**Biologie Jahrgangsstufe 12 im LehrplanPLUS**

**I Genetik und Gentechnik**

**4** **Neukombination und Veränderung**

**genetischer Information**

Thomas Nickl, Januar 2023, überarbeitet Dezember 2024

|  |
| --- |
| Bitte lesen Sie meine allgemeinen Anmerkungen zur Jahrgangsstufe 12 [[docx](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/04/DM_LP_12_Allgemein_N2.docx)] [[pdf](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/04/DM_LP_12_Allgemein_N2.pdf)] zu den Aspekten:  Situation in der 12. Jahrgangsstufe Biologie, Kompetenzen, Berufsbilder und Medien. |

[Allgemeine Vorbemerkungen zum Lernbereich 2.4](#GenNeuk33)

[Zeitplan](#GenNeuk02)

**I Genetik und Gentechnik**

[4 Neukombination und Veränderung genetischer Information](#GenNeuk03)

[4.1 Geschlechtliche Fortpflanzung](#GenNeuk04)

[4.1.1 Keimzellen-Bildung durch Meiose](#GenNeuk34)

[4.1.2 Neukombination des genetischen Materials](#GenNeuk07)

[4.1.3 Bedeutung der geschlechtlichen Fortpflanzung](#GenNeuk08)

[4.2 Genom-Mutationen](#GenNeuk09)

[4.2.1 Trisomie 21](#GenNeuk10)

[*4.2.2 gonosomale Abweichungen (nur eA)*](#GenNeuk11)

[*4.2.3 Polyploidie bei Pflanzen (nur eA)*](#GenNeuk12)

[4.3 Gen-Mutationen](#GenNeuk13)

[4.3.1 Formen von Gen-Mutationen](#GenNeuk14)

[4.3.2 Ursachen von Gen-Mutationen](#GenNeuk15)

[4.3.3 Auswirkungen von Gen-Mutationen](#GenNeuk16)

[4.3.4 Bedeutung von Reparaturenzymen](#GenNeuk38)

[4.3.5 Bedeutung für die Evolution](#GenNeuk18)

[4.3.6 Somatische und Keimbahn-Mutation](#GenNeuk19)

[*4.3.7 Krebsentstehung (nur eA)*](#GenNeuk35)

[4.4 Methoden der Gentechnik](#GenNeuk37)

[4.4.1 Werkzeuge der klassischen Gentechnik](#GenNeuk22)

[4.4.2 Gentransfer durch Vektoren](#GenNeuk23)

[4.4.3 Probleme der klassischen Gentechnik](#GenNeuk24)

[4.4.4 Das CRISPR/Cas-System: Genom-Editierung](#GenNeuk25)

[4.4.5 Vergleich](#GenNeuk30)

[*4.4.6 Details zur Genom-Editierung*](#GenNeuk31) *(nur eA)*

[*4.4.7 Das CRISPR/Cas-System in der Natur*](#GenNeuk32) *(nur Begabtenförderung!)*

[*4.4.8 Schülerexperimente zu CRISPR/Cas*](#GenNeukN1)

[4.5 Anwendungen der Gentechnik](#GenNeuk26)

[4.5.1 Beispiele aus der Produktion](#GenNeuk27)

[4.5.2 Gentherapie](#GenNeuk28)

[4.5.3 Bewertung](#GenNeuk36)

**Allgemeine Vorbemerkungen** **zum Lernbereich 2.4**

***Betrachtungs-Ebenen****: Die Abschnitte 4.1 und 4.2 betreffen die mikroskopische Ebene, die Abschnitte 4.3 und 4.4 die submikroskopische Ebene (Teil­chenebene). Das sollte deutlich ge­macht wer­den, z. B. indem die Schüler diese Einordnung vornehmen (ggf. Ikons zur Visualisie­rung).*

**Arbeitsblatt** mit den Ikons der drei Betrachtungsebenen [[docx](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/10/MolGenLP01_Ebenen.docx)] [[pdf](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/10/MolGenLP01_Ebenen.pdf)]

**Ikons** der drei Betrachtungsebenen: makroskopisch [[jpg](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2020/02/Ikon-makroskopisch.png)]; mikroskopisch [[jpg](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2020/02/Ikon-mikroskopisch.png)]; submikroskopisch [[jpg](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2020/02/Ikon-submikroskopisch.png)]

**Zeitplan**

Der LehrplanPLUS sieht für den Lernbereich 2.4 „Neukombination und Veränderung geneti­scher Information“ im grundlegenden Anforderungsniveau (gA) ca. 16 und im erweiterten An­for­de­­rungsniveau (eA) ca. 22 Unterrichtsstunden vor (alle Lehrplan-Formulierungen für das gA fin­den sich auch beim eA). Das bedeutet nicht unbedingt, dass in diesem Lernbereich für die dem eA vorbehaltenen Aspekte sechs Unterrichtsstunden anzusetzen wären, sondern dass beim eA insgesamt mehr Zeit für Kompetenztraining bzw. schülerzentrierte Unterrichtsformen bleibt.

Die folgende Tabelle zeigt einen Vorschlag für einen Zeitplan des Lernbereichs 2.4, getrennt nach gA und eA:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nummer** | **Abschnitte** | **Stunden**  **gA** | **Stunden**  **eA** |
| 4.1 | Geschlechtliche Fortpflanzung | 4 | 4 |
| 4.2 | Genom-Mutationen \* | 2 | 4 |
| 4.3 | Gen-Mutationen \* | 3 | 4 |
| 4.4 | Methoden der Gentechnik \* | 4 | 6 |
| 4.5 | Anwendungen der Gentechnik \* | 3 | 4 |
|  | **Summe** | **16** | **22** |

*\*) Einige Teile in diesem Abschnitt betreffen nur den eA-Kurs.*

**4 Neukombination und Veränderung genetischer Information**

Grundsätzlich sorgen aufwendige Mechanismen dafür, dass die genetische Information unver­ändert erhalten bleibt. Aber ohne gelegentliche Veränderungen im Genbestand wären keine Veränderungen in den Phänotypen und damit keine Evolution möglich. Diese Veränderungen beruhen auf zwei Mechanismen:

a) Veränderung genetischer Information durch Mutationen = Erzeugung neuer Allele

b) Neukombination (Rekombination) bereits vorhandener Genvarianten = sexuelle Vorgänge

*Neukombination und Rekombination sind Synonyme. Ohne Begründung verwendet der Lehr­plan­PLUS in der Genetik „Neukombination“ und in der Evolution „Rekombination“.*

*An dieser Stelle sollten die Begriffe* Gen *und* Allel *definiert werden. Vielen Schülern hilft dabei die Nomenklatur der Informatik: Das Gen entspricht dem Attribut, das Allel dem Attributwert. Beide Begriffe stehen unten auf dem* ***Informationsblatt*** *„Be­grif­fe der Cytogenetik“* [[docx](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/CytGenLP02_Fachbegriffe.docx)] [[pdf](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/CytGenLP02_Fachbegriffe.pdf)]*:*

Ein **Gen** enthält z. B. die genetische Information für den Bau eines Proteins, etwa für ein Mem­bran­-Protein der roten Blutzellen, das die Hauptblutgruppe bestimmt.

Ein **Allel** ist eine Variante eines Gens. Bei dem genannten Membranprotein der Hauptblut­grup­pen gibt es die Allele A, B und 0 (Null).

**4.1 Geschlechtliche Fortpflanzung**

(ca. 4 Stunden)

|  |  |
| --- | --- |
| **Inhalte zu den Kompetenzen** | **Kompetenzerwartungen: Die Sch. ...** |
| geschlechtliche Fortpflanzung: Keimzellenbildung durch Meiose (Reduktions- und Äquationsteilung), Neukombination des genetischen Materials, Bedeutung für die Biodiversitätsentwicklung und die Evo­lution | beschreiben den Ablauf der Meiose bei den unter­schiedlichen Geschlechtern und erklären ihre Bedeutung für die geschlechtliche Fortpflanzung.  erklären den Zusammenhang zwischen genetischen Neukombinations­pro­zessen und der Evolution der bisherigen sowie zukünftigen Biodiversität. |
| ***Vorwissen:***  **Jgst. 9 Biologie**, Lernbereich 3.2: Organisation und Vervielfältigung genetischer Information (Autosomen, Gonosomen, homologe Chromosomen)  **Jgst. 9 Biologie**, Lernbereich 3.3: Veränderung und Neukombination genetischer Information (vereinfachter Ablauf der Meiose; geschlechtliche Fortpflan­zung*)* | |

**(Erklärvideo „Zellteilung“** von simple biology (5:50)

<https://www.youtube.com/watch?v=BooYestNOzg>

Einsatz: für Unterricht und Selbststudium wenig geeignet, da weitgehend unanschaulich visualisiert; der schnell gesprochene Text ist kaum geeignet, die Zusammenhänge klar werden zu lassen

Inhalt: Mitose (gehört nicht hierher)

ab 2:22 Meiose: hier werden die Vorgänge an den Chromosomen im Bild angedeutet (irreführend ist die Färbung der Homologen, sie tragen in sich jeweils ein Mosaik; väterliches und mütterliches Chromosom können nicht klar unterschieden werden; am Ende ist die Reihe mit den 1-chromatidigen Chromosomen verdeckt); ab 3:33 Rekombination (bei der interchromosomalen Rekombination werden 4 Zellen neben­ein­an­der dargestellt, aber der Vorgang selbst wird nicht visualisiert; intrachromosomale Rekombination: Chiasma und crossing over korrekt dargestellt und anschaulich visualisiert); ab 4:50 Zusammenfassung)

Einstieg z. B. über den Aufwand, der für geschlechtliche Fortpflanzung betrieben wird bzw. die enorme Bedeutung dieses Themas für die Kunst: Lieder, Romane, Gedichte, Opern, Ballett, Filme verwenden als häufigstes Motiv „die Liebe“ und die damit verbundenen Konflikte. Das zeigt, wie zentral dieses Thema in unserem Leben ist. Die Ursache dafür ist keine „Himmels­macht“, auch kein Selbstzweck, sondern – so ernüchternd das auf den ersten Blick auch klingen mag – der enorme evolutive Vorteil für Lebewesen, welche die Fähigkeit besitzen, bereits vorhandene Genvarianten in großem Umfang neu zu kombinieren.

Beispiel von Kurt Schwitters:

Meine süße Puppe,

mir ist alles schnuppe,

wenn ich meine Schnauze

auf die deine bautze.

Oder das für mich schönste Liebesgedicht vom selben Schriftsteller: **An Anna Blume**: [[Link](http://members.peak.org/~dadaist/English/Graphics/annablume.html)] zum Text; [[Link](https://www.youtube.com/watch?v=U2TIVTHzFT0)] zum Tondokument, gesprochen vom Hannoverschen Künstler selbst (in typi­scher 1930er-Jahre-Diktion).

**4.1.1 Keimzellen-Bildung durch Meiose**

*Die Schüler sind bereits mit der Mitose als Teil des Zellzyklus vertraut. Weil die Meiose jetzt in einem völlig neuen Kontext thematisiert wird, halte ich eine Verwechslung der beiden Zelltei­lungs-Typen für unwahrscheinlich. Damit dieser Effekt funktioniert, ist es sinnvoll, das Ende von Abschnitt 3 und den Einstieg in Abschnitt 4 deutlich zu inszenieren („And now to something completely different“, wie es bei Monty Python heißt).*

*Sollte es dennoch zu Verwechslungen von Mitose und Meiose kommen, sollte nach der Bespre­chung der Meiose eine Tabelle angelegt werden, in der Mitose und Meiose miteinander ver­glichen werden (fakultativer Abschnitt d) in 4.1.1).*

*Die im Folgenden unterstrichenen Fachbegriffe halte ich für obligatorisch, auch die, die nicht im LehrplanPLUS auftauchen. Welche weiteren Fachbegriffe die Schüler lernen sollen, ent­schei­den Sie je nach Lernfreude ihres Kurses. Wesentlich ist aber auch hier das Verständnis für die Vorgänge, nicht das Ansammeln von Fachbegriffen!*

Kurzer Abriss der Entdeckungs-Geschichte *(kein Lerninhalt)*:

* 1677 entdeckt Ludwig Hamm, ein Schüler von van Leeuwen­hoek, dem Erfinder des Mikroskops, als erster Spermienzellen.
* 1827 entdeckt C. E. von Baer als erster Eizellen bei Säugetieren.
* 1865 beobachtet O. Hertwig als erster den Befruchtungsvorgang (beim Seeigel, in vitro).
* 1883 beschreibt Édouard van Beneden, dass bei der Befruchtung einer Eizelle des Spul­wurms (der extrem wenige Chromosomen besitzt und somit leicht beobachtbar ist) die Chromosomenzahl verdop­pelt wird.
* 1887 fordern Eduard Strasburger und August Weismann aufgrund theoretischer Überle­gungen, dass vor der Befruchtung eine Reduktion des genetischen Materials auf jeweils die Hälfte stattfinden muss.
* 1890 beobachtet daraufhin Oscar Hertwig als erster die Reduktionsteilung, ebenfalls beim Spulwurm; seine Beschreibung der Meiose ist bis heute gültig.

**a) Notwendigkeit der Halbierung des genetischen Materials**

Bei der Befruchtung vereinigen Spermienzelle und Eizelle ihr genetisches Material. Ohne weitere Maßnahmen würde sich das genetische Material bei jeder Generation verdoppeln und hätte bald keinen Platz mehr in der Zelle. Deshalb muss das genetische Material vor der Befruchtung, also bei der Bildung der Keimzellen, halbiert werden.

Dies forderten 1887 Strasburger und Weismann aufgrund theoretischer Überlegungen. Bereits drei Jahre später wurde die Reduktionsteilung im Mikroskop beobachtet. Das ist ein Beispiel dafür, dass wissenschaftliche Entdeckungen oft ziemlich rasch gemacht werden, wenn die entsprechende Hypothese klar formuliert ist.

Die spezielle Art der Zellteilung, bei der die Keimzellen entstehen und bei der das genetische Material halbiert wird, heißt: die Meiose.

*meiosis*, altgriechisch: Verminderung, Verkleinerung (hier: des genetischen Materials)

*Hinweis: Das Erklärvideo „Haploid und diploid“ von Studyflix enthält Fehler und sollte des­halb nicht für Schülerrecherchen verwendet werden (Stand: November 2023). („Ein Chromo­somensatz ist die Gesamt­heit aller Chromosomen in einer Zelle“ – falsch, denn in einer diplo­iden Zelle befinden sich zwei Chromo­somensätze, nicht einer! „Die Anzahl der Chromosomen­sätze in einer Zelle hängt davon ab, in welcher Phase des Zellzyklus sie sich befindet“ – falsch, denn eine diploide Zelle bleibt im gesamten Zellzyklus diploid, nur die Anzahl der Schwes­terchromatiden pro Chromosom ändert sich.) Ich würde dieses Video nicht als Vorlage für Medienkritik verwenden, um Studyflix, die ansonsten sehr gute Filme liefern, nicht zu dis­kre­di­tieren.*

**b) Meiose beim Mann**

*Als erstes wird die Meiose beim Mann betrachtet, weil sie einfacher abläuft als bei der Frau, indem vier gleichartige Meiose-Produkte entstehen.*

*Hinweis: Die Erklärvideos „Meiose“ und „Meiose einfach erklärt“ von Studyflix eignen sich nicht zur Einführung. Der Film „Meiose“ führt erheblich zu viele Details und Fachbegriffe auf, die eher für Verwirrung als für Klärung sorgen. „Meiose einfach erklärt“ eignet sich allenfalls zur Selbstkontrolle, aber erst nachdem die Meiose im Unterricht abgehandelt worden ist. Es treten fachsprachliche Unschärfen auf: Ein Chromatid wird als „Hälfte eines Chromosoms“ bezeichnet statt als 1-chromatidiges Chromosom. „Weibliche Eizelle“ und „männliches Sper­mium“ ist nicht richtig; es müsste heißen: „Eizelle der Mutter / Spermienzelle des Vaters“ bzw. „weibliche / männliche Keimzelle“ (auch im Wikipedia-Artikel taucht diese sprachliche Un­schär­fe auf).*

*In der 9. Klasse haben die Schüler bereits den Ablauf der Meiose kennengelernt, wenn auch in vereinfachter Form. Auf dieses Vorwissen würde ich an dieser Stelle nicht zurückgreifen, sondern die zentralen Aspekte der Meiose von Anfang an neu entwickeln. Zunächst sollten vor allem die beiden Trennungsvorgänge im Fokus stehen und nicht die Details der Vorgänge in der Prophase I (die kommen danach im Abschnitt 4.1.2 dran).*

