigen Verarbeitungsschritten als Fleischalternative verwendet werden kann.

Quellen: Vayu Maini Rekdal et al. 2024, [Edible mycelium bioengineered for enhanced nutritional value and sensory appeal using a modular synthetic biology toolkit](#), Nature Communications 15:2099; [It's Hearty, It's Meaty, It's Mold: Hacking the genome of fungi for smart foods of the future](#), Berkeley Lab News, 14.03.2024.

Weniger Arsen in genomeditiertem Reis

Das giftige und krebserregende Arsen findet sich in niedrigen Konzentrationen verbreitet in der Erdkruste. Es kann über das Grundwasser, durch Bewässerung, aber auch durch Verunreinigungen auf landwirtschaftliche Böden gelangen. Werden dort Nutzpflanzen angebaut, findet sich Arsen auch im Erntegut, und gelangt so in die menschliche Nahrungskette.

Besonders problematisch ist die Anreicherung von Arsen in Reispflanzen. In ihren Wurzeln verfügen die Pflanzen über Transportsysteme für Silizium, um dieses für das Pflanzenwachstum wichtige Spurenelement aufzunehmen. Allerdings vermitteln diese Transporter zugleich die Aufnahme von Arsen, wenn dieses im Boden oder im Wasser auf den Reisfeldern vorhanden ist. Die Anreicherung kann in manchen Weltregionen zu Arsenkonzentrationen in den Reiskörnern führen, die mehr als zehnfach über den von der WHO empfohlenen Höchstwert liegen. Wenn Reis zugleich einen hohen Anteil an der Gesamternährung hat, kann so eine chronische Gesundheitsbelastung entstehen. Das ist vor allem in Asien der Fall.

Chinesische Forschende zeigen nun, wie durch Genomeditierung mit CRISPR/Cas9 der Arsengehalt in Reiskörnern um mehr als die Hälfte gesenkt werden kann. Sie veränderten dafür in den Reiszurzel die beiden Gene *OsLsi1* und *OsLsi2*, die beide Transportproteine für die Aufnahme von Silizium und Arsen kodieren. Dabei ist

OsLsi1 für die Aufnahme der Spurenelemente aus der Umgebung in die Zellen verantwortlich, während *OsLsi2* die Weitergabe in den Saftstrom der Pflanze vermittelt.

Während sich bei Pflanzen mit ausgeschalteter *OsLsi1*-Funktion keine Änderungen im Arsengehalt zeigten, nahmen Pflanzen mit relativ kleinen Veränderungen im letzten Abschnitt des *OsLsi2*-Gens Arsen wesentlich langsamer über die Wurzeln auf. In Feldversuchen in China im Sommer 2022 zeigte sich eine reduzierte Arsenkonzentration in den Pflanzen im Vergleich zu der unveränderten Reissorte, der Arsengehalt der Körner ging um bis zu 63 % zurück. Wie bei einer Veränderung der Aktivität des Transporterproteins zu erwarten, war auch der Gehalt am gesundheitlich unbedenklichen Spurenelement Silizium reduziert. Das warf Fragen zu möglichen nachteiligen Folgen für das Pflanzenwachstum auf. Allerdings war im Freiland der Körnerertrag pro Reispflanze praktisch unverändert.

Umfangreichere Freilandversuche müssen jetzt zeigen, ob sich die genomeditierten Reissorten unter verschiedenen Umwelt- und Anbaubedingungen bewähren. Wenn das der Fall ist, könnten Reissorten mit reduziertem Arsengehalt schon bald einen Beitrag zum Schutz der Gesundheit breiter Bevölkerungskreise leisten.

Quelle: Xuejie Xu et al. 2024, [Editing Silicon Transporter Genes to Reduce Arsenic Accumulation in Rice](#), Environ. Sci. Technol. 58:1976–1985.

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