



---

## Heute schon geCRISPRt?

### Gentechnik für die Hosentasche:

Der neueste Quantensprung in Sachen Gentechnik heisst CRISPR.

[**C**lustered **R**egularly **I**nterspaced **S**hort **P**alindromic **R**epeats = gruppierte, kurze palindromische Wiederholungen in regelmässigen Abständen]

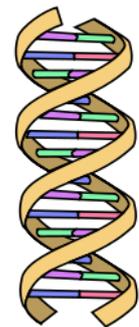
Es ist ganz einfach und billig, es geht schnell und arbeitet präzise. Mit CRISPR können mehrere Genabschnitte gleichzeitig aus der DNA von lebenden Zellen herausgeschnitten, verändert oder durch andere ersetzt werden. Wo bislang die gentechnische Veränderung eines einzigen Gens viele Monate gedauert hat, können nun mehrere Gene gleichzeitig und innert kürzester Zeit "editiert" werden. Und das "Beste" ist: Genveränderungen durch CRISPR können später nicht mehr nachgewiesen werden.

Das Verfahren ist so massentauglich, dass die ersten drei Google-Ergebnisse für "CRISPR" Werbeanzeigen von Firmen sind, die die passenden Reagenzien bequem nach Hause liefern, und zwar weltweit. Wer sich für 30 Dollar die passende "guide RNA" bestellt und die gängigen Standard-Reagenzien für den Laborbetrieb zu Hause hat, der kann munter in der eigenen Garage vor sich hin CRISPRn.

Ich erklär das mal.

### zuerst die Grundlagen der Genetik:

Die DNA ist Träger der Erbinformation in jeder Zelle. Sie ist ein mikroskopisch kleiner, sehr langer Doppelfaden, der im Zellkern liegt und aussieht wie eine in sich verdrehte Strickleiter. Die Abfolge der Leitersprossen enthält die Erbinformation: ein "Alphabet" aus vier Buchstaben, die in sinnvoller Abfolge angeordnet sind und wie ein Code abgelesen werden können, indem zunächst ein "Abdruck" von ihnen gemacht wird. - Ein Negativ, wie auf dem Film im guten alten Fotoapparat. Das Negativ wird im nächsten Schritt in ein Positiv umgewandelt; so entsteht eine exakte Kopie der Information aus dem Zellkern. Nach der Vorlage dieser Kopie werden Aminosäuren in einer ganz bestimmten Reihenfolge aneinander gereiht, so dass daraus ein Protein entsteht. Die Proteine einer jeden Zelle entstehen individuell gemäss der "Bauanleitung" aus ihrer DNA.



Von DNA simple2.svg:  
ForluvoftAbgeleitete Werke  
dieser Datei: Leyo - DNA  
simple2.svg, Gemeinfrei,  
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=7876890>

(Proteine sind nichts anderes als sehr lange Aminosäureketten. Ihre Eigenschaften werden durch die Reihenfolge ihrer Aminosäuren bestimmt. Es gibt hunderte verschiedener Proteine im Körper, und jedes hat seine eigene, einzigartige Struktur und Funktion.)



**etwas wissenschaftlicher:**

Es gibt vier verschiedene "Basen", wobei jede Base eine halbe Leitersprosse in der DNA darstellt. Sie werden mit A, G, C und T abgekürzt. Um eine komplette Leitersprosse herzustellen, verbinden sich jeweils zwei Basen: C verbindet sich mit G, T verbindet sich mit A. Steht auf dem einen DNA-Faden also "GATTACA", so muss auf dem anderen Faden "CTAATGT" stehen, sonst passen die DNA-Abschnitte nicht zusammen.