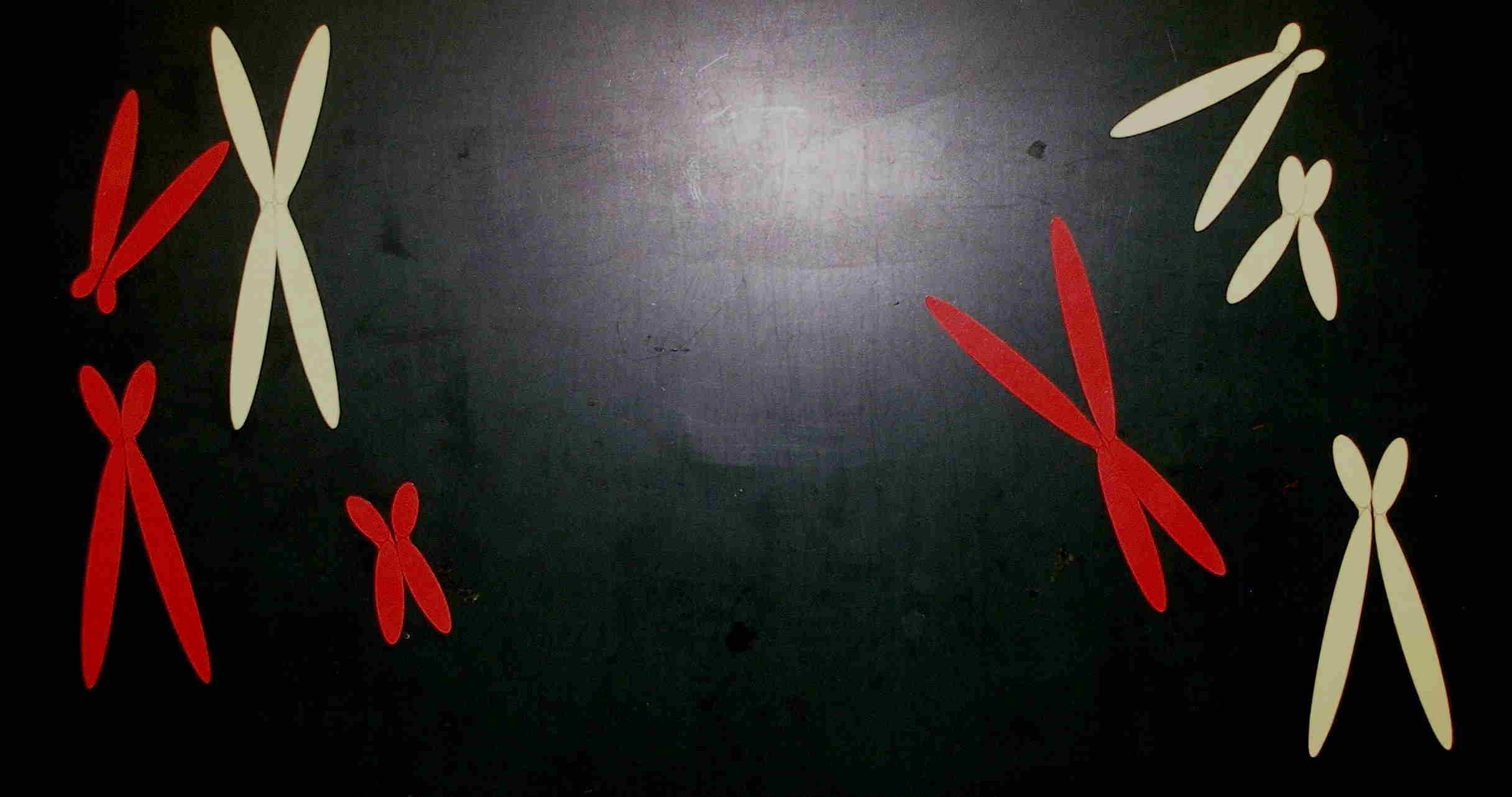
*Nachdem die Schüler verstanden haben, dass bei der Bildung der Keimzellen die Anzahl der Chromosomen pro Zelle halbiert werden muss, sollten beide Trennungsvorgänge im bewegten Modell dargestellt bzw. durchgespielt werden. Aneinander gefügte Standbilder sind für das Verständnis erheblich weniger effektiv. Gut geeignet sind dagegen bewegte Animationen, Magnetapplikationen oder ein Rollenspiel wie in* ALP Blatt 14\_V04: Rollenspiel zur Zellteilung.

*Danach werden die Erkenntnisse auf einem Arbeitsblatt gesichert:*

**Arbeitsblatt** *Ablauf der Meiose* [[docx](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/03/CytGenLP07_Meiose_N1.docx)] [[pdf](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/03/CytGenLP07_Meiose_N1.pdf)]

*Die Entwicklung der Spermienzelle heißt Spermatogenese. Auf diesen Begriff kann verzichtet wer­den.*

Beispiel für eine Magnetapplikation mit 4 Autosomenpaaren (zur Lernzielkontrolle; zur Ein­füh­rung werden besser nur 2 Autosomenpaare visualisiert). Die Schüler sollen die Modelle selbst bewegen. Fehler sollten zunächst zugelassen werden, um sie gemeinsam zu korrigieren. (Nächste Seite)



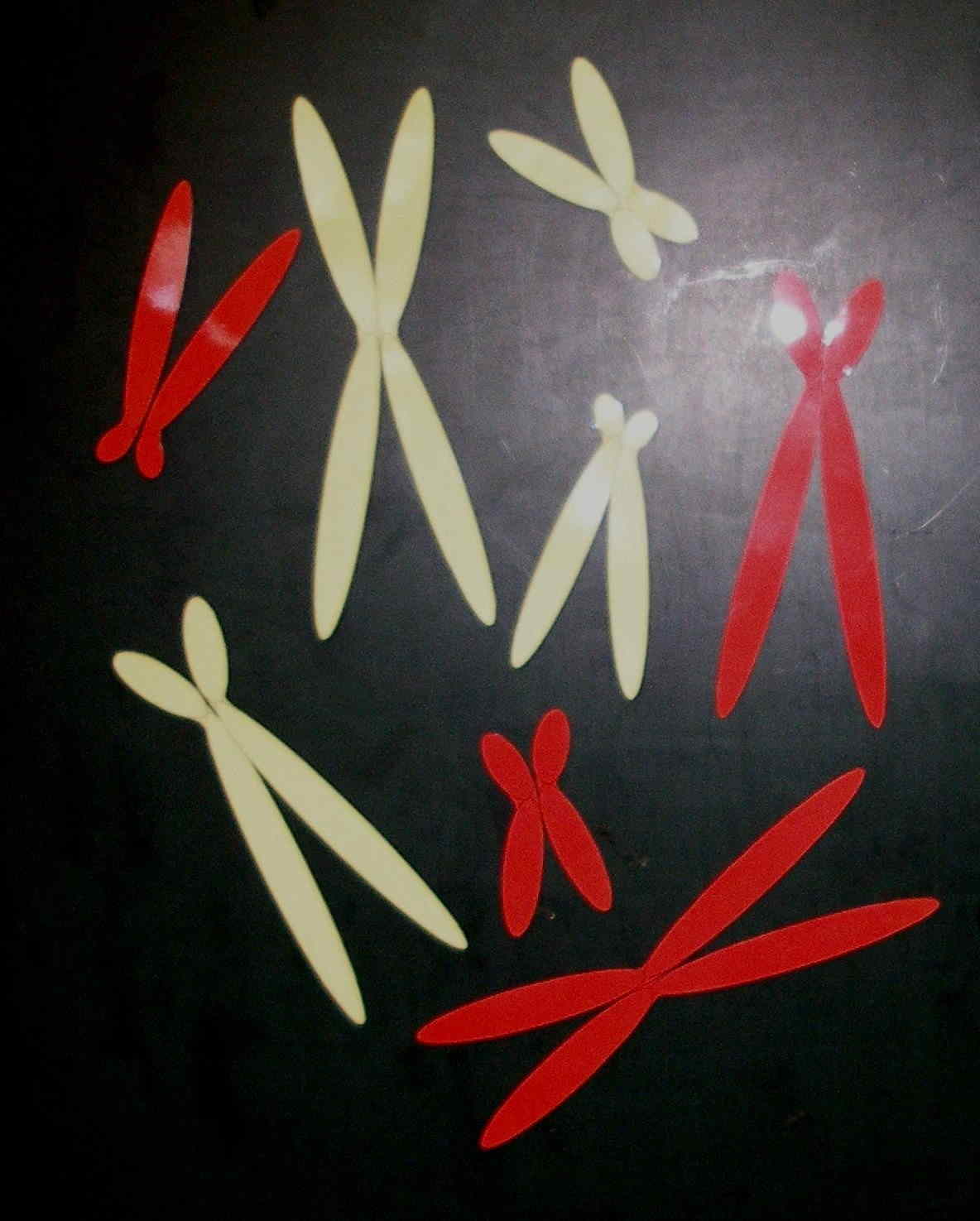
zwei Tochterzellen mit je 4

2-chromatidigen Chromosomen



vier Tochterzellen mit je 4

1-chromatiden Chromosomen



4 2-chromatide Chromosomenpaare

A B

A: Meiose I;

B: Meiose II

Besonders trickreich sind Chromosomenmodelle, die so angelegt sind, dass nicht nur die Schwesterchromatiden voneinander getrennt werden können, sondern auch (was in der Natur nicht vorkommt) die kurzen und langen Äste der Chromatiden. An solchen Modellen zeigt sich sehr deutlich, was die Schüler verstanden haben und was nicht.

Vgl. ALP Blatt 14\_V06: Chromo­so­menmodell trennbar

**Meiose I = Reduktionsteilung (1. Reifeteilung):**

Am Anfang der Meiose beim Mann steht eine diploide Urspermienzelle mit 2-chromatidigen Chromosomen.

Prophase I:

*(Die Bezeichnungen für die einzelnen Stadien der Prophase I sind kein Lerninhalt.)*

* Auflösung der Kernmembran
* Ausbildung des Spindelapparats
* teilweise Kondensation der 2-chromatidigen Chromosomen
* Homologen-Paarung: Die homologen Chromosomen legen sich über ihre ganze Länge eng aneinander, dabei treten im Mikroskop sichtbare Überkreuzungen auf (= das Chias­ma, die Chiasmen)
* schließlich maximale Kondensation der Chromosomen

Metaphase I:

* Anordnung der Chromosomen in der Äquatorialebene (die vier Chro­matiden der beiden Homologen liegen immer noch eng beisammen und bilden die sogenannte Chromati­den-Tetrade)

Anaphase I:

* Trennung der homologen Chromosomen voneinander, so dass das eine Homologe zum einen, das andere zum anderen Zellpol wandert
* Die Schwesterchromatiden der 2-chromatidigen Chromosomen bleiben dabei zusam­men.
* Welches der beiden Homologen zu welchem Pol gezogen wird, ist bei jedem Homolo­gen-Paar zufällig.

Telophase I:

* Die Chromosomen sind an den Zellpolen angekommen und bleiben im maximal kon­den­sierten Zustand.
* Neue Kernmembranen werden nicht ausgebildet.

Zellteilung:

* Eine neue Zellmembran bildet sich aus, so dass zwei Tochterzellen mit unterschied­licher Erbinformation entstehen.
* Die Tochterzellen sind haploid mit 2-chromatidigen, kondensierten Chromosomen.
* Die genetische Information der beiden Tochterzellen untereinander ist unterschiedlich, weil die homologen Chromosomen zum Teil unterschiedliche Varianten (Allele) ihrer Gene enthalten.

*Die Schüler bearbeiten die Phasen von Meiose I beim Mann auf dem Arbeitsblatt mit zwei Homologenpaaren, wobei mütterliches und väterliches Homologes jeweils eine andere Farbe erhalten.*

**Arbeitsblatt**: *Ablauf der Meiose* [[docx](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/03/CytGenLP07_Meiose_N1.docx)] [[pdf](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/03/CytGenLP07_Meiose_N1.pdf)]

Damit wäre die Halbierung des Chromosomenbestands eigentlich abgeschlossen. Aber es folgt noch ein zweiter Teilungsvorgang, der einer Mitose entspricht und zwar der Mitose einer haplo­iden Zelle:

**Meiose II = Äquationsteilung (2. Reifeteilung)**

*aequus*, lateinisch: gleich

Die Tochterzellen, die bei einer Mitose entstehen, sind genetisch untereinander gleich. Deshalb heißt die zweite meiotische Teilung Äquationsteilung. Entscheidender Unterschied zu Meio­se I: Trennung der Schwesterchromatiden voneinander.

Eine Dekondensierung der Chromosomen findet im Übergang von Meiose I auf Meiose II nicht statt. Davon abgesehen verläuft die Äqua­tions­teilung der Meiose wie eine normale Mitose.

*Die Schüler bearbeiten die Phasen von Meiose II beim Mann auf dem Arbeitsblatt.*

Am Ende sind vier haploide Zellen mit 1-chromatidigen Chromosomen entstanden, die an­schließend zu Spermienzellen differenzieren, d. h. sie verlieren die meisten Zellorganellen und fast das gesamte Zellplasma. Außerdem bilden sie eine Geißel und ein Akrosom (ermög­­licht das Eindringen in die Eizelle) aus. *Auch diese Zelldifferenzierung wird auf dem Arbeits­blatt protokolliert.*

Die Äquationsteilung findet vermutlich deshalb statt, weil die Gesamtmasse einer Spermien­­zelle mit 1-chromatidigen Chromosomen deutlich kleiner ist als bei einer mit 2-chromatidigen Chromosomen. Die geringere Masse stellt einen Vorteil beim Wettlauf der Spermienzellen zur Eizelle dar.

Die Keimzellenbildung beginnt beim Mann mit Eintritt in die Pubertät und hört erst im fortge­schrittenen (bisweilen erst im hohen) Alter auf.

*Der LehrplanPLUS erwähnt den Begriff Karyotyp zwar nicht, er ist aber ausgesprochen hilf­reich für die Diskussion in diesem Abschnitt. Deshalb empfehle ich, diesen Begriff und seine Kurzschreibweise an dieser Stelle einzuführen: Zuerst wird die Gesamtzahl der Chromosomen genannt, nach einem Komma werden die Kürzel für die Gonosomen notiert.*

Karyotyp einer Urspermienzelle: 46, XY

Karyotyp einer Spermienzelle: 23, X oder 23, Y

**c) Meiose bei der Frau**

*Die Entwicklung der Eizelle heißt Oogenese. Auf diesen Begriff kann verzichtet werden.*

Die Meiose bei der Frau verläuft im Prinzip genau so wie beim Mann, aber mit dem Unter­schied, dass nur 1 Keimzelle pro Ur-Eizelle entsteht. Die übrigen drei Teilungsprodukte werden zwar auch gebildet, sie sind aber extrem klein und sterben sehr bald ab. Sie heißen Polkör­per­chen, weil sie zusammen an einem der Zellpole der Eizelle sitzen.

Die Keimzelle, die fast alle Zellorganellen und fast das gesamte Zellplasma der Ur-Eizelle über­nimmt, differenziert im Anschluss zur Eizelle. Beispielsweise wird ihre Zellmembran so umge­baut, dass nur eine einzige Spermienzelle ihren Kern ins Zellinnere entlassen kann.

*Die Schüler bearbeiten die Phasen der Meiose bei der Frau auf dem Arbeitsblatt.*

**Arbeitsblatt**: *Ablauf der Meiose* [[docx](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/03/CytGenLP07_Meiose_N1.docx)] [[pdf](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/03/CytGenLP07_Meiose_N1.pdf)]

Fakultativ (kein Lerninhalt):

Die Bildung der Ur-Eizellen (durch Mitosen) beginnt bereits im weib­lichen Embryo (ab der 4. Schwangerschaftswoche) und endet etwa mit dem ersten Lebensjahr des Mädchens. Sehr früh (im 2. bis 7. Monat der Schwangerschaft der Mutter) wachsen die Ur-Eizellen und lagern Dot­ter­substanz ein. Bei der Geburt eines Mädchens liegen über 400.000 Ur-Eizellen in seinen Eier­stöcken (bisweilen auch bis zu 6 oder 7 Millionen). *(Begriffe wie Oogonien oder Oocyten soll­ten im Unterricht nicht vorkommen.)*

Bis zum Ende des zweiten Lebensjahres vollziehen sich die ersten Schritte der ersten Reife-teilung (bis zum Ende der Prophase I). Die Zellen verbleiben dann bis zu einem halben Jahr­hundert in diesem Ruhezustand. Die meisten davon sterben ziemlich früh ab (durch Apoptose), so dass zum Eintritt in die Pubertät meist nur noch etwa 40.000 übrig sind.

Normalerweise reift ab Beginn der Pubertät bis zur Menopause monatlich eine Eizelle heran, indem die restlichen Phasen von Meiose I und die ersten Phasen von Meiose II ablaufen. Erst nach einer erfolgreichen Befruchtung mit einer Spermienzelle läuft die restliche Meiose II ab.

Die Eizelle ist mit einem Durchmesser von 0,11 bis 0,14 mm die größte menschliche Zelle (bezogen auf den Durchmesser) und deshalb mit bloßem Auge gerade noch sichtbar. Sie hat damit ein Volumen, das mehrere zehntausend mal größer ist als beim Spermium. Insgesamt reifen während der fruchtbaren Jahre einer Frau bis zu 400 Eizellen heran.

Karyotyp einer Ur-Eizelle: 46, XX

Karyotyp einer Eizelle: 23, X

ggf. **d) Vergleich von Mitose und Meiose**

*Sollten Kursteilnehmer Probleme haben, Mitose und Meiose klar auseinander zu halten, ist es hilfreich, wenn sie eine Tabelle anlegen, in der diese beiden Vorgänge miteinander verglichen werden. Kriterien sind z. B.: Zweck; Zuordnung der Begriffe haploid/diploid bzw. 1-/2-chroma­­tidig jeweils zu Beginn der Prophase und nach der jeweiligen Zellteilung; Trennung von Schwes­ter­­chromatiden bzw. Homologen. Die Schüler sollten die Kriterien selbst suchen.*

**Erklärvideo: „Mitose und Meiose im Vergleich“** (4:54)

<https://studyflix.de/biologie/mitose-und-meiose-im-vergleich-1834>

Einsatz: nach Besprechung der Meiose (am besten als Hausaufgabe oder in der Folgestunde); die Tabel­­le kann für ein Unterrichtsgespräch verwendet werden, bei dem erst die Schüler die Stichworte nennen, die dann in der Projektion überprüft werden.

Inhalt: ausführlicher Vergleich der Vorgänge innerhalb der Phasen von Mitose und Meiose; dabei tauchen auch Fachbegriffe auf, die vom LehrplanPLUS nicht verlangt werden (Prometaphase, Synapsis = Homo­lo­gen­paarung). Am Ende wird der Vergleich in einer Tabelle vorgestellt.