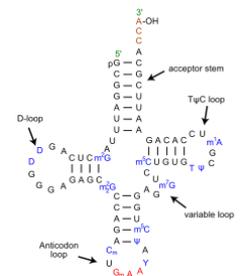
Der lange "Buchstabencode" auf einem der beiden DNA-Stränge kann abgelesen und in ein Protein "übersetzt werden". Dafür werden zuerst einmal beide Stränge voneinander getrennt - die Bindungen zwischen den Basenpaaren lösen sich, so dass der genetische Code frei liegt. Die Basen am offen liegenden DNA-Strang werden nun ihrer Reihenfolge nach mit den jeweils passenden Basen ergänzt: An "G" wird ein "C" angehängt, an "A" ein "T" usw. Der so entstehende "Abdruck" der genetischen Information wird "m-RNA" ("m" wie "messenger") genannt. Aus der Basenabfolge "GATTACA" wird eine m-RNA mit der Abfolge "CTAATGT" abgeformt. (stark vereinfachte Darstellung)

Die m-RNA verlässt den frei liegenden DNA-Strang und muss nun ihrerseits "übersetzt werden": Jeweils drei ihrer Basen bilden ein sogenanntes "Basen-Triplett", das spiegelbildlich zu einem weiteren RNA-Molekül passt: der t-RNA ("t" wie "transfer"). Auf das Triplett "GAT" der m-RNA passt also die t-RNA mit dem Triplett "CTA". (Jedes Triplett hat ihre eigene t-RNA.) Diese heftet sich an die entsprechende Stelle der m-RNA. Das nächste Triplett auf der m-RNA aus unserem Beispiel lautet "TAC" und passt zu einem t-RNA-Molekül mit dem Triplett "ATG". Diese bindet sich gleich neben der t-RNA mit der Erkennungsstelle "CTA" an die m-RNA. Das geht so weiter, bis alle Basen-Triplets auf der m-RNA mit der spiegelbildlichen t-RNA ergänzt sind.

An jedem t-RNA-Molekül hängt eine bestimmte Aminosäure, das sind die Bausteine von Proteinen. Welche Aminosäure an der t-RNA hängt, wird durch das Triplet an seiner Bindungsstelle für die m-RNA bestimmt.

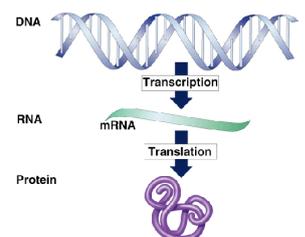
Die t-RNA-Moleküle reihen sich also gemäss der vom genetischen Code vorgegebenen Reihenfolge aneinander. Ihre Aminosäuren werden in dieser Reihenfolge miteinander verknüpft. Wenn die gesamte m-RNA "übersetzt" ist, ist nach dem Bauplan auf der DNA eine ganz bestimmte Aminosäurekette - also ein Protein - entstanden.

Auf dieser Übersetzung des genetischen Codes der DNA in die entsprechenden Proteine beruht die gesamte Genetik. Alle Eigenschaften eines Organismus stehen in seinen Genen festgeschrieben und werden über die Struktur und Funktion seiner Proteine realisiert.



t-RNA: **GAA** = Bindungsstelle für m-RNA-Triplett **CTT**

Von [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/5/59/Trna-Phe\\_yeast\\_en.svg/220px-Trna-Phe\\_yeast\\_en.svg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/5/59/Trna-Phe_yeast_en.svg/220px-Trna-Phe_yeast_en.svg)



Von <http://sl179.photobucket.com/user/Mjhavok/media/Untitled-1.gif.html>



---

Auch Erbkrankheiten entstehen so: Ein "Fehler" auf der DNA wird in ein fehlerhaftes Protein übersetzt, das dann nicht richtig - oder eben einfach anders als normal - funktioniert.

#### **nun zu CRISPR:**

CRISPR wurde nicht erfunden, sondern entdeckt: Es handelt sich um eine Art Immunsystem von Bakterien, das auf Basis der DNA-Erkennung funktioniert. Bakterien schützen sich damit gegen Infektionen durch Viren. Das Prinzip ist dem einer Impfung ähnlich: Anhand der DNA-Sequenz eines Virus kann das Bakterium dieses identifizieren und sich vor einer erneuten Infektion schützen. Mit dem zelleigenen CRISPR-System erkennt das Bakterium die Virus-DNA und zerschneidet sie danach mit einer "Gen-Schere", dem sogenannten "Cas9-Protein" in kleine Stücke. Das Bakterium hat die Infektion abgewehrt; das Virus ist zerstört.

Das CRISPR-Molekül besteht aus einer RNA-Sequenz, die genau auf eine bestimmte DNA-Sequenz passt, und einem Cas9-Protein, das die DNA an der gewünschten Stelle schneidet. Die CRISPR-RNA kann im Labor nach Lust und Laune verändert werden, je nachdem, an welcher Stelle die DNA geschnitten werden soll.