**4.1.2 Neukombination des genetischen Materials**

*Das Buchner-Buch unterscheidet interchromosomale und intrachromosomale Rekombination. Diese Begriffe werden vom LehrplanPLUS nicht verlangt und sollten auch keinen Lerninhalt darstellen. Crossing over stellt eine interchromosomale Rekombination dar, die der Lehrplan­PLUS an dieser Stelle nicht vorsieht. (Abschnitt 5.4.2 im eA-Kurs).*

Die sexuelle Fortpflanzung dient dem Zweck, das vorhandene genetische Material effektiv neu zu kombinieren. Dies wird vor allem durch zwei Mechanismen gewährleistet, in denen zufalls­gesteuerte Ereignisse eine zentrale Rolle spielen:

**a) Verteilung der Homologen**

in der Anaphase I der Meiose. Es ist völlig zufällig, welches der beiden Homologen zum einen und welches zum anderen Pol wandert. Bei n Chromosomen im einfachen Chromosomensatz ergeben sich 2n Kombinations-Möglichkeiten. Die Schüler können zeichnerisch ausprobieren, welche konkreten Kombina­ti­onen sich bei 2 Chromosomen-Paaren (Beispiel: Spulwurm *Ascaris*) oder bei 3 Chromosomen-Paaren ergeben. Die Taufliege Drosophila melanogaster besitzt 4 Chromosomen-Paare, woraus sich 24 = 16 Kombinations-Möglichkeiten ergeben. Der Mensch besitzt 23 Chromosomen-Paare; das ergibt 223 = 8.388.608 Kombinations-Mög­lich­keiten.

**b) Befruchtung**

Bei der Befruchtung vereinigen Ei- und Spermienzelle ihre Chromosomen. Welche der vielen intakten Spermienzellen dabei zum Zug kommt, hängt vom Zufall ab.

*Die Befruchtung wird vom LehrplanPLUS nicht ausdrücklich gefordert, aber ohne diesen Vor­gang würde den Schülern ein wesentlicher Teil zum Verständnis fehlen. Ich empfehle deshalb, an dieser Stelle auf die Befruchtung kurz, aber explizit einzugehen.*

*Auf dem Arbeitsblatt Meiose (Seite 2) wird die Befruchtung, also die Verschmelzung der Kerne von Ei- und Spermienzelle, dargestellt. Sollten noch Unsicherheiten bei den Kursteilnehmern bestehen, eignet sich auch das Arbeitsblatt Befruchtung der 9. Klasse zur Klärung und Festigung:* [[word](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2021/05/AM_B9_Befruchtung_LP_N1.docx)] [[pdf](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2021/05/AM_B9_Befruchtung_LP_N1.pdf)] *bzw. das folgende Arbeitsblatt:*

**Arbeitsblatt**: *Lernzielkontrolle zu Mitose, Meiose und Befruchtung* [[docx](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/CytGenLP08_LZK_Zellteilungen.docx)] [[pdf](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/CytGenLP08_LZK_Zellteilungen.pdf)]

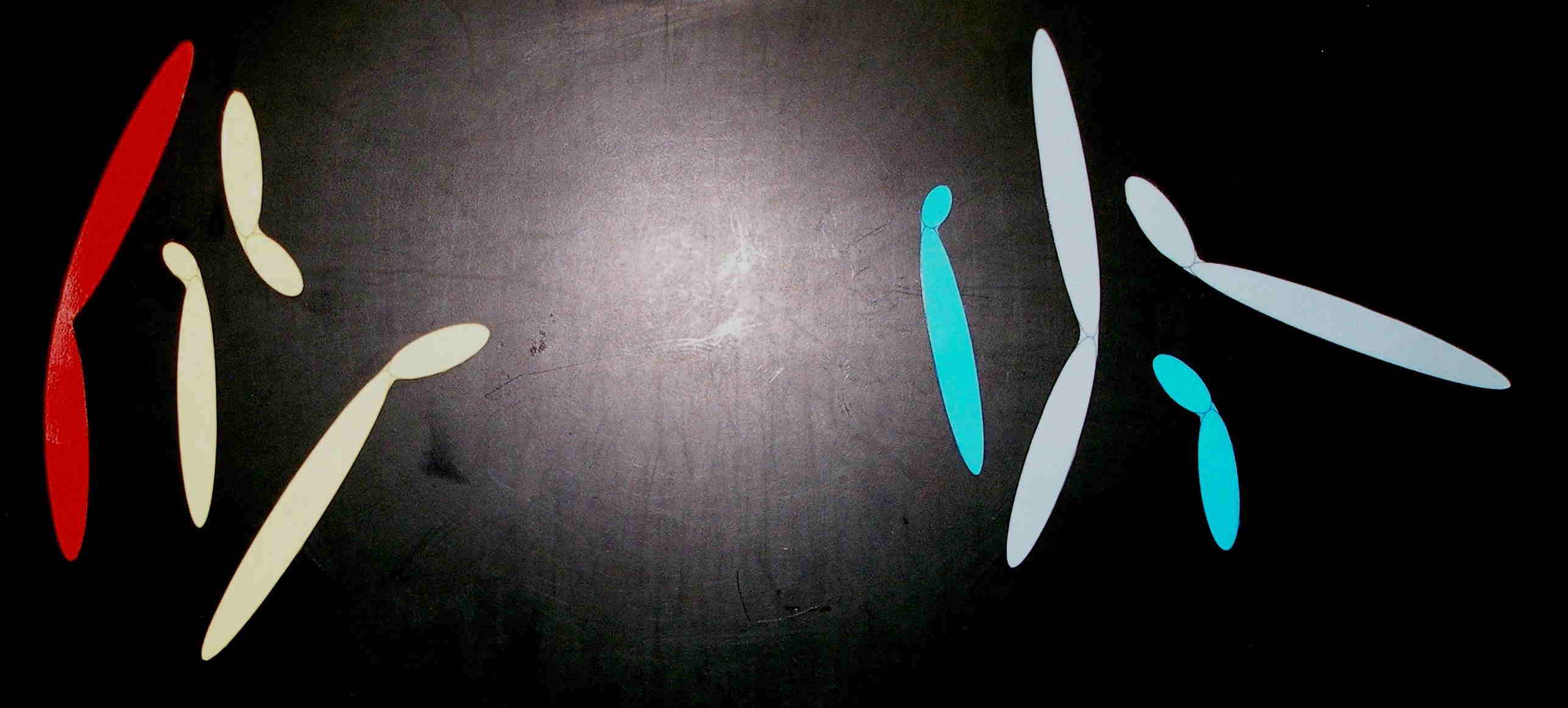
Unter Befruchtung versteht man allgemein die Verschmelzung von Ei- und Spermien­zelle. Be­fruch­tung im engeren Sinne bedeutet die Verschmelzung der beiden Zellkerne im Anschluss an die Verschmelzung der beiden Keimzellen. *(Ich empfehle: Halten Sie sich am besten an die Formulierung im Schülerbuch.)* Ggf. kann erwähnt werden, dass erst nach der Verschmelzung von Ei- und Spermienzelle die letzten Schritte von Meiose II bei der Eizelle erfolgen.

Durch die Befruchtung entsteht die erste Zelle des neuen Lebewesens, die Zygote. Sie ist diplo­id und enthält zunächst nur 1-chromatidige Chromosomen (G1-Phase). Bald erfolgt die Repli­kation, nach der der Chromosomenbestand nach wie vor diploid ist (G2-Phase), die Chromo­somen sind dann aber 2-chromatidig.



Zygote direkt nach der Befruchtung (bzw. Kernverschmelzung)

mit 4 1-chromatidien Chromosomenpaaren



Eizelle mit 4 1-chroma- Spermienzelle mit 4 1-chroma-

tidigen Chromosomen tidigen Chromosomen

(rot bzw. gelb) (hell- bzw. dunkelblau)



Zygote nach der Replikation mit 4

2-chromatidigen Chromosomenpaaren

Darstellung der Befruchtung am Beispiel von Zellen mit 4 Chromosomen-Typen als Mag­net­applikation (s. o.). Die dort dargestellte Farbgebung sollte diskutiert werden, z. B.:

Bei der Eizelle stammt nur Chromosom 1 von der Großmutter, die übrigen drei vom Großvater.

Bei der Spermienzelle stammen die Chromosomen 1 und 2 vom Großvater, die anderen beiden von der Großmutter.

Vor allem beim Schritt vom zweiten auf das dritte Bild machen Schüler gelegentlich Fehler, indem sie beispielsweise das rote und das hellgraue 1-chromatidige Chromosom zu einem zweifarbigen 2-chromatidigen Chromosom zusammenfügen. Wenn dieser Fehler gemeinsam korrigiert wird, ist der Lernerfolg recht groß. Wenn dieser Fehler nicht auftritt, kann ihn die Lehrkraft inszenieren und um Kritik bitten.

Im Anschluss folgt die erste Mitose, gefolgt von vielen weiteren Zellzyklen in rascher Folge. Erinnerung an den Bläschenkeim und die bald einsetzende erste Zelldifferenzierung mit Bildung embryonaler Stammzellen. Die ersten Stadien des neuen Keimes sollten durch Modelle oder Bilder visualisiert werden.

Es ist sinnvoll, abschließend kurz die **Geschlechtsbestimmung** zu wiederholen, die den Schü­lern bereits in der 9. Klasse beim Karyogramm begegnet ist: Spermienzel­len tragen ent­­­weder ein X- oder ein Y-Chromosom; Eizellen tragen immer ein X-Chromosom. Die Spermien­zelle entscheidet somit darüber, ob der Keim genetisch männlich (XY) oder weiblich (XX) wird.

Ggf. kann erwähnt werden, dass bei der Befruchtung nur der Kern der Spermienzelle in die Eizelle gelangt, so dass (in der Regel) alle anderen Zellorganellen der Zygote von der Eizelle stammen, darunter auch die Mitochondrien. Durch Untersuchung der Mitochondrien-DNA kann also ausschließlich die mütterliche Linie der Vorfahren bestimmt werden. Umgekehrt kommt das Y-Chromosom nur bei Männern vor, so dass damit ausschließlich die väterliche Linie der Vorfahren bestimmt wird.

Zum Abschluss bietet sich ein **Rollenspiel** zur meiotischen Zellteilung sowie zur Befruchtung an, bei dem jeder Kursteilnehmer das Modell eines Metaphasen-Chromatids trägt.

Vgl. **ALP** Blatt 14\_V04: Rollenspiel zur Zellteilung

**4.1.3 Bedeutung der geschlechtlichen Fortpflanzung**

*Die Begriffe Genotyp und Phänotyp gehören zwar streng genommen zur Klassischen Genetik, sollten aber an dieser Stelle eingeführt werden, weil sie die Verbalisierung vereinfachen.*

der Genotyp = die Gesamtheit aller Allele eines Individuums

der Phänotyp = das physische Erscheinungsbild eines Individuums

Der Genotyp hat einen großen Einfluss auf die Ausbildung des Phänotyps. Die sexuelle Fort­pflanzung sorgt dafür, dass das vorhandene genetische Material ständig neu kombiniert wird. Ein neu kombinierter Genotyp kann zu einer Variante im Phänotyp führen. Beispielsweise kann ein Organ etwas größer bzw. etwas kleiner ausfallen, eine andere Form erhalten oder sich die Färbung der Körper­oberfläche verändern.

Innerhalb einer Population unterscheiden sich alle Individuen (soweit sie nicht ein-eiige Zwil­lin­ge oder Klone sind) in ihrem Genotyp und damit auch in ihrem Phänotyp. Bestimmte Phäno­typen können dabei Eigenschaften zeigen, die eine bessere Angepasstheit an die Umwelt­bedingungen darstellen. Diese besser angepassten Individuen sind besser ernährt bzw. können sich besser schützen und haben deshalb eine höhere Fortpflanzungsrate. Dies wird in der Evolu­tionslehre als Selektion bezeichnet.

Je mehr Neukombinationen im Genotyp – und damit auch im Phänotyp – auftreten, desto schneller entstehen neue Rassen, daraus neue Unterarten, daraus neue Arten. Diese können auf ganz unterschiedliche Weise an die Umweltbedingungen angepasst sein, d. h. die Verände­rungen können in ganz verschiedene Richtungen gehen.

Die Entstehung neuer Arten bedeutet eine Vergrößerung der Biodiversität. Das ist besonders bedeutend, wenn sich die Umweltbedingungen deutlich wandeln, beispielsweise bei der der­zeitigen Erderwärmung.

**4.2 Genom-Mutationen**

(gA: ca. 2 Stunden; eA: ca. 4 Stunden)

|  |  |
| --- | --- |
| **Inhalte zu den Kompetenzen** | **Kompetenzerwartungen: Die Sch. ...** |
| Genommutationen: gonosomale Abweichung, Trisomie 21, Ursachen (Non-Disjunction) und Folgen; Auswertung von Karyogrammen; Polyploidie bei Pflanzen | leiten aus der Auswertung von Karyogrammen verschiedene Typen von Genom­mutationen ab, beschreiben deren Auswirkungen auf das Lebewesen auf ver­schie­denen Organisationsebenen und differenzieren zwischen einer Änderung des Genotyps, des Phänotyps und einer Krankheit. |
| ***Vorwissen:***  **Jgst. 9 Biologie**, Lernbereich 3.2: Organisation und Vervielfältigung genetischer Information (Autosomen, Gonosomen, homologe Chromosomen)  **Jgst. 9 Biologie**, Lernbereich 3.3: Veränderung und Neukombination genetischer Information (Meiosefehler, z. B. Trisomie 21*)* | |

*Im Abschnitt 4.1 wurden Mechanismen zur Neukombination bereits vorhandener Allele bespro­chen. Hier wird betrachtet, welche Auswirkungen die Veränderung in der Anzahl der Chromo­somen auf den Phänotyp hat. Ich habe innerhalb dieses Abschnitts die Reihenfolge gegenüber dem LehrplanPLUS leicht verändert.*

*Der Begriff Aneuploidie kommt im LehrplanPLUS nicht vor. Ich würde im Kurs mit grundle­genden Anforderungen auf ihn verzichten. Im Kurs mit erweiterten Anforderungen kann er hilfreich sein, weil er einen Gegensatz zur Polyploidie darstellt.*

*Der LehrplanPLUS verlangt ausdrücklich nur abweichende Anzahlen von Chromosomen, kei­nen Stückaustausch. Phänomene wie „balancierte Translokation“ (vgl. Biosphäre 12, Cornel­sen-Verlag 2024, Seite 75) oder „Roberton-Translokation“ (vgl. Buchnerbuch S. 111) sind also durch den LehrplanPLUS nicht abgedeckt.*

Eine Mutation (*mutare*, lateinisch: verändern bzw. *mutari*, lateinisch: sich verändern) ist eine Veränderung, die die Erbinformation, also die DNA, betrifft.

Eine Genom-Mutation ist eine Veränderung bezüglich der Anzahl kompletter Chromosomen pro Zelle.

**4.2.1 Trisomie 21**

*(Die Nummerierung mit 4.2.1 ist nur sinnvoll beim eA-Kurs; im gA-Kurs folgen keine weiteren Unterpunkte innerhalb von 4.2)*

*Der LehrplanPLUS schlägt für die 9. Klasse als Beispiel das Down-Syndrom vor; in der Regel ist es den Schülern also bekannt. Sie sollten evaluieren, ob Ihre Kursteilnehmer diesen besonde­ren Phänotyp und seine genetische Ursache bereits kennen und erklären können. Der Zeit­aufwand für diesen Abschnitt richtet sich nach diesen Vorkenntnissen.*

*Es ist hilfreich, die jeweilige Betrachtungsebene durch* ***Ikons*** *zu visualisieren:*

* *makroskopisch: die jeweiligen Symptome des Syndroms*
* *mikroskopisch: das Karyogramm mit dem überzähligen Chromosom 21*
* *submikroskopisch: die Auswirkungen auf den Proteinbestand*

Das Chromosom 21 ist eines der kleinsten Chromosomen des Menschen. Es trägt nur 225 Struk­turgene (nach heutigem Wissen).

**a) Das Down-Syndrom**

*Der Einstieg erfolgt am besten durch die Vorstellung von Menschen mit Downsyndrom, von denen mittlerweile auch welche als Künstler (z. B. im Film) auftreten und manchen Schülern bekannt sein dürften.*

*Achten Sie auf korrekte Sprache und vermeiden Sie Begriffe, die als diskriminierend aufgefasst werden können. Thematisieren Sie die korrekte Wortwahl auch im Unterricht. So sollte das Down-Syndrom nicht als Krankheit bezeichnet werden (auch ein Down-Patient kann krank werden z. B. mit Erkältung). Wählen Sie Bilder oder Filme, auf denen diese Menschen positiv dargestellt werden.*

*Zwar kommt es in diesem Abschnitt gemäß der Formulierung im LehrplanPLUS vor allem auf die zytogenetischen Zusammenhänge an, aber die medizinischen wie die gesellschaftlichen Aspekte sollten hier nicht ausgeblendet werden, auch wenn das der LehrplanPLUS nicht expli­zit verlangt.*

Das Symptom ist ein einzelnes Kennzeichen eines besonderen Zustands wie einer Erkrankung, einer Verletzung oder eines besonderen Phänotyps.

Das Syndrom ist eine Kombination von Symptomen.