Die Abbildung auf der nächsten Seite soll das Prinzip verdeutlichen:

Jede beliebige Stelle im Erbgut kann mit CRISPR geschnitten und verändert werden. Hierfür muss lediglich die Basensequenz des Gens bekannt sein, das "editiert" werden soll. Zunächst wird also die Zielsequenz der DNA ausgewählt.

Da sich die vier DNA-Basen nur mit ihrer jeweils "spiegelbildlichen" Base verbinden (A mit T und C mit G), kann aus der DNA-Sequenz die Basenabfolge für die benötigte "guide-RNA" abgeleitet werden:

"GATTACA" (DNA) --> "CTAATGT" (guide-RNA), siehe Seite 2.

Wenn man mehrere Stellen in der DNA gleichzeitig bearbeiten möchte, fügt man einfach mehrere guide-RNAs zu einer langen Kette zusammen.

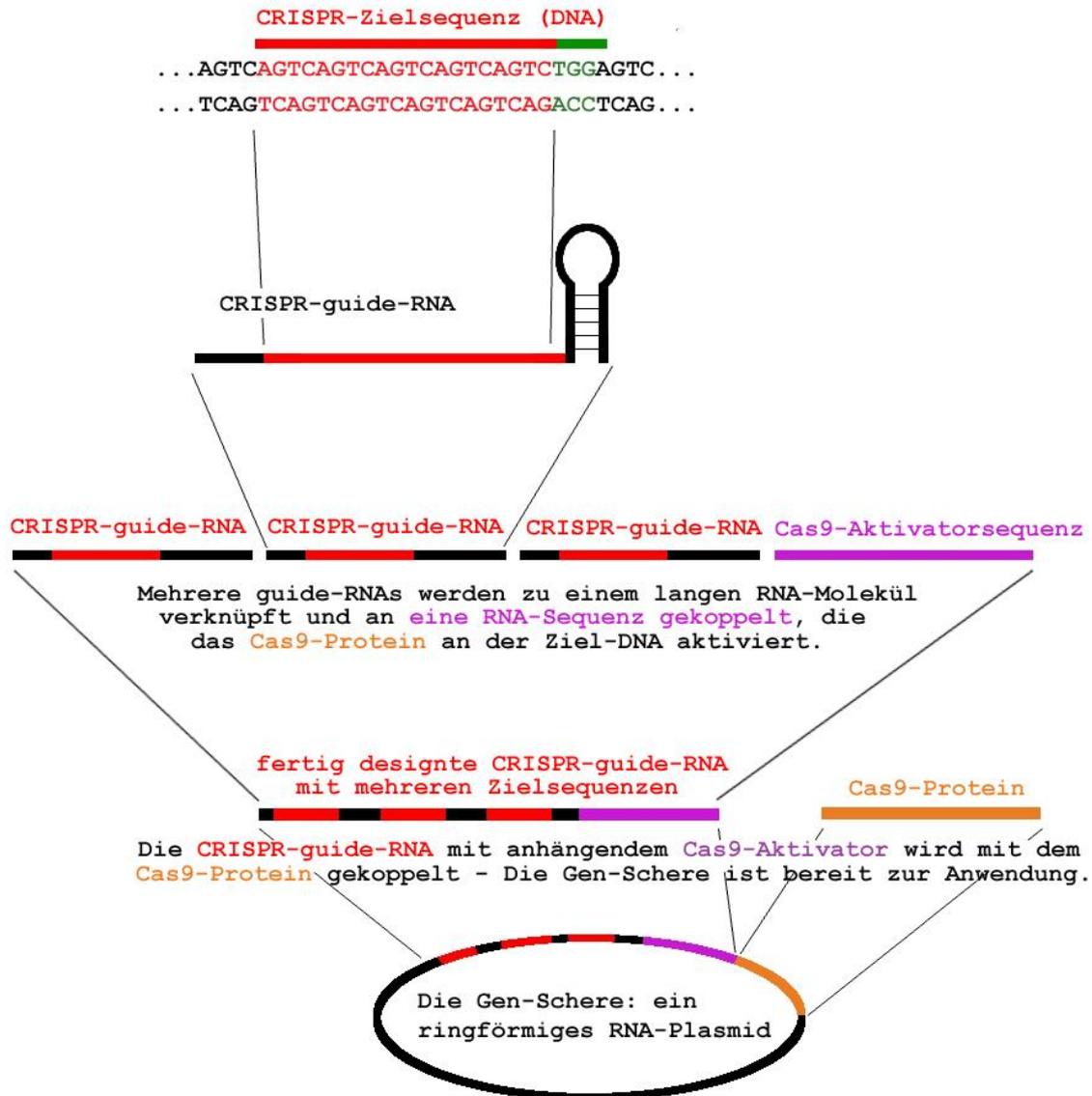
An diese Mehrfach-guide-RNA muss nun noch die eigentliche "Gen-Schere" angehängt werden: Das Cas9-Protein, dessen Aufgabe es ist, die DNA an der Stelle aufzuschneiden, wo die guide-RNA es hingeführt hat.

Zwischen die guide-RNA und das Cas9-Protein wird noch eine kurze RNA-Sequenz eingefügt, die das Cas9-Protein "einschaltet" - sonst schneidet die Schere nicht.

Die so entstandene Molekülkette schliesst sich zu einem Ring, der "Plasmid" genannt wird. Dieses Plasmid wird in die Zielzelle eingeschleust und verrichtet dort gemäss seiner "Programmierung" die erwünschten Schneiderarbeiten.



## das CRISPR/Cas-System im Überblick



Aus [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:CRISPR\\_overview\\_de.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:CRISPR_overview_de.svg) (angepasst und vereinfacht)



### Links:

spektrum.de: "CRISPR verändert alles": <http://www.spektrum.de/news/gentechnik-crispr-erleichtert-die-manipulation/1351915>

spektrum.de: "die CRISPR-Welle": <http://www.spektrum.de/news/die-crispr-welle/1407822>

nationalgeographic.de: "Erbgut: Die DNA-Revolution":  
<http://www.nationalgeographic.de/reportagen/erbgut-die-dna-revolution>

nzz.ch Artikel und Video: "Verändert CRISPR unser Leben?":  
<http://www.nzz.ch/wissenschaft/medizin/neue-methode-der-gentechnik-erweckt-hoffnungen-und-aengste-veraendert-crispr-bald-unser-leben-ld.115020>

zeit.de: "Wo bleibt der Aufschrei?": <http://www.zeit.de/2016/27/gentechnik-crispr-anwendungsgebiete-kritik>

zeit.de: "Evolution zum Selbermachen": <http://www.zeit.de/thema/crispr>

spiegel.de: "Das wird man nicht verantworten können":  
<http://www.spiegel.de/wissenschaft/mensch/gen-schere-crispr-cas9-deutschland-wir-muessen-reden-a-1099317.html>

br.de: "Goldgräberstimmung im Genlabor": <http://www.br.de/themen/wissen/genome-editing-crispr-keimbahntherapie-100.html>

welt.de "Mit Genchirurgie Krankheiten gezielt ausschalten":  
<https://www.welt.de/wissenschaft/article146151446/Mit-Genchirurgie-Krankheiten-gezielt-ausschalten.html>

transgen.de: "Die neue Gen-Revolution: Was man zu CRISPR/Cas wissen sollte":  
<http://www.transgen.de/forschung/2564.crispr-genome-editing-pflanzen.html>

flexikon.doccheck.com: "CRISPR/Cas-System":  
<http://flexikon.doccheck.com/de/CRISPR/Cas-System>

Wikipedia: "die CRISPR/Cas-Methode": <https://de.wikipedia.org/wiki/CRISPR/Cas-Methode>

### Videos:

zdf.de Video: "CRISPR - Revolution in der Gentechnik":  
<http://www.zdf.de/ZDFmediathek/beitrag/video/2829686/CRISPR---Revolution-in-der-Gentechnik#/beitrag/video/2829686/CRISPR---Revolution-in-der-Gentechnik>

zeit.de Video: "CRISPR: So funktioniert das neue Universalwerkzeug der Gentechnik":  
<http://www.zeit.de/video/2016-06/4948764858001/crispr-so-funktioniert-das-neue-universalwerkzeug-der-gentechnik>