Der englische Arzt John Langdon-Down beschrieb 1866 das vorliegende Syndrom, das nach ihm benannt ist. Wesentliche Symptome sind:

* Muskelschwäche z. B. bei Herz und Zunge (daher etwas schwerfällige Sprache)
* geistige Zurückgebliebenheit (in unterschiedlicher Abstufung)
* „Mongolenfalte“ an den Augen (von daher stammt der veraltete Begriff „Mongolis­mus“, der nicht mehr verwendet werden soll)
* Vierfingerfurche der Handlinien vom Zeigefinger bis zum Kleinen Finger (bei den meisten Menschen zieht dagegen eine Handflächenfurche vom Mittelfinger bis zum Kleinen Finger; insgesamt erscheint dadurch auf der Handfläche der Großbuchstabe M). Durch eine Untersuchung der Hand- und Fußlinien eines Neugebore­nen kann sehr schnell und ohne großen Aufwand festgestellt werden, ob ein Verdacht auf Down-Syn­drom besteht.

Down-Patienten gelten als lebensfrohe, freundliche Menschen. Therapiert erreichen sie heute ein vergleichsweise hohes Alter und ein gewissen Maß an Selbständigkeit.

Jedes 700. Neugeborene hat das Down-Syndrom.

**b) Genetische Ursache**

Die Schüler vergleichen das **Karyogramm** einer normalen diploiden Menschenzelle mit dem einer Zelle, bei der das Chromosom 21 drei Mal statt zwei Mal vorkommt. *(Die Herleitung aus Karyogrammen verlangt der LehrplanPLUS.)*

Bei einer Trisomie kommt in diploiden Zellen ein bestimmter Chromosomentyp drei mal vor. Dem Down-Syndrom liegt Trisomie 21 zugrunde (drei Mal Chromosom 21).

Karyotyp: 47, XX + 21 bzw. 47, XY + 21

*Bisweilen bezeichnen Schüler diesen Karyotyp als „triploid“, was aber bedeuten würde, dass alle Chromosomen in der Zelle dreifach vorkämen. Hierbei könnte das folgende Erklärvideo hilfreich sein:*

**Erklärvideo** **„Genom-Mutation“** (4:41)

<https://studyflix.de/biologie/genommutation-2572>

Zunächst wird ab 1:06 der Unterschied zwischen Polyploidie und Aneuploidie sehr klar darge­stellt. Das Down-Syndrom wird ab 2:26 thematisiert. Die Non-Disjunction in der Meiose folgt ab 3:24 (es werden die vier Möglichkeiten für entstehende Eizellen gezeigt, was Schüler dahingehend fehlinterpretieren könnten, dass vier Eizellen aus einer Ur-Eizelle gebildet würden → ansprechen!).

Die Ursache für diesen ungewöhnlichen Karyotyp liegt in einer fehlerhaften Verteilung der Chromosomen während der Meiose: Entweder werden die beiden Homologen 21 in Meiose I nicht voneinander getrennt oder es werden die beiden Schwesterchromatiden 21 in Meiose II nicht voneinander getrennt. Die Nicht-Trennung wird als Non-Disjunction bezeichnet (*junc­tion*, englisch: Verbindung; *disjunction*, englisch: Trennung; *non-disjunction*, englisch: Nicht-Trennung).

**Arbeitsblatt**: *Down-Syndrom – Trisomie 21* [[docx](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/CytGenLP09_Down.docx)] [[pdf](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/CytGenLP09_Down.pdf)]

*Gemeinsam kann eine der vier Möglichkeiten der Non-Disjunction erarbeitet werden. Dabei können auch die Karyotypen der auftretenden Zellen ergänzt werden (wie in der folgenden Abbildung). Das kann auch auf dem entsprechenden Arbeitsblatt mit vorgegebenen Zell­umris­sen geschehen.*

*Dabei werden nur die Chromosomen 21 berücksichtigt.* *Es muss unbedingt erwähnt werden, dass auch die anderen 22 Chromosomenpaare in den Urgeschlechtszellen vorliegen (das über­sehen Schüler oft), die allerdings in korrek­ter Weise getrennt werden.*

46, XY 23, X 23, Y 23, X

**Befruchtung**

Zygote mit 3 Chromosomen 21

22, Y - 21

24, Y + 21

**normale** **Non-Disjunction**

**Meiose I** **in Meiose II**

Urspermienzelle

23, X

**Zell-**

**Differenzierung**

Spermienzelle mit 2 Chromosomen 21

Eizelle mit

1 Chromosom 21

47, XY + 21 23, X

*Auf dem Arbeitsblatt zeichnen die Schüler die 2- und 1-chromatidigen Chromosomen 21 bei Meiose und Befruchtung ein, jeweils bei der Erzeugung von Spermien- bzw. Eizellen und zwar in Meiose I bzw. Meiose II. (Die drei weiteren Möglichkeiten der Non-Disjunction erarbeiten sie selbständig.)*

**c) Folgen**

Entwicklungsstörungen: Weil das Chromosom 21 dreifach vorliegt, werden seine Gene 50 % häufiger transkribiert als in einer normalen Zelle. Dadurch liegen auch die von diesen Genen codierten Prote­ine in zu großer Menge vor und verursachen die genannten Entwicklungs­störun­gen.

*Hinweis: Im Kurs mit erweitertem Anforderungsniveau verlangt der LehrplanPLUS bei den Kompetenzerwartungen: „Auswirkungen auf das Lebewesen auf ver­schie­denen Organisations­ebenen“. Es ist hier deshalb zu differenzieren zwischen der submikroskopischen Ebene (DNA, mRNA, Protein), der Ebene der Organe (Gehirn, Muskel, Auge ...) und der Ebene des Orga­nismus).*

Unfruchtbarkeit: Die meisten Down-Patienten sind unfruchtbar. Die Schüler können selbstän­dig erarbeiten, dass die Meiose nicht korrekt ablaufen kann, wenn von einem Chromosom drei Exemplare vorliegen, weil keine echte Homologentrennung möglich ist.

*Spezialfälle wie Translokations-Trisomie oder Mosaik-Trisomie werden nicht angesprochen, da vom LehrplanPLUS nicht aufgeführt.*

**d) Diagnose und Therapie**

*Beides verlangt der LehrplanPLUS nicht. Aber wenn der Kurs wissen will, wie die Medizin mit dem Down-Syndrom umgeht, sollte man kurz auf diese Aspekte eingehen.*

Diagnose:

vorgeburtlich (pränatal) durch Fruchtwasseruntersuchung; Zellen des Embryos bzw. Fetus schwimmen frei im Fruchtwasser; sie werden in der Petrischale zum Teilen angeregt, während der Metaphase der Mitose getötet (fixiert), angefärbt und mikroskopiert, um ein Karyogramm zu erstellen

nachgeburtlich (postnatal): bestimmte Muster in den Hand- und Fußlinien kommen bei Down-Patienten besonders häufig vor (z. B. die Vierfingerfurche), die besondere Augenfalte ist oft deutlich zu erkennen; bei Verdacht wird ein Karyogramm erstellt

Therapie:

Früh einsetzende Krankengymnastik und Ergotherapie, um die Muskelschwäche zu kompen­sieren (unbehandelte Down-Patienten haben z. B. Probleme, die Zunge im Mund und den Mund geschlossen zu halten). Heilpädagogische Frühförderung, um die Hemmnisse in der geistigen Entwicklung teilweise zu kompensieren. Therapierte Down-Patienten beherrschen im entspre­chen­den Alter viele Alltags-Fertigkeiten, die unbehandelten größte Mühe bereiten oder unmög­lich sind (sich anziehen, zur Toilette gehen, essen, einfache Arbeit in einer Behindertenwerk­statt usw.).

*Weitere Aufgaben zur Vertiefung bzw. Vorbereitung auf die Klausur stehen auf folgendem Aufgabenblatt:*

**Arbeitsblatt**: *Aufgaben zu Chromosomen* [[docx](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/CytGenLP12_Aufgaben_Chrom.docx)] [[pdf](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/CytGenLP12_Aufgaben_Chrom.pdf)]

Begriffe:

Down-Syndrom = medizinische Beschreibung des Phänotyps

Trisomie 21 = Chromosomenbestand, der das Down-Syndrom verursacht

**e) Leben mit Trisomie 21**

Die Webseite touchdown21 wird vom gleichnamigen Forschungsinstitut betrieben, in dem Men­schen mit und ohne Down-Syndrom tätig sind. Dort finden Sie unter anderem Fotos oder die Rubrik „Mein Alltag“ [<https://touchdown21.info/de/seite/3-mein-alltag.html>], in der Be­trof­fe­ne über verschiedenste Aspekte ihres Lebens erzählen.

Die Schüler sollen recherchieren und darüber berichten. Ziel ist es, Menschen mit Trisomie 21 mehr als Mitmenschen und weniger als Patienten zu betrachten.

*Hinweis: Im Buchnerbuch ist auf Seite 111 die Robertson-Translokation 21/14 beschrieben, bei der die beiden langen Arme der Chromosomen 21 und 14 zu einem größeren Chromosom 21/14 vereint sind. Ein Keim mit zwei Chromosomen 21 und einem Chromosom 21/14 hat fast alle Gene des Chromosoms 21 dreifach. Dies geht weit über die Anforderungen des LehrplanPLUS hinaus und ist deshalb als „Exkurs“ gekennzeichnet (also v. a. zur* ***Begabtenförderung****).*

*Chromosomen-Mutationen wie Translokation, Deletion oder Duplikation werden im Lehrplan­PLUS nicht aufgeführt und sollten deshalb nicht im Biologie-Unterricht auftauchen. Sie dienen allenfalls der* ***Begabtenförderung****.*

**4.2.2 Gonosomale Abweichung** (nur eA)

*Die Schüler können aus der Bezeichnung dieses Abschnitts ableiten, worum es hier geht: Die Non-Disjunction betrifft die Gonosomen, so dass Zygoten mit 1 oder mit 3 Gonosomen ent­stehen.*

*Der LehrplanPLUS verwendet die Formulierung „Abweichung“ und nicht „Aberration“. Das ist Geschmacksfrage, aber es ist zu bedenken, dass die Formulierungen im Abitur mit denen im LehrplanPLUS übereinstimmen.*

*Es ist mindestens 1 Fall zu besprechen, besser aber sind zwei.*

*Auch hier sollen die Kursteilnehmer die Abweichung der Chromosomen-Anzahl aus Karyo­grammen ableiten.*

gonosomale Abweichung: 1 Gonosom oder mehr als 2 Gonosomen in der diploiden Zelle

Für die fehlerhafte Anzahl an Chromosomen ist in 10-20 Prozent der Fälle die Eizelle verant­wortlich, in 80-90 Prozent die Spermienzelle.

**Erklärvideo** **„Genom-Mutation“** (4:41)

<https://studyflix.de/biologie/genommutation-2572>

Zunächst wird ab 1:06 der Unterschied zwischen Polyploidie und Aneuploidie\* sehr klar darge­stellt. Das Turner-Syndrom wird ab 3:00 thematisiert. Die Non-Disjunction in der Meiose folgt ab 3:24 (es werden die vier Möglichkeiten für entstehende Eizellen gezeigt, was Schüler dahin­gehend fehlinterpretieren könn­ten, dass vier Eizellen aus einer Ur-Eizelle gebildet würden => ansprechen!).

*\* Der Fachbegriff Aneuploidie wird vom LehrplanPLUS nicht verlangt, bildet aber einen klaren Gegensatz zur Polyploidie (vgl. 4.2.3).*

**a) Das Turner-Syndrom**

Zunächst sollte das Aussehen von Turner-Frauen betrachtet und eine kurze Auflistung der Symp­tome erstellt werden wie breiter Hals, Unfruchtbarkeit, verminderte Körpergröße (vgl. Lehrbücher). Die Entwick­lung der Intelligenz ist nicht eingeschränkt.

Dann wird anhand eines entsprechenden Karyogramms die cytologische Ursache dafür festge­stellt: der Karyotyp 45, X0 (sprich: X Null). Das ist die einzige Monosomie (= im diploiden Chromosomenbestand kommt das Chromosom in nur 1 Exemplar vor), die beim Menschen nicht zwingend lethal (tödlich) ist (allerdings wird geschätzt, dass 98-99 % aller Keime mit nur 1 X-Chromosom vorgeburtlich absterben). Dass es überhaupt Menschen mit dieser Monosomie gibt, hat damit zu tun, dass in einer Reihe von Zellen das zweite X-Chromosom ohnehin lahm gelegt ist (Barr-Körperchen) und dass auch Männer mit nur 1 X-Chromosom auskommen. Nur bei man­chen Zelltypen der Frau, in denen normalerweise keine Barr-Körperchen auftreten, kommt es zu Schädi­gun­gen, wenn das zweite X-Chromosom fehlt, was u. a. zu einer zu gerin­gen Produktion von Wachstumshormonen führt, aber auch zu einer Unterentwicklung der Eier­stöcke. Weil dadurch nicht das richtige Maß an Geschlechtshormonen gebildet wird, bilden sich die sekundären Geschlechtsmerkmale in der Pubertät nicht aus. Das Syndrom wurde von dem amerikanischen Mediziner Henry H. Turner 1938 beschrieben. (Otto Ullrich beschrieb ein ähnliches Syndrom, bei dem nur ein Teil der Zellen die gonosomale Monosomie aufweist.)

*Um den Geist zu schulen und die Fertigkeiten im Umgang mit der Zytogenetik zu üben, skiz­zieren die Kursteilnehmer sämtliche Möglichkeiten für die Entstehung einer Zygote mit dem Karyotyp 45, X0 (analog zur Darstellung beim Down-Syndrom). Die non-disjunction kann dabei sowohl in der 1. als auch in der 2. Reifeteilung geschehen und das sowohl beim Vater als auch bei der Mutter. Damit die Schüler alle vier Möglichkeiten rasch zu Papier bringen und sich auf das Wesentliche konzentrieren können, ist es sinnvoll, das leere Schema als Arbeitsblatt vorzugeben.*

*Auch hier sollen die Folgen der Genom-Mutation auf verschiedenen Organisationsebenen dis­ku­tiert werden.*

**Arbeitsblatt**: *Turner-Syndrom – gonosomale Monosomie* [[docx](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/CytGenLP10_Turner.docx)] [[pdf](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/CytGenLP10_Turner.pdf)]

**b) Das Klinefelter-Syndrom**

Wieder stehen am Anfang das Aussehen und eine kurze Liste der Symptome wie weibliche For­men des Unterhautfettgewebes am männlichen Körper, Testosteronmangel und dadurch ver­zögerte Pubertät, verminderte Fruchtbarkeit (vgl. Lehrbücher). Der Körperzustand, der dem weiblichen angenähert ist, kann Ursache dafür sein, dass sich die biologisch männliche Person eher dem weiblichen Geschlecht zugehörig fühlen kann (trans-Frau). Der amerikanische Medi­ziner Harry F. Klinefelter (sprich: *klainfelta*) hat das Syndrom 1942 beschrieben.

Anhand eines entsprechenden Karyogramms wird die cytologische Ursache ermittelt: der Karyotyp 47, XXY. Es handelt sich hier um eine gonosomale Trisomie. Auf dem sehr kleinen Y-Chromosom befindet ein sehr wichtiges Gen, das SRY-Gen (präzise: *sex determining region of Y gene*). Es codiert einen Transkriptionsfaktor, der für die Ausbildung von Hoden wesentlich ist. Ist er vorhanden, setzt er sich immer durch.

Bei gonosomalen Abweichungen gelten folgende Regeln:

* Keime mit mindestens 1 Y-Chromosom sind genetisch männlich, Keime ohne Y-Chro­mo­som sind genetisch weiblich.
* Je mehr X-Chromosomen, desto stärker weiblich der Phäno­typ.

*Wieder erproben die Schüler anhand eines Arbeitsblatts die Möglichkeiten für die Entstehung des Syndroms.*

Während bei der Mutter beide Mög­lichkeiten für die Non-Disjunction gegeben sind, kommt beim Vater nur eine Non-Disjunction in Meiose I infrage, denn die Spermienzelle muss auf jeden Fall ein Y-Chromosom enthalten.

In Interphase-Zellkernen von Klinefelter-Männern beobachtet man im Mikroskop ein Barr-Körperchen (stillgelegtes X-Chromosom).

*Auch hier sollen die Folgen der Genom-Mutation auf verschiedenen Organisationsebenen dis­ku­tiert werden.*

**Arbeitsblatt**: *Klinefelter-Syndrom – gonosomale Trisomie* [[docx](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/CytGenLP11_Klinefelter.docx)] [[pdf](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/CytGenLP11_Klinefelter.pdf)]

**4.2.3 Polyploidie bei Pflanzen** (nur eA)

*In Fachartikeln werden unterschiedliche Spielarten der Polyploidie beschrieben und entspre­chend viele Fachbegriffe genannt. Dies alles stellt keinen Lerninhalt dar. Vielmehr kommt es darauf an, dass die Schüler das Phänomen Polyploidie, seine Ursachen und seine Folgen kennenlernen, denn es spielt bei Nutzpflanzen eine herausragende Rolle.*

Polyploidie: Die Zellen besitzen mehr als zwei Chromosomensätze, z. B.:

3 Chromosomensätze – triploid (z. B. die Apfelsorte Boskoop)

4 Chromosomensätze – tetraploid (z. B. die Getreidesorte Emmer)

5 Chromosomensätze – pentaploid

6 Chromosomensätze – hexaploid (z. B. Saatweizen)

*Als Beispielart eignet sich gut der Saatweizen Triticum sativum, weil er zu den wesentlichen Grundnahrungsmitteln zählt und den Schülern vielerlei Weizenprodukte aus dem Alltag be­kannt sind. Zunächst sollte ein Mechanismus zur Polyploidisierung besprochen werden. Erst danach kommen die beiden Hybridisierungsschritte, die zum Saatweizen geführt haben. Die botanischen Namen der auftretenden Arten sind rein illustrativ und stellen keine Lerninhalte dar.*

**Arbeitsblatt**: *Polyploidie in der Pflanzenzucht* [[docx](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/CytGenLP13_Polyploidie.docx)] [[pdf](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/CytGenLP13_Polyploidie.pdf)]

**Erklärvideo** **„Polyploidisierung: sprunghafte Artbildung in der Pflanzenzucht“** (6:55)

[https://www.youtube.com/watch?v=bwijy-m9HVY](https://www.youtube.com/watch?v=bwijy-m9HVY%20)

Ein Mann erklärt anhand eines weitgehend fertigen Tafelbilds die Hybridisierungen, die zum heutigen Saatweizen geführt haben. Das Video kann in der Erarbei­tungs­phase, in der Festi­gungs­phase und vor allem zur Prüfungsvorbereitung verwendet werden. Die Artnamen in diesem Film stimmen nicht immer mit denen im Wikipedia-Artikel überein (möglicherweise bezieht sich der Film auf die Namen anderer Systematiker).

**a) Polyploidisierung: Entstehung von Polyploidie**

Polyploidisierung ist der Vorgang, der zu polyploiden Organismen führt. Polyploidie tritt bei Tieren relativ selten auf (z. B. bei bestimmten Schmetterlingen). *Der LehrplanPLUS verlangt ausdrücklich nur Polyploidie bei Pflan­zen.*

*Die Schüler werden mit dem Phänomen der Polyploidie konfrontiert und stellen Hypothesen zu möglichen Mechanismen auf.*

Mechanismus:

In einer diploiden Zelle werden nach der Replikation in den ersten Schritten der Mitose zwar die Schwesterchromatiden voneinander getrennt, aber weil kein Spindelapparat aufgebaut wird, werden die 1-chromatidigen Chromosomen nicht zu entgegengesetzten Zellpolen gezogen. Es wird auch keine neue Zellmembran eingezogen, so dass aus einer Mutterzelle auch nur eine Tochterzelle entsteht.

Die Ursache dafür, dass kein Spindelapparat ausgebildet wird, kann ein Kälteschock sein, aber auch eine chemische Einwirkung, z. B. durch Colchizin, das Gift der Herbstzeitlose. Es wird in der Pflanzenzucht gezielt verwendet, um Polyploidisierung künstlich durchzuführen.

[1] [2]

diploid diploid tetraploid

1-chromatidig 2-chromatidig 1-chromatidig

[1]: Replikation; [2]: unvollständige Mitose

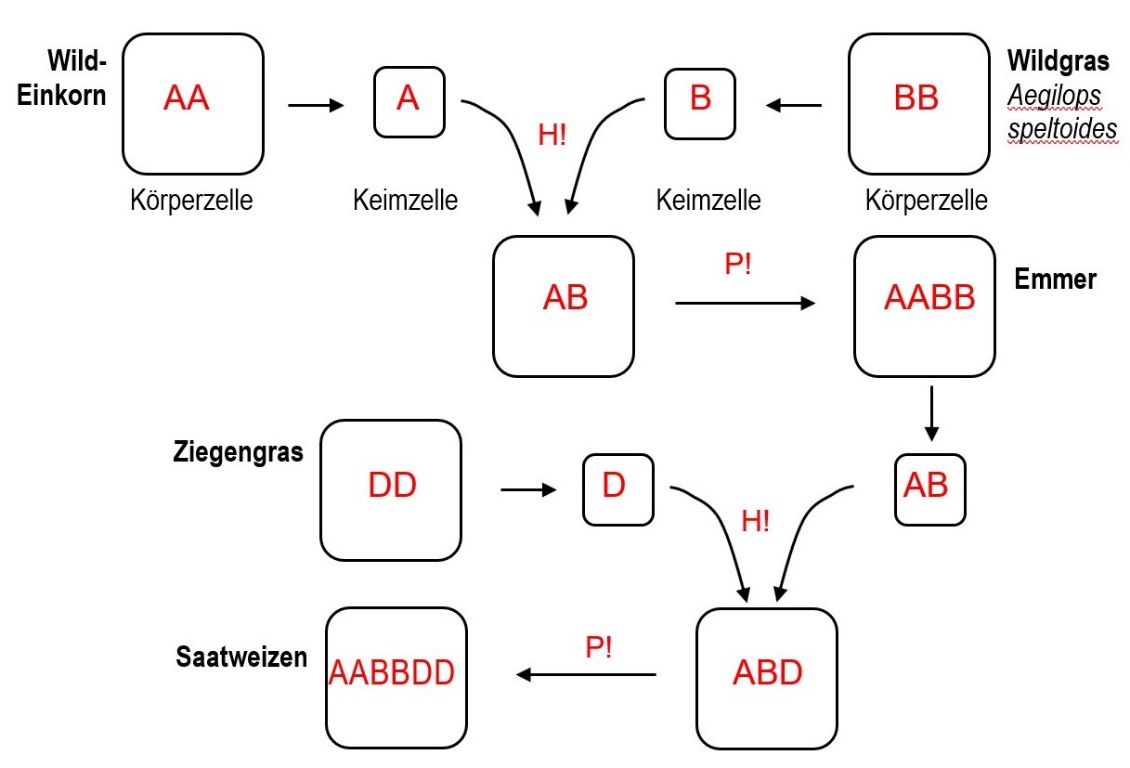
*Aufgabe 1 auf dem Arbeitsblatt.*

**b) Beispiel Weizen**

Weizen zählt zu den wichtigsten Grundnahrungsmitteln. Saatweizen *(Triticum aestivum)* dient der Herstellung von Brot, Weißbiermalz, Weizenstärke, Couscous, Bulgur, Bio-Ethanol (Treib­stoff) und als Futtermittel. Saatweizen ist hexaploid, das heißt, seine Zellen besitzen sechs Chromosomensätze. Diese sind aber nicht untereinander gleich, denn Saatweizen ist aus drei verwandten Wildgräsern entstanden, deren einfacher Chromosomensatz (n) jeweils sieben Chromosomen umfasst (n = 7; 2n = 14).

Die Samen dieser Wildgräser sind relativ klein und sie fallen von der Pflanze ab, sobald sie reif sind. Saatweizen besitzt pro Stängel mehr Samen, diese sind relativ groß und bleiben sitzen, so dass sie leicht zu ernten sind.

Die ältesten Funde von Saatweizen stammen aus dem 7. Jahrtausend vor Christus, das heißt, dass dieses Getreide den Menschen bereits seit etwa 10.000 Jahren ernährt.



H! = Hybridisierung

P! = Polyploidisierung

*Aufgaben 2 und 3 auf dem Arbeitsblatt.*

**Abbildungen**: *Hybridisierung beim Weizen*, leer [[jpg](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/CytGenLP13_Weizen_leer.jpg)]; bzw. ausgefüllt (wie oben) [[jpg](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/CytGenLP13_Weizen_Lsg.jpg)]

(Das Wildgras *Aegilops speltoides* wird auch Wilder Spelzweizen genannt. Das Ziegengras heißt auch Gänsefußgras und hat unterschiedliche wissenschaftliche Bezeichnungen: *Aegilops squarrosa, Aegilops tauschii* und *Triticum tauschii*.)

Vermutlich entstand in der Natur aus einer Keimzelle des Wildeinkorns und einer Keimzelle von A. speltoides eine diploide Zygote mit gemischtem Genbestand. Daraus wuchs ein Misch­ling, ein sogenannter Hybrid.

In diesem Hybrid kam es zur Polyploidisierung, so dass das Ergebnis eine neue Art mit insge­samt vier Chromosomensätzen war: der Emmer = das Zweikorn.

Später entstand ein triploider Hybrid aus Emmer und Ziegengras. Auch in diesem Hybrid kam es zur Polyploidisierung; das Ergebnis war der Saatweizen.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Name des Getreides | Ploidiegrad | Anzahl der Chromosomen | Bezeichnung der Chromosomensätze |
| Wildeinkorn  *Triticum boeticum\** | diploid | 14 | AA |
| ein Wildgras  *Aegilops speltoides\** | diploid | 14 | BB |
| Emmer = Zweikorn  *Triticum dicoccum* | tetraploid | 28 | AABB |
| Ziegengras  *Aegilops squarrosa\*\** | diploid | 14 | DD\*\*\* |
| Saatweizen  *Triticum aestivum (T. vulgare)* | hexaploid | 42 | AABBDD |

\* bzw. eine andere, aber sehr nah verwandte Art

\*\* andere Artnamen sind (je nach Autor): *squamaria* bzw. *tauschii*

\*\*\* D ist der übliche Kennbuchstabe; eine Begründung dafür habe ich nicht gefunden.

Ggf. wird der Begriff **Allopolyploidie** angeboten (im Kontrast zur Autopolyploidie), ohne einen Lerninhalt darzustellen: Eine Zelle besitzt Chromosomensätze von unterschiedlichen Arten (die aber in der Regel nah miteinander verwandt sind). Weitere allopolyploide Nutz­pflan­zen-Arten sind Tabak (*Nikotiana*), Baumwol­le (*Gossypium*) oder Raps (*Brassica* *napus*).

*Hinweis: Der Hartweizen (Triticum durum), der einen höheren Proteingehalt hat als der Saat­weizen und für die Herstellung von Nudeln und Gries ver­wendet wird, ist tetraploid und gehört damit zur sogenannten Emmer-Reihe (ohne das Ziegengras-Genom).*

**c) Beispiel Erdbeere**

Erdbeeren gehören der Gattung *Fragaria* an. Der einfache Chromosomensatz enthält 7 Chro­mo­somen (n = 7). Dabei treten unterschiedliche Ploidiegrade auf:

2n: diploid (Wald-Erdbeere, Knack-Erdbeere)

4n: tetraploid (...)

5n: pentaploid (...)

6n: hexaploid (...)

8n: oktoploid (Scharlach-Erdbeere, Chile-Erdbeere)

10n: dekaploid (*Fragaria iturupensis*)

Faustregel: Je höher der Ploidiegrad, desto größer sind die Zellen und damit auch die Organe wie Blüten oder Früchte bzw. die ganze Pflanze. *(Auswirkungen auf verschiedene Organi­sa­tionsstufen: Chromosomenzahl, Zelle, Organ, Organismus.)* Triploide Pflanzen sind oft vitaler und erbringen höhere Erträge als diploide. Ein Grund könnte darin bestehen, dass die Transkrip­tion an mehr Stellen erfolgen kann, wodurch Genprodukte wie Proteine schneller entstehen. (Bei Tieren wirkt sich dieser Effekt dagegen meist tödlich oder zumindest stark störend aus.)

Um triploide Pflanzen zu erzeugen, werden entweder triploide Pflanzen vegetativ vermehrt (geklont) oder – wie bei der Zuckerrübe – diploide und tetraploide Sorten gekreuzt.

Fakultativ: Ggf. wird der Begriff **Autopolyploidie** (auch: Endopolyploidie) angeboten (im Kontrast zum Begriff Allopolyploidie), ohne einen Lerninhalt darstellen: Vervielfachung der Chromosomensätze der eigenen Art.

Ursache der Autopolyploidie ist meist ein Fehler in der Meiose, bei der – ähnlich wie oben beschrieben – in einer Stelle der Meiose der Spindelapparat ausfällt, so dass diploide Keim­zellen entstehen. Kombiniert mit haploiden Keimzellen entstehen triploide, kombiniert mit diploiden Keimzellen entstehen tetraploide Pflanzen usw.

*Hinweis: Es genügt, wenn eine der beiden Spielarten der Polyploidie (mit einem Mechanismus zur Entstehung) besprochen wird; dann ist die Einführung eines Begriffs wie Allo- oder Auto­­polyploidie nicht sinnvoll. Wichtig dagegen ist die Erkenntnis, dass viele Kulturpflanzen poly­ploid sind.*

**4.3 Gen-Mutationen**

(gA: ca. 3 Stunden; eA: ca. 4 Stunden)

|  |  |
| --- | --- |
| **Inhalte zu den Kompetenzen** | **Kompetenzerwartungen: Die Sch. ...** |
| Genmutationen: Austausch, Verlust oder Einschub von Nukleotiden; Ursachen von Genmutationen (Mutagene) und Auswirkungen auf die Proteinfunk­tion; Bedeutung von Reparaturenzymen; Bedeutung für die Evolution; somatische Mutation, Keimbahnmutation; Mutationen als Ursache für Krebsentstehung (Onkogene und Anti-Onkogene) | unterscheiden verschiedene durch mutagene Einflüsse ausgelöste Gen­mutati­onen und erläutern deren Auswirkung auf die Funktion des codierten Proteins, um für die Bedeutung des Schutzes vor mutagenen Einflüssen sensibilisiert zu sein. |
| ***Vorwissen:***  ***Jgst. 9 Biologie****, Lernbereich 4: Evolution (Erklärung für Vielfalt und Ähnlichkeit)* | |

**(Erklärvideo** **„Genmutation“** (4:47)

<https://studyflix.de/biologie/genmutation-2484>

Wenig empfehlenswert für den Unterricht, weil zu viele Informationen gegeben und zu viele Fachbegriffe genannt werden wie z. B. Transition, Transversion, Purin- und Pyridinbasen).

**Unterricht Biologie kompakt 480** Schülerarbeitsheft „Molekulargenetik besser verstehen“ (November 2022): schöne Übersicht zu Genschäden und deren Reparatur (Seite 26); übersichtliche Abbildung zur Reparatur von Thymin-Dimeren (Seite 27); schöne graphische Übersicht zu Auswirkungen von Mutatio­nen auf die Struktur des Polypeptid (Seite 34)

**4.3.1 Formen von Gen-Mutationen**

Eine Gen-Mutation ist die dauerhafte Veränderung der Erbinformation in nur einem Gen. Wenn dabei nur ein einzige Base betroffen ist (Punktmutation), unterscheidet man drei Formen:

a) Basenaustausch (Substitution): Eine Kernbase wird durch eine andere ersetzt.

b) Basenverlust (Deletion): Bei der Replikation enthält der neue DNA-Einzelstrang ein Nuk­ leo­tid zu wenig.

c) Baseneinschub (Insertion): Bei der Replikation wird ein Nukleotid zusätzlich eingebaut.

*Die in Klammern genannten Begriffe können erwähnt werden, stellen aber keinen Lerninhalt dar. Eine Mutation, bei der nur 1 Base betroffen ist, wird Punktmutation genannt. Dieser Be­griff taucht zwar im LehrplanPLUS nicht auf, kann aber erwähnt bzw. verwendet werden.*

**Erklärvideo „Punktmutation“** (4:06)

<https://studyflix.de/biologie/punktmutation-2583>

Einsatz: gut einsatzbar als Einführung in die Genmutation

Inhalt: Ursachen von Punktmutationen; sehr anschauliche Darstellung der Arten: Substitution (mit stum­mer, missense- und nonsense-Mutation), Deletion, Insertion (Leseraster-Mutation)

**4.3.2 Ursachen von Gen-Mutationen**

**Erklärvideo** **„Mutagene“** (4:03)

<https://studyflix.de/biologie/mutagene-2574>

Die Visualisierung erfolgt vor allem durch eingeblendete Worte, gelegentlich auch über Strukturformeln.

Mutationen werden durch Mutagene hervorgerufen (das Mutagen, betont auf der letzten Silbe; nicht eine besondere Art von Gen, sondern etwas, das Mutation hervorruft; *genesis*, altgrie­chisch: Entstehung). Beispiele:

**a) Chemische Mutagene**

* Nitrit-Ionen (NO2–) sind Bestandteil von Nitritpökelsalz, das bei bestimmten Käse-, Wurst- und Schinkensorten verwendet wird. *(Den Schülern ist aus dem Chemieunter­richt das Nitrat, NO3–, bekannt, in der Regel aber nicht das Nitrit.)* Im Körper bilden sich damit Nitrosamine. Nitrosamine entstehen auch beim Frittieren, Braten und Grillen. Sie können Kernbasen chemisch verändern. Beispielsweise entsteht Uracil durch Abspaltung einer Aminogruppe von Cytosin (Basenaustausch). *(Das kann an­hand der Strukturformeln anschaulich demonstriert werden.)* Cytosin paart mit Guanin, während Uracil mit Adenin paart.
* Basenanaloga (Stoffe, die Kernbasen sehr ähnlich sind) werden bei der Replikation statt einer Kernbase eingebaut und können bei der nächsten Replikation für einen Basenaus­tausch verantwortlich sein. Beispielsweise wird statt Thymin das Basenanalogon Brom-Uracil eingebaut, bei dem die Methylgruppe durch ein Brom-Atom ausgetauscht ist. Brom-Uracil kommt in zwei Formen vor, die sich leicht ineinander umwandeln. In der einen Form (Keto-Form) paart Brom-Uracil mit Adenin, in der anderen Form (Enol-Form) dagegen mit Guanin. *(Die Keto-Enol-Tautomerie kann bei den Schülern nicht vorausgesetzt werden.)*
* Bestimmte Stoffe (nämlich polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe) können sich zwischen zwei Nukleotide einfügen. Bei der nächsten Replikation wird an dieser Stelle ein zusätzliches Nukleotid auf dem neuen Strang eingebaut (Baseneinschub). Ein Beispiel dafür ist Ethidiumbromid.
* Teerstoffe aus dem Kondensat von Tabakrauch können Genmutationen hervorrufen, die letztlich zu Lungenkrebs führen können.

**b) Physikalische Mutagene**

* Ionisierende Strahlen wie radioaktive oder Röntgenstrahlen können Basen verändern (Basenaustausch) oder zu Strangbrüchen der DNA führen.
* Ultraviolette Strahlung kann zwei benachbarte Thymin-Basen zu einem Thymin-Dimer verschmelzen, das bei der nächsten Replikation Fehlpaarungen verursacht. Das passiert oft bei zu langer Sonneneinstrahlung auf die Haut und kann letztlich zu Hautkrebs füh­ren.

**c) Biologische Mutagene**

* Bestimmte Viren können Veränderungen an Kernbasen bewirken.

*Hinweis: Die Formeln der hier genannten organischen Stoffe können bei den Schülern nicht vorausgesetzt werden, ebenso wenig die Begriffe polyzyklisch oder aromatisch. Aber sie können die Unterschiede zwischen den Strukturformeln der genannten Basen bzw. Basenanaloga beschreiben und daraus ableiten, mit welchen Basen sie paaren. Die genannten Namen der Stoffe stellen keine Lerninhalte dar. Dagegen ist wichtig, dass die Schüler begründen können, worin die Gefahr bei gegrillten Nahrungsmitteln, beim Rauchen bzw. bei zu langem Sonnen­baden besteht.*

**4.3.3 Auswirkungen von Gen-Mutationen**

**a) Basenaustausch**

Durch einen Austausch von Kernbasen ändert sich ein Basentriplett. Das kann drei unterschied­liche Auswirkungen haben:

**a1) stumme Mutation:**

Ursprüngliches und verändertes Basentriplett codieren für die selbe Aminosäure.

*Wieder­holung: „Der genetische Code ist redundant (degeneriert).“ Anhand der Code­ son­ne nennen die Schüler Beispiele für stumme Mutationen.*

**a2) Missense-Mutation:**

Das veränderte Basentriplett codiert für eine andere Aminosäure als das ursprüngliche Basentriplett.

*Auch hier nennen die Schüler Beispiele anhand der Codesonne.*

Beispiele:Missense-Mutationen im Gen von Hämoglobin: Das sechste Codon beim unveränderten HbA lautet GAG (Glutaminsäure). Beim Sichler-Hämoglobin HbS ist die mittlere Base verändert: GUG (Valin). Und bei HbC ist die erste Base verändert: AAG (Lysin).

**a3) Nonsense-Mutation:**

Das veränderte Basentriplett ist ein Stopp-Codon. Die Synthese des Proteins wird an dieser Stelle unterbrochen.

Beispiel: Bei Hämophilie A (eine Form der Bluterkrankheit) ist im Gen für den Gerin­ nungsfaktor VIII im dritten Codon nach dem Startcodon (CAA) die erste Base gegen U ausgetauscht (Stoppcodon statt Gluta­min). Dadurch fehlt dieser Gerinnungsfaktor.

**a4) Mutation im Intron**

Weil Introns nicht translatiert werden, hat eine Mutation dort keine Auswirkungen auf das fertige Protein.

**b) Rastermutation**

Durch den Einschub oder den Wegfall eines Nukleotids wird ab dieser Stelle das Leseraster der Basentripletts verschoben. Ab dieser Stelle ist die Aminosäure-Sequenz im Protein völlig verändert.

Wenn drei (oder n mal drei) Nukleotide eingeschoben werden bzw. wegfallen, werden nur in diesem kleinen Abschnitt falsche Aminosäuren eingebaut. Außerhalb dieser Stelle bleibt die Aminosäure-Sequenz im Protein erhalten, weil das Leseraster erhalten bleibt.

*Die Schüler bearbeiten dazu einige Übungsaufgaben:*

**Arbeitsblatt**: *Genmutationen* [[docx](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/03/MolGenLP21_Genmutation_N2.docx)] [[pdf](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/03/MolGenLP21_Genmutation_N2.pdf)]

Eine schöne Übersicht hierzu finden Sie auf Seite 79 in Biosphäre 12, Cornelsen-Verlag 2024.

Vertiefung: Die Vorfahren des Axolotl, das nur einem See in der Nähe von Mexiko Stadt vor­kommt, lebten die meiste Zeit ihres Lebens an Land (wie andere Molche auch). Eine einzige Mu­ta­tion führte zu einer Unterfunktion der Schilddrüse, weshalb keine vollständige Verwand­lung (Metamorphose) mehr stattfindet, sodass das Tier als fortpflanzungsfähige Larve zeit­lebens im Wasser bleibt. [Bild der Wissenschaft 3 / 1998, Seite 12]

**4.3.4 Bedeutung von Reparaturenzymen**

*Im Lernbereich „Regulation der Genaktivität“ wurde unter 2.2.2 die DNA-Methylierung in beiden Kurstypen behandelt. Im Lernbereich „Vervielfältigung genetischer Information“ wur­de nur im eA-Kurs unter 3.1.4 die DNA-Reparatur thema­tisiert. Je nachdem, wie viel dort schon besprochen wurde, kann der Abschnitt 4.3.4 mehr oder weniger straff behandelt werden.*

Reparaturenzyme laufen die DNA-Stränge entlang und untersuchen sie auf fehlerhafte Stellen. Diese sind oft daran zu erkennen, dass sie ausgebeult sind, weil die Basenpaarung nicht korrekt stattfindet. Solange nach einer Replikation der neue DNA-Einzelstrang noch nicht methyliert ist, kann das Reparaturenzym den alten vom neuen DNA-Einzelstrang unterscheiden. Es schneidet dann die fehlerhafte Stelle des neuen Strangs aus und eine DNA-Polymerase schließt anschließend die Lücke wieder.

In einer Säugetierzelle entstehen pro Tag etwa 60.000 DNA-Schäden. Fast alle werden repa­­­­­­riert, so dass pro Tag nur 1 Mutation pro 10.000 Zellen bestehen bleibt. Das ist wesentlich, weil Veränderungen in der Aminosäuresequenz von Proteinen in der Regel schädlich sind. Repara­turenzyme sorgen also dafür, dass fast alle der relativ häufig auftretenden Mutationen wieder rückgängig gemacht werden.

**4.3.5 Bedeutung für die Evolution**

Ein gewisses Maß an Mutationen ist aber notwendig, damit neue Allele und längerfristig auch neue Gene entstehen können. Wenn sich Mutationen auf den Phänotyp auswirken, gibt es drei Fälle:

* Meistens sind die Auswirkungen schädlich, d. h. der Träger der Mutation stirbt oder bekommt weniger Nachkommen.
* Manchmal sind die Mutationen neutral, d. h. sie haben keine Auswirkungen.
* Selten verleiht eine Mutation dem Phänotyp eine Eigenschaft, der ihn fitter macht, d. h. er kommt besser an Nahrung heran, kann sich besser vor Fressfeinden schützen, kann mehr Nachkommen erzeugen.

Es kommt vor, dass eine phänotypische Eigenschaft zunächst neutral oder schwach nachteilig ist, aber nach einer Veränderung der Umweltbedingungen vorteilhaft wird.

Je mehr Genvarianten im sogenannten Genpool einer Population vorhanden sind, desto wahr­scheinlicher ist es, dass darunter Varianten sind, die sich in einer veränderten Umwelt hervor­ragend bewähren. Mutationen sorgen also für eine Vielfalt der Genvarianten (Biodiversität).

**4.3.6 Somatische und Keimbahn-Mutation**

**a) Somatische Mutation**

*soma*, altgriechisch: Körper

somatische Zellen sind Körperzellen

Eine Mutation in einer Körperzelle, die sich nicht mehr teilt, hat nur Auswirkungen auf diese eine Zelle. Wenn diese Mutation stark schädliche Auswirkungen hat, wird die Apoptose einge­leitet, d. h. der gezielte, kontrollierte Zelltod. *(Im Kurs mit erweitertem Anforderungsniveau war die Apoptose Thema im Lernbereich „Vervielfältigung genetischer Information“ unter 3.3.; Kurse mit grundlegendem Anforderungsniveau kennen diesen Begriff nicht.)*

Eine Mutation in einer somatischen Stammzelle wird an deren Tochterzellen weitergegeben. Von großer Bedeutung für das Immunsystem sind Mutationen in Stammzellen, aus denen weiße Blutzellen hervorgehen. Aufgrund solcher Mutationen entstehen laufend neue Varianten von Antikörpern.

Somatische Mutationen werden nicht an die Nachkommen vererbt.

**b) Keimbahn-Mutation**

Unter Keimbahn versteht man die direkte Abfolge der Zellen von der Zygote bis zu den Keim­zellen.

Nur Mutationen in Zellen der Keimbahn werden an die Nachkommen vererbt.

**Erklärvideo „Mutation“** (4:59)

<https://studyflix.de/biologie/mutation-2582>

Einsatz: Gut geeignet für eine Zusammenfassung (und Vertiefung) nach Besprechung der Mutation.

Inhalt: Ursachen, Typen und Auswirkungen aller Mutations-Varianten in Übersicht. Dabei kommen auch Aspekte vor, die im LehrplanPLUS nicht vorgesehen sind wie Chromosomen-Mutation.

**4.3.7 Krebsentstehung** (nur eA)

*Vgl. Lernbereich „Vervielfältigung genetischer Information“, Abschnitt 3.4 Tumorbildung.*

*Die Schüler sollen hier ihr Vorwissen in einen neuen Kontext einbringen. Zu viel Detailwissen kann dabei allerdings schaden. Wie immer kommt es hier mehr auf klare Zusammenhänge an als auf eine möglichst große Menge an Einzelfakten oder Fachbegriffen. Die Fachartikel von Wikipedia oder dem Spektrum Lexikon der Biologie sind hierbei für Schülerrecherchen unge­eig­net, weil sie viel zu umfangreich und für die Schüler schwer verständlich sind.*

*Der LehrplanPLUS verlangt konkret: „Mutationen als Ursache für Krebsentstehung (Onko­gene und Anti-Onkogene)“. Vor allem diese Begriffe sollten betrachtet werden (aber erst an dieser Stelle, nicht schon bei 3.4). Ich empfehle zusätzlich den Begriff Proto-Onkogen, weil er für Klarheit sorgt.*

**Der Krebs:**

Krebs (= bösartiger Tumor) ist in der Medizin gekennzeichnet durch übermäßiges Wachstum und unkontrollierte Vermehrung von entarteten Zellen. Das bösartige Gewebe ist entdiffe­ren­ziert, d. h. es entstehen darin keine differenzierten Zellen mehr (z. B. übernehmen Hautkrebs-Zellen keine Funktionen von Hautzellen).

Eine Krebsgeschwulst wird auch als Tumor bezeichnet (*tumor*, lateinisch: Wucherung).

Wenn sich Krebszellen aus einer Krebsgeschwulst absondern, können sie mit dem Blut oder mit der Lymphflüssigkeit an andere Stellen im Körper gelangen und dort zu weiteren Krebsge­schwulsten führen (sogenannte Metastasen).

Man geht davon aus, dass eine Krebsgeschwulst aus einer einzigen entsprechend veränderten Zelle entsteht. Ursache für diese Veränderung sind meist Mutationen im Erbgut dieser Zelle.

Fakultative Zusatzinformationen:

* In Krebszellen häufen sich Mutationen an, denn Krebszellen sind erheblich anfälliger für weitere Mutationen als gesunde Zellen (die DNA-Reparatur arbeitet nicht so effektiv wie in gesunden Zellen).
* Krebszellen sind meist unregelmäßig geformt. Die Mitosen laufen teilweise fehlerhaft ab, so dass die Chromosomenzahlen nicht mehr stimmen, oft sind Chromosomen in mehrere Stücke zerfallen.
* Jedes Jahr erkranken in Deutschen etwa 4 Menschen pro 1000 Einwohnern an Krebs. Krebs steht an zweiter Stelle (nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen) der Todesursachen.
* Damit Krebs entsteht, müssen mindestens drei krebsfördernde Faktoren zusammenkom­men: zwei sogenannte Onkogene sowie das Enzym Telomerase, das die Telomere an den Enden der DNA-Stränge maximal verlängert, so dass sich die Zellen beliebig oft teilen können. (Normalerweise werden die Telomere bei jeder Zellteilung ein Stück kürzer, wodurch die Teilungsfähigkeit der Zelle begrenzt wird. In differenzierten Kör­per­zellen wird das Enzym Telomerase nicht gebildet.)

**Das Onkogen:**

*ogcos*, altgriechisch: geschwollen (steht hier für: Krebsgeschwulst). (Der Wortbestandteil „Gen“ bedeutet hier „Teil des Erbguts“ und nicht „erzeugend“ wie in Begriffen wie mutagen oder karzinogen.)

Das normale Zellwachstum, die Zellteilung und die Zelldifferenzierung werden durch die Gen­produkte von Regulator-Genen kontrolliert. *(Vgl. Lernbereich „Regulation der Genakti­vität“, Abschnitt 2.1.2 Funktionsbereiche der DNA.)* Soweit solche Regulatorgene mit Krebs in Ver­bindung gebracht werden, nennt man sie in ihrer intakten Form Proto-Onkogene.

Normalerweise liegen die Genprodukte der Proto-Onkogene in geringer Menge vor. Durch verschiedene Ursachen kann es vorkommen, dass so ein Genprodukt in viel zu großer Menge vorliegt. Damit hat sich das Proto-Onkogen in ein Onkogen (Krebs-Gen) umgewandelt.

Die Folge der übermäßigen Genexpression (die mRNA und damit das Genprodukt werden in zu großer Menge hergestellt) ist ein verstärktes Zellwachstum und eine zu häufige Zellteilung.

Ursachen für die Umwandlung eines Proto-Onkogens in ein Onkogen:

* Mutation im Promotor für dieses Gen, die dafür sorgt, dass die Transkription zu oft abläuft
* Einbau eines hochaktiven Promotors (der normalerweise zu einem anderen Gen gehört) vor diesem Gen
* Mutation innerhalb des Gens selbst, die dafür sorgt, dass das mutierte Genprodukt erheblich effektiver wirkt als das natürliche
* Gen-Amplifikation: Vom Proto-Onkogen werden zusätzliche Kopien hergestellt und in die DNA eingebaut. Auch dadurch steigt die Menge an Genprodukt.

Typisch für Krebszellen sind zudem Fehler im Chromosomenbestand: Es fehlen ein oder zwei Chromosomen bzw. es liegen zu viele vor. Dies ist die Folge einer Fehlfunktion von Genen, welche die Anzahl der Startstellen für die Replikation sowie die gleichmäßige Verteilung der 1-chromatidigen Chromosomen in der Mitose regulieren. Unter sogenanntem Replikations­stress liegen erheblich zu viele Startstellen für die Replikation vor und die Verteilung der Chro­mo­somen verläuft fehlerhaft.

[Quelle: N. Böhly et al.: Increased replication origin firing links replication stress to whole chromosomal in-stability in human cancer. Cell Report 2022]

Die genannten Mutationen finden in Körperzellen (z. B. Haut-, Lungen-, Darmzellen) statt und stellen damit somatische Mutationen dar.

Auch Tumorviren können Onkogene in die Zelle einbringen, deren Genprodukte das Zell­wachs­tum und die Zellteilung beschleunigen.

Durch die Aktivität der Onkogene wird eine normale Zelle in eine Krebszelle umgewandelt (trans­formiert).

**Das Anti-Onkogen:**

Ein Anti-Onkogen (Tumorsupressor-Gen) ist ein Gen, dessen Genprodukt die Umwandlung (Trans­formation) von gesunden Zellen in Krebszellen verhindert.

Die Genprodukte mancher Anti-Onkogene sorgen dafür, dass die Transkription nicht im Über­maß ausgeführt wird. Ein Beispiel dafür ist das Protein p53, ein Transkriptions-Faktor, der bei zu starker Schädigung einer teilungsfähigen Zelle den Zellzyklus anhält und so eine unkon­­­­­­trollierte Zellwucherung verhindert.

Ein anderes Beispiel ist das RB-Gen (RB: Retinoblastom), das für ein Kernprotein codiert, das dafür sorgt, dass der Zellzyklus nicht zu schnell abläuft, indem es den Übergang von der G1-Phase zur S-Phase blockiert.

Eine Mutation in einem Anti-Onkogen kann bewirken, dass dessen Genprodukt nicht mehr so effektiv wirkt oder ganz ausfällt. Das führt zur Umwandlung (Transformation) der Zelle in eine Krebszelle mit unkontrollierter Zellteilung.

Enthält das RB-Gen so eine Mutation, entwickelt sich ein Augentumor, ein Retinoblastom. (Warum nur im Auge ein Tumor entsteht und nicht auch an anderen Stellen, ist noch nicht geklärt.) Hat die Mutation des RB-Gens in einer Zelle der Keimbahn stattgefunden, wird sie an die Nachkommen vererbt (rezessive Vererbung auf Chromosom 13: Kann als Beispiel im Lernbereich „Genetik menschlicher Erkrankungen und DNA-Analytik“ verwendet werden).

*Hinweis: Das Beispiel RB-Gen können Sie auch weglassen.*

**Mehrstufen-Modell der Krebsentstehung:**

Es müssen mehrere Faktoren zusammenwirken, damit ein bösartiger Tumor entsteht, der zu Metastasen führt. Dabei kann eine genetische Veranlagung eine Rolle spielen (z. B. eine ver­­erbte Mutation in einem Anti-Onkogen). Dazu müssen aber noch mehrere weitere Ereignisse kommen wie die Aktivierung von Onkogenen oder der Verlust weiterer Anti-Onkogene.

Bei der Vorsorge-Untersuchung für Darmkrebs (Darmspiegelung), die von den Krankenkassen ab dem 50. Lebensjahr bezahlt wird, stellt man bei der Wirksamkeit von nur einem krebs­auslösenden Faktor lediglich gesunde Darmzellen fest. Als nächste Stufe werden kleine gutartige Veränderungen wahrgenommen. Daraus können gutartige Wucherungen entstehen und beim Zusammenwirken von fünf bis sechs Faktoren daraus schließlich ein bösartiger Tumor. Wucherungen und Tumore werden sofort während der Untersuchung entfernt (das Endoskop führt entsprechende Werkzeuge mit sich). Nur wer nicht zu den Vorsorge-Unter­suchungen geht, läuft Gefahr, an Darmkrebs zu erkranken und ggf. auch zu sterben.

*Sie können aus der Fülle der hier aufgeführten Details auch eine Auswahl treffen. Wesentlich sind die Grundprinzipien:*

* Krebszellen vermehren sich ungehemmt und differenzieren nicht.
* Krebszellen häufen Mutationen an.
* Proto-Onkogene kontrollieren die Zellteilung. Wenn sie überaktiv sind, stellen sie Onkogene dar, weil die Zellteilung außer Kontrolle gerät.
* Anti-Onkogene bremsen die Transkription ein. Werden sie beschädigt, werden zu viele Genprodukte erzeugt, wodurch die Zellen sich ungehemmt vermehren.
* Zur Umwandlung einer gesunden Zelle in eine Krebszelle sind mehrere Faktoren nötig.

**4.4 Methoden der Gentechnik**

(gA: ca. 4 Stunden; eA: ca. 6 Stunden)

|  |  |
| --- | --- |
| **Inhalte zu den Kompetenzen** | **Kompetenzerwartungen: Die Sch. ...** |
| Prinzip der Veränderung von Erbanlagen mit molekular­genetischen Techniken; konkrete Technik: u. a. CRISPR/Cas-System | erläutern die prinzipielle Verfahrensweise und eine konkrete Technik zur künstlichen Veränderung von Erbanlagen. |
| ***Vorwissen:***  **Jgst. 9 Biologie**, Lernbereich 3.3: Veränderung und Neukombination genetischer Information (Einbau von Fremd-DNA*)* | |

*An dieser Stelle ist die Formulierung im LehrplanPLUS schwer zu interpretieren: Klar ist zwar, dass die „konkrete Technik“ nur im eA-Kurs verlangt wird, nicht klar ist dagegen der Unter­schied zwischen „konkrete[r] Technik“ einerseits und „molekulargenetischen Techniken“ (In­hal­te) bzw. „prinzipielle[r] Verfahrensweise“ (Kompetenzen) andererseits. Auch die Anzahl der konkreten Techniken im eA-Kurs ist widersprüchlich formuliert: Bei den Inhalten sind es (min­destens) zwei (das geht aus der Formulierung „u. a.“ hervor), bei den Kompetenz­erwar­tun­gen ist nur von einer die Rede.*

*Man könnte aufgrund dieses Dilemmas also verführt sein, einfach die entsprechenden Seiten aus dem Lehrbuch eins zu eins als Unterrichtskonzept zu übernehmen. Davon rate ich dringend ab. Vergleichen Sie die Passagen im Lehrbuch mit meinen Ausführungen und entwickeln Sie daraus Ihren eigenen Unterrichtsentwurf!*

*Das folgende Unterrichtskonzept orientiert sich in erster Linie an den Anforderungen der Gesellschaft (denn Gentechnik wird bereits kontrovers diskutiert und wird in den nächsten Jahrzehnten noch ganz erheblich an Bedeutung gewinnen): Was sollen Abiturienten über gen­technische Verfahren wissen, um kompetente gesellschaftlich-ethische Entscheidungen treffen zu können?*

*(Meine) Antwort: Sie sollten jeweils das Grundprinzip der klassischen Gentechnik mit Vektoren sowie das der Genom-Editierung mit dem CRISPR/Cas-System kennen. Teilnehmer im eA-Kurs sollten dazu vertiefte Kenntnisse erhalten. Dabei sollte klar herausgearbeitet werden, worin die Unterschiede dieser beiden Techniken bestehen. Dabei wenden die Kursteilnehmer ihr Vorwis­sen aus der Molekulargenetik an und lernen weitere Werkzeuge der Gentechnik kennen.*

*Im folgenden Unterrichts-Konzept wird die klassische Gentechnik etwas ausführlicher behan­­delt (weil Vorwissen über Ligase, PCR und Plasmide angewendet werden soll), während die Dar­stellung des CRISPR/Cas-Systems im gA bewusst auf die allerwesentlichsten Aspekte redu­ziert ist. An dieser Stelle ist es besonders wichtig, deutlich herauszustellen, welche der im Unter­richt aufgetretenen Aspekte tatsächlich Lerninhalte darstellen (hier gilt: Weniger ist mehr!) und welche Aspekte lediglich Hilfsmittel bei der Erarbeitung darstellten bzw. der An­schau­ung dienten.*

*Gentechnik-Gegner: Wenn in Ihrem Kurs junge Menschen sitzen, die die Gentechnik grund­sätzlich ablehnen, dann müssen Sie viel Fingerspitzengefühl beweisen, um diese Kursteil­neh­mer nicht bloßzustellen. Es gilt das Motto: Was im Lehrplan steht, muss gelernt werden, und sei es nur, um das, was man ablehnt, mit fundierter Sachkenntnis abzulehnen. (Eine ähnliche Situation wie beim Thema Evolution, nur dass die Evolution eine vielfach bewiesene Tatsache ist, während man die Gentechnik in durchaus unterschiedlicher Art bewerten kann.)*

*Die gesellschaftlich-ethische Bewertung der Gentechnik erfolgt im Abschnitt 4.5*

**4.4.1 Werkzeuge der klassischen Gentechnik**

*Das Einbringen eines Fremdgens in einen Zielorganismus durch klassische Gentechnik ist komplex und alles andere als alltagsnah. Um das Lernen zu erleichtern, ist es sinnvoll, zunächst die dafür nötigen Werkzeuge isoliert zu betrachten. Hier und dort habe ich in diesem Abschnitt kleine Elemente der Auflockerung eingebaut, die ebenfalls das Lernen erleichertern.*

*In den G8-Schulbüchern finden Sie sehr komplexe Beschreibungen, wie mit zwei verschiedenen Markern gleichzeitig gearbeitet wird, von denen der eine durch das Restriktions-Enzym durch­geschnitten und damit inaktiv wird. Es werden Genbibliotheken, Stempeltechniken oder die Blau-Weiß-Selektion be­schrieben. Ich würde auf solches Spezialwissen ver­zich­ten und mich auf das Wesentliche kon­zentrieren. Wenn Sie aber eine Selektionsmethode im Unterricht behandeln wollen, dann auf jeden Fall nichts anderes als die Blau-Weiß-Methode, die – im Gegensatz zur Stempelmethode – aktuell in den Labors standardmäßig angewendet wird.*

*Ich würde auch darauf verzichten, superkorrekt von Proinsulin statt von Insulin zu sprechen. Sie müssen keine Techniken im Detail besprechen, die inzwischen zum Teil ohne­hin nur noch von historischem Interesse sind. Und Sie müssen der Vielfalt der klassisch-gentech­ni­schen Methoden absolut nicht gerecht werden. Die Grundprinzipien zu vermitteln, ist Heraus­forderung genug!*

*Empfehlung des Multiplikatorenteams von der Veranstaltung „Fachlichkeit und Führung“ (Januar 2024, ALP): Stempeltechnik und cDNA mit reverser Transkriptase sind nicht erforder­lich.*

**Informationsblatt** *Werkzeuge der klassischen Gentechnik* [[docx](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/GentechLP01_Werkzeuge.docx)] [[pdf](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/GentechLP01_Werkzeuge.pdf)]

**a) Die Ligase**

Die Ligase ist ein Enzym, das benachbarte, aber nicht miteinander verbundene Nukleotide verknüpft. *(Bekannt aus dem Lernbereich „Vervielfältigung genetischer Informa­tion“, Ab­schnitt 3.1.2 Ablauf der Replikation)*

**b) Die Reverse Transkriptase**

*Einführung entweder durch ein Anwendungsbeispiel (wie das Insulin-Gen) oder durch die natür­liche Funktion bei Retroviren (wie z. B. beim Erreger von AIDS, dem HI-Virus).*

Diabetes-Patienten muss das Peptidhormon Insulin zugeführt werden. Menschliches Insulin wird von Bakterien hergestellt, in die das Gen für Humaninsulin eingeschleust wurde.

Problem: Eukaryoten-Gene enthalten Introns, die aus der prä-mRNA durch Spleißen vor der Translation entfernt werden müssen. Prokaryoten besitzen dieses System nicht. Deshalb kann Eukaryoten-DNA nicht direkt in Pro­kary­oten übertragen werden. *(Spleißen ist bekannt aus dem Lernbereich „Speicherung und Realisierung genetischer Information, Abschnitt 1.4.4)*

Lösung: Nach der Vorlage einer fertig gespleißten eukaryotischen mRNA wird eine intronfreie DNA er­zeugt, die direkt in das Chromosom eines Prokaryoten eingebaut werden kann.

Die Reverse Transkriptase ist ein Enzym, das nach der Vorlage einer RNA eine doppelsträngige DNA herstellt\*. Sie heißt revers, weil sie den üblichen Weg der Transkription von der DNA zur RNA umdreht. Reverse Transkriptasen gibt es bei Retroviren, deren Erbgut als RNA vor­liegt, die in der Wirtszelle zuerst in DNA umgeschrieben wird, welche dann als Vorlage für die eigentliche Transkription dient. Die von der Reversen Transkriptase erzeugte DNA nennt man cDNA (complementary DNA; copy DNA).

*Die Arbeit der Reversen Transkriptase sollte am besten als Skizze dargestellt werden. Den Ent­wurf dazu können die Schüler problemlos selbst entwickeln und präsentieren. Alternativ kann dieses Werkzeug auch weggelassen werden, indem von einer fertigen Human-DNA ausgegan­gen wird, deren Herkunft nicht näher erklärt wird.*

\*) Lehrerinfo, der genaue Ablauf ist nicht unterrichtsrelevant: Die Reverse Transkriptase erzeugt einen DNA-Strang, der sich mit dem vorgegebenen RNA-Strang paart. Nach der Trennung in die Einzelstränge ergänzt eine DNA-Polymerase den zweiten DNA-Einzelstrang.

**c) Das Restriktions-Enzym**

**Erklärvideo „Restriktionsenzyme“** (4:35)

<https://studyflix.de/biologie/restriktionsenzyme-2630>

Inhalt: Funktionsweise von Restriktionsenzymen mit genauer Erklärung und Darstellung von Palindrom-Sequenzen; Schnitte mit sticky ends bzw. stumpfen Enden; Bedeutung der Restriktionsenzyme in der Natur und in der Gentechnik

Einsatz: als Einstieg und Übersicht bei der Einführung der Restriktionsenzyme

Restriktions-Enzyme\* (= Restriktions-Endonukleasen) durchschneiden beide Stränge der DNA an besonders gekennzeichneten Stellen. Meistens sind die Schnitte an den beiden DNA-Einzelsträngen versetzt, so dass an der Schnittstelle ein Strang wenige Nukleotide länger ist als der andere. So ein überhängendes Ende wird als Sticky End (klebriges Ende) bezeichnet.

\*) Endonukleasen treten in vielen Prokaryoten auf. Ihr Zweck ist es, eingedrungene Viren-DNA zu zerschneiden und damit unwirksam zu machen. Die Fremd-DNA wird daran erkannt, dass sie nicht methyliert ist. (Kein Lern­inhalt)

Die Erkennungsstelle ist eine bestimmte Nukleotidsequenz. Es fällt auf, dass es sich dabei um sogenannte Palindrome handelt. In den Sprachwissenschaften ist ein Palindrom ein Wort, Aus­druck oder Satz, der von hinten gelesen genau so lautet wie von vorne. *Es hat immer für gute Auflockerung gesorgt, an dieser Stelle ein paar sprachliche Palindrome zu projizieren:*

* Otto / Anna / Hannah / Reittier / Lagerregal / Rotor / Rentner / Reliefpfeiler
* Ein Neger mit Gazelle zagt im Regen nie. *(Sehr bekannt, aber politisch nicht korrekt.)*
* Die Liebe ist Sieger, stets rege ist sie bei Leid.
* Nie grub Ramses Marburg ein.
* Erika feuert nur untreue Fakire.
* Ein güldne gute Tugend: Lüge nie!
* O, Genie, der Herr ehre dein Ego!

[Quelle u. a.: https://de.wikipedia.org/wiki/Liste\_deutscher\_Palindrome#Satzpalindrome\_und\_Satzfragmentpalindrome]

... oder mit Kurt Schwitters (aus *An Anna Blume*): „Weißt du es, Anna, weißt du es schon? Man kann dich auch von hinten lesen und du, du Herrlichste von allen, bist von hinten wie von vorne A-N-N-A.“

In der Molekulargenetik ist ein Palindrom ein DNA-Abschnitt, bei dem sich die Nukleotidse­quenz des einen Stranges in umgekehrter Richtung auf dem Gegenstrang befindet.

Beispiele mit Schnittstellen, Kurzbezeichnung (Namenkürzel plus römisch geschriebene Nummer) und Herkunfts-Organismus der Endonuklease:

5‘ G G A T C C 3‘ BamH I Bacillus amyloliquefaciens

3‘ C C T A G G 5‘

5‘ G A A T T C 3‘ EcoR I Escherichia coli

3‘ C T T A A G 5‘

5‘ G G C C 3‘ Hae III Haemophilus aegyptius

3‘ C C G G 5‘

5‘ C G A T C G 3‘ Pvu l Proteus vulgaris

3‘ G C T A G C 5‘

5‘ T C T A G A 3‘ Xba l Xanthomonas badrii

3‘ A G A T C T 5‘

5‘ A A G C T T 3‘ Hind III Haemophilus influenzae

3‘ T T C G A A 5‘

[Quelle: https://de.wikipedia.org/wiki/Restriktionsenzym#Klassifizierung]

**Abbildung** Palindrome und zugehörige Restiktionsenzyme [[jpg](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/GenTechLP02_Palindrome.jpg)]

Hae III schneidet mit sogenannten glatten Enden (*blunt ends*), alle anderen Endonukleasen erzeugen Sticky Ends, PVu I mit einer Länge von 2 Basen, die anderen hier dargestellten mit einer Länge von 4 Basen.

Wenn eine Endonuklease an einer unerwünschten Stelle schneidet (wenn das Palindrom z. B. mitten in einem Gen steht), dann wird im Labor eine andere Endonuklease verwendet, die dieses Gen unberührt lässt. Es sind Hun­der­te von unterschiedlichen Endonukleasen in Gebrauch.

**d) Die Gensonde**

Problem: DNA wird durch eine Endonuklease in viele Bruchstücke zerlegt. Aus dem unüber­sichtlichen Gemisch der vielen DNA-Bruchstücke soll dasjenige isoliert werden, welches das gewünschte Gen enthält.

Lösung: Eine Gensonde ist in der Regel ein kurzes Stück einsträngige DNA (selten RNA), das komp­le­mentär zu einem charakteristischen Ausschnitt auf dem codogenen Strang der ge­wünsch­ten DNA ist. Diese Son­de wird an einem Träger-Molekül befestigt, z. B. auf Kunstharz.

Die DNA-Bruchstücke im Gemisch werden in Einzelstränge getrennt und laufen in wässriger Lösung am Träger vorbei. Der gewünschte Einzelstrang bleibt wegen der Paarung der komple­men­tären Basen an der Sonde kleben und kann von dort wieder abgelöst werden.

**Gensonde:**  **C-A-G-A-C-G-T**

**DNA-Bruchstück: -A-A-C-G-A-T-G-G-T-C-T-G-C-A-A-G-C-T-T-C-A-G-**

**Abbildung** Gensonde [[jpg](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/GenTechLP03_Gensonde.jpg)]

Die charakteristischen Nukleotid-Sequenzen sind oft erstaunlich kurz. Ein Analog-Beispiel macht plausibel, dass sie dennoch sehr spezifisch sein können:

PFELNIS ist eine Sequenz aus nur 7 Buchstaben, die aber wohl nur auf das Goethegedicht *Wanderers Nachtlied* passen dürfte (eine „Buchstaben-Sonde“):

Über allen Gi**PFELN IS**t Ruh,

**In allen Wipfeln Spürest Du  
Kaum einen Hauch;**

**Die Vögelein schweigen im Walde  
Warte nur, balde**

**Ruhest Du auch.**

**Kurze DNA-Sequenzen können künstlich aus Einzelnukleotiden hergestellt werden; längere DNA-Sequenzen werden meist durch Reverse Transkriptase anhand einer mRNA-Vorlage her­gestellt.**

**e) Der genetische Marker**

Problem: Ein Fremdgen soll in das Chromosom eines Bakteriums integriert werden. Das funk­tioniert aber nur in seltenen Fällen. Bakterienzellen, die das Fremdgen erfolgreich eingebaut haben, müssen deshalb identifiziert und isoliert werden. Das geschieht mit Hilfe eines geneti­schen Markers.

Antibiotika-Resistenz-Marker sind Gene, die für ein Protein codieren, welches das Bakterium gegen ein bestimmtes Antibiotikum resistent macht *(vgl. Lernbereich „Speicherung und Reali­sierung genetischer Information“, Abschnitt 1.8.4 Resistenzen)*. Nachdem das Fremdgen in eine Bakterienkultur eingebracht ist, wird nach einiger Zeit das Antibiotikum dazu gegeben.\* Alle Bakterien, die das Fremdgen und mit ihm den genetischen Marker nicht integriert haben, wer­den durch das Antibiotikum getötet. Die übrig gebliebenen Bakterien werden vermehrt. Diese Art von Marker ist umstritten, weil sie für unerwünschte Resistenzen sorgen können, wenn sie in die Umwelt und damit u. a. in pathogene (Krankheit auslösende) Mikroorganismen gelangen. Dies ist ein wesentliches Argument gegen die Anwendung der klassischen Gentechnik.

\*) Das Antibiotikum kann zur Nährlösung gegeben werden. Alternativ wird die Bakterien-Suspension auf Agar ausplattiert, der das Antibioticum enthält. (Kein Lerninhalt)

Farbstoff-Marker sind Gene, deren Genprodukt für die Herstellung eines Farbstoffs verantwort­lich ist bzw. an deren Genprodukt sich ein (zugegebener) Farbstoff spezifisch anheften kann. Oft kommen Farbstoffe zum Einsatz, die unter UV-Einwirkung hell aufleuchten. Nach dem Einbringen der Fremd-DNA werden die Bakterien plattiert. Sobald aus jeder Bakterienzelle eine Kolonie gewachsen ist, werden die farbigen bzw. leuchtenden Kolonien isoliert und weiter vermehrt. *(Kein Lerninhalt: Ein bekannter Farbstoff in dieser Hinsicht ist das GFP, ein grün fluoreszierendes Protein.)* Weil hierbei die Isolierung ein eigener Arbeitsschritt ist, ist diese Methode umständlicher und teurer als beim Antibiotika-Marker, aber dafür ergeben sich keine Probleme mit Resistenzen.

*Auf komplexe Verfahren wie z. B. die Blau-Weiß-Selektion sollte verzichtet werden. Sie eignen sich allenfalls im Rahmen des LehrplanPLUS ausschließlich für interes­sierte eA-Kurse bzw. zur* ***Begabtenförderung****.*

**f) Die Polymerase-Kettenreaktion PCR**

Die PCR dient der Vervielfältigung von DNA-Abschnitten.

*(Bekannt aus dem Lernbereich „Vervielfältigung genetischer Information“, Abschnitt 3.1.3. Ggf. kurz wiederholen.)*

**g) Das Plasmid**

Ein kleiner Teil der Erbinformation von Bakterien liegt in Form kleiner DNA-Ringe vor, die Plasmid genannt werden. Bakterien tauschen gelegentlich Kopien ihrer Plasmide untereinander aus. Plasmide besitzen neben wenigen Strukturgenen oft DNA-Abschnitte, die für den Einbau des Plasmids in das ringförmige Bakterienchromosom wesentlich sind bzw. die das Eindringen des Plasmids in die Bakterien­zelle ermöglichen, sowie Promotoren.

*(Bekannt aus der 9. Klasse im Lernbereich 3.2: Mikroorganismen – Organisation und Verviel­fältigung genetischer Information. Ggf. kurz wiederholen.)*

**4.4.2 Gentransfer durch Vektoren**

*Den Grundgedanken des Gentransfers kennen die Kursteilnehmer aus der 9. Klasse (Lernbe­reich 3.3), aber keine Details.*

Erst im 21. Jahrhundert wurde aufgrund von Freiland-Untersuchungen verstanden, dass der hori­zontale Gentransfer bei Prokaryoten keine seltene Ausnahme darstellt, sondern sehr ver­breitet ist. Die Übertragung von Genen in Zellen ganz anderer Organismen stellt also einen in der Natur verbreiteten Vorgang dar (natürlicher Gentransfer). Wird dieser Vorgang durch den Menschen gezielt durchgeführt, spricht man von künstlichem Gentransfer. (Auch Viren trans-portieren ohne Zutun des Menschen bisweile Gene von einem Wirtsorganismus zum anderen.)

Ziel: Ein Gen (Fremdgen, Spendergen) soll in eine Zelle eingebracht werden, in der es zuvor nicht existiert hat. Dort soll das Gen in das Erbgut der Zelle eingebaut werden (bei Bakterien in das ringförmige Chromosom), damit es transkribiert wird. Das Transportmittel für das Spen­der­gen nennt man „Vektor“, „Gen-Fähre“ oder „Gen-Taxi“. Eine Zelle, die ein Gen eines frem­den Organismus enthält, heißt transgene Zelle.

**Beispiel: Einbringen des Gens für Humaninsulin in das Darmbakterium *Escherichia coli***

*(1979 etwa in der dargestellten Weise durchgeführt, so dass durch E. coli produziertes Human­insulin seit 1982 zur Verfügung steht.)*

**Arbeitsblatt** *Transfer des Humaninsulin-Gens* [[docx](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/GentechLP04_Insulin.docx)] [[pdf](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/GentechLP04_Insulin.pdf)]

Abbildung 2 auf Seite 93 in Biosphäre 12, Cornelsen-Verlag 2024, fasst die wesentlichen Aspekte des klassi­schen Gentransfers zusammen.

*Die im Folgenden beschriebenen Vorgänge sind auf dem Arbeitsblatt zeichnerisch dargestellt. Schritt für Schritt ergänzen die Schüler die unvollständige Beschriftung auf dem Arbeitsblatt und färben bestimmte Teile der Abbildung ein.*

* Isolierung von fertig prozessierter mRNA für Humaninsulin aus Zellen einer mensch­lichen Bauchspeicheldrüse; Identifizierung und Isolierung dieser m-RNA mit Hilfe einer **Gensonde**
* Gewinnung einer cDNA (Spendergen) für Humaninsulin, ausgehend von der mRNA mit Hilfe der **Reversen Transkriptase**
* Anfügen von **Sticky Ends** an die cDNA mit Hilfe des Enzyms **Ligase**
* Koppelung des **Markergens** (hier: Resistenzgen für ein bestimmtes Anti­biotikum) an einen **Promotor**\*, Anfügen der gleichen **Sticky Ends**
* Koppelung der DNA-Abschnitte: Fremdgen, Markergen, Promotor; dieser Vorgang läuft von alleine ab, weil sich die komplementären Sticky Ends ohne äußere Hilfe paa­ren; **Ligase** verbindet die Nukleotide miteinander
* Öffnen eines ringförmigen **Plasmids** (das entweder gar keine oder harmlose Struktur­gene enthält) mit Hilfe einer **Endonuklease**, so dass die gleichen **Sticky Ends** entstehen
* Zusammengeben des geöffneten Plasmids und des DNA-Strangs mit Fremdgen, Mar­ker­gen, Promotor: Durch Paarung der **Sticky Ends** verbinden sich beide DNA-Stränge und schließen sich wieder zu einem Ring, der **modifiziertes Plasmid** oder **Hybrid-Plas­mid** genannt wird.
* Vermehrung des modifizierten Plasmids mit Hilfe der **PCR**
* **Inkubation**: Eine große Menge von Bakterien wird mit einer großen Menge modifizier­ter Plasmide zusammen gebracht. In sehr wenigen Fällen (je nach Quelle 5 pro 1.000 bis 1 pro 100.000 Bakterienzellen) dringt das modifizierte Plas­mid in eine Bakterien­zelle ein und wird dort in das Bakterien-Chromosom eingebaut.
* Am Ende der Inkubationszeit werden die Bakterien mit dem ent­sprechenden **Antibioti­kum** versetzt und im Brutschrank bebrütet.
* Nur diejenigen Bakterien, die das Resistenzgen besitzen, überleben und vermehren sich. Diese Bakterien produzieren nun das Proteinhormon Humaninsulin.

\* *Das Operon-Modell kommt im LehrplanPLUS nicht mehr vor. Deshalb wird hier darauf ver­zich­tet zu betonen, dass gezielt nur ein Promotor eingesetzt und auf einen Operator verzichtet wird, weil das Gen permanent transkribiert werden soll.*

Wichtig ist, dass überall die gleiche Endonuklease verwendet wird, damit alle Sticky Ends zusammenpassen (sie sehen auf Strang und Gegenstrang gleich aus, weil sie ja Teil eines Palin­droms sind).

*Hinweise:*

*Allein die große Menge an Unterpunkten macht klar, dass diese Vor­gänge für die Schüler alles andere als leicht zu durchschauen, geschweige denn zu reprodu­zieren sind. Dabei hilft einerseits, die Werkzeuge bereits im Vorfeld zu besprechen, andererseits die Vorgänge zu einem zusammenhängenden Erzählfluss zu verknüpfen (Ursache-Wirkungs-Kette; Problem-Lösungs-Kette).*

*Auf ein weiteres Beispiel für Vektoren (z. B. modifizierte Viren) würde ich komplett verzichten, weil ja vom LehrplanPLUS als zweite Methode das CRISPR/Cas-System verlangt wird.*

*Es ist sinnvoll, das Arbeitsblatt mit einer anderen Darstellung zu vergleichen, z. B. Abbildung B1, Seite 124, im Buchner-Buch. Dort sind nur 5 Schritte dargestellt. Die Schüler sollten die Unterschiede herausfinden (z. B. wurden dort Promotor und Marker weggelassen). Die Ver­knüpfung über Sticky Ends ist sehr anschaulich in B2, Seite 125, dargestellt (jedenfalls wenn man die hellblaue Signatur ignoriert). Dies zeigt, dass die im vorliegen­den Skript gegebene Darstellung durchaus noch vereinfacht werden kann.*

**4.4.3 Probleme der klassischen Gentechnik**

*Damit die Schüler klassische Gentechnik und Gen-Editierung differenziert vergleichen und letztendlich bewerten können, ist es sinnvoll, die Probleme der klassischen Gentechnik in einem eigenen Abschnitt heraus zu stellen.*

* Antibiotika-Resistenz-Gene können in die Umwelt gelangen und krankheitserregende (pathogene) Keime gegen das jeweilige Antibiotikum resistent machen bzw. die Ent­stehung multiresistenter Keime fördern.
* Diese Gefahr ist der Grund für vielerlei Proteste und gerichtliche Einsprüche.
* Restriktions-Enzyme zerschneiden die DNA überall dort, wo das entsprechende Palin­drom liegt, ggf. auch mitten in einem Strukturgen. Die Schnitte erfolgen nicht zielorien­tiert, also nicht direkt vor und nach dem gewünschten Gen, sondern oft weit davon entfernt. Deshalb hat die Methode, Gene mit Hilfe von Restriktions-Enzymen auszu­schnei­den, eine hohe Fehlerquote (sogenannte *off-target*-Effekte).
* Die hohe Fehlerquote bewirkt einen hohen Aufwand im Labor.
* Die hohe Fehlerquote sowie die Antibiotika-Problematik bedingen umfangreiche Zulas­sungs­verfahren (gemäß Gentechnik-Gesetz), die viel Zeit und Geld erfordern, Res­sour­cen, über die in der Regel nur ein Großkonzert verfügt (Problem: Marktbeherrschung).

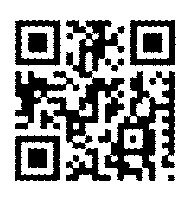
**4.4.4 Das CRISPR/Cas-System: Genom-Editierung**

*Abschnitt 4.4.4 thematisiert die prinzipielle Verfahrensweise beim CRISPR/Cas-System sowie seine besonderen Eigenschaften. Dies betrifft den gA- und den eA-Kurs in gleicher Weise. Im Abschnitt 4.4.5 kommt die konkrete Technik beim CRISPR/Cas-System hinzu, die nur den eA-Kurs betrifft. Im Abschnitt 4.4.6 wird die Funktion des CRISPR/Cas-Systems in der Natur behan­delt (Immunabwehr bei Bakterien), die im LehrplanPLUS nicht erwähnt wird und des­halb aus dem Schulunterricht herausgehalten wird (auch wenn sie in den Lehrbüchern behan­delt wird). Dieser Abschnitt eignet sich für besonders interessierte Schüler, also zur* ***Begabten­förderung****.*

*Es könnte Ängste gegenüber der CRISPR/Cas-Methode verringern, wenn den Kursteilnehmern klar gemacht wird, dass die Komponenten dieser Methode natürlichen Ursprung haben, denn sie stammen aus Bakterien. (Freilich gibt es gewisse künstliche Veränderungen an diesen Kom­po­nenten wie die Verwendung künstlicher erzeugter Guide-Sequenzen, die Zusammenfügung von crRNA und tracrRNA zur sgRNA oder die Anfügung von Enzymen an die Cas-Kom­ponente, die nach dem Durchtrennen der DNA dafür sorgen, dass eine Base ausgetauscht, Stücke herausgeschnitten oder eingefügt werden.)*

*In den Abschnitten 4.4.4 bis 4.4.7 werden unterschiedliche Aspekte des CRISPR/Cas-Systems dargestellt, Arbeitsblätter und Abbildungen dazu werden zur Verfügung gestellt. Daraus treffen Sie eine Auswahl. Wenn Sie sich zuvor noch nicht mit dem CRISPR/Cas-System befasst haben, genügen die Informationen darüber in den folgenden Abschnitten. Wenn Sie sich mit dem einen oder anderen Aspekt intensiver befassen wollen, steht Ihnen ein neunseitiges Skript mit Hinter­grund-Infor­ma­tionen für die Lehrkraft zur Verfügung:*

**Informationsskript** für die Lehrkraft zu *Hintergründen des CRISPR/Cas-Systems* [[docx](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/03/GenTechLP05_CRISPR_Lehrerinfo_N1.docx)] [[pdf](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/03/GenTechLP05_CRISPR_Lehrerinfo_N1.pdf)] (9 Seiten)

**Sonderheft** von Biologie in unserer Zeit (biuz) zum CRISPR/Cas System, als Open Access frei verfügbar im Internet (Dezem­ber 2024): [www.vbio.de/biuz-crispr](file:///C:\Users\Thomas\Documents\Bio-Nickl.de\000%20Neue%20Materialien\00%20Neue%20Materialien%202024\www.vbio.de\biuz-crispr) bzw. über den nebenstehenden QR-Code.

Kommentierte Inhaltsübersicht dazu: [[docx](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/12/biuz-Sonderheft-CRISPR-Cas.docx)] [[pdf](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/12/biuz-Sonderheft-CRISPR-Cas.pdf)]

**Video** Mai Thi Nguyen Kim: **„Gott spielen dank CRISPR?“** (6:51), Teil 1

<https://www.youtube.com/watch?v=_NexbXXwkZY>

Einsatz: bedingt geeignet als Einstieg, dabei am besten den Abschnitt zum Ursprung des Systems (Immunsystem bei Bakterien) überspringen; problemlos zum Abschnitt des Themas verwendbar (Teil 2 behandelt vor allem Visionen zur Stechmücken­bekämpfung bezüglich Malaria und ist sehr speziell)

Inhalt: Einleitung | Namensklärung und Visionen | Ursprung des Systems (Virenbefall bei Bakterien und deren Immunreaktion, was im LehrplanPLUS nicht verlangt wird) | Eigenschaften des CRISPR/Cas-Systems im Labor und dessen Einsatz

**a) Eine Wunschmethode**

Ausgehend von den Problemen der klassischen Gentechnik könnten die Kursteilnehmer Forde­run­gen für eine quasi ideale Methode zur künstlichen Veränderung der genetischen Information stellen (so als ob eine Fee käme und der Wissenschaft nicht drei, sondern gleich doppelt so viele Wünsche frei stellte). Diese Wünsche bzw. Forderungen könnten zusammengestellt und anschließend mit folgender Liste verglichen werden:

* zielgenaue Bearbeitung der DNA an frei wählbaren Stellen, jeweils am besten nur an einer einzigen Stelle und nicht gleichzeitig an unerwünschten Stellen (möglichst keine *off-target*-Effekte)
* hohe Erfolgsquote (im Gegensatz zu der sehr kleinen Erfolgsquote beim Einbringen von Fremdgenen durch Vektoren)
* ermöglicht durch die hohe Erfolgsquote: Verzicht auf Markergene
* vergleichsweise einfache Handhabung, so dass dafür kein spezialisiertes Großlabor nötig ist (damit hätten auch Startups eine Chance)
* unterschiedliche Arten des Eingriffs, also nicht nur Einbringen eines Fremdgens, sondern auch Punktmutationen oder Ausschalten eines Gens (Knock-out)
* automatischer Abbau der eingesetzten gentechnischen Werkzeuge in der Zielzelle innerhalb kurzer Zeit, um unerwünschte Effekte auszuschließen

Es dürfte die Schüler erstaunen, dass es inzwischen eine Methode gibt, die alle diese sechs Forderungen erfüllt. (Nur ein einziger Punkt aus der Mängelliste der klassischen Gentechnik bleibt bestehen: die umfangreichen und in Europa sehr restriktiven Zulassungsverfahren, die hoffentlich für CRISPR/Cas jetzt gelockert werden.)

Diese Methode hat den sehr ungewöhnlichen Namen CRISPR/Cas-System (zur Herleitung des Namens: vgl. Abschnitt 4.4.6; *allenfalls erwähnen, kein Lerninhalt*). Die erste Veröffentlichung zur Entwicklung und zum Einsatz dieser Methode erfolgte 2012 durch eine Arbeitsgruppe um die französische Wissenschaftlerin Emmanuelle Charpentier und die US-amerikanische Wissenschaftlerin Jennifer Doudna. Sie erhielten 2020 dafür den Nobelpreis für Chemie. *Das sollte unbedingt im Unterricht erwähnt werden.*

*Obwohl das Prinzip der Methode vergleichsweise einfach ist, sind die Fachartikel dazu ausge­sprochen komplex und können leicht verwirrend wirken. Ich beschränke mich im Folgenden auf die entscheidenden Elemente und stelle sie auch nur an einer einzigen Anwendungs-Variante dar. In den Medien wird das Verfahren gerne als „Genschere“ bezeichnet (in der Molekulagenetik steht dieser Begriff allerdings eher für ein Restriktionsenzym).*

**b) Die prinzipielle Verfahrensweise des CRISPR/Cas-Systems**

*In diesem Abschnitt (b) ist das CRISPR/Cas-System stark vereinfacht dargestellt und damit geeig­net für gA-Kurse, die nicht bereit sind, sich bei diesem Thema etwas weiter zu vertiefen. (In Übereinstimmung mit dem Multiplikatorenteam „Fachlichkeit und Führung“, Januar 2024)*

**Minimum der Lerninhalte im gA-Kurs:**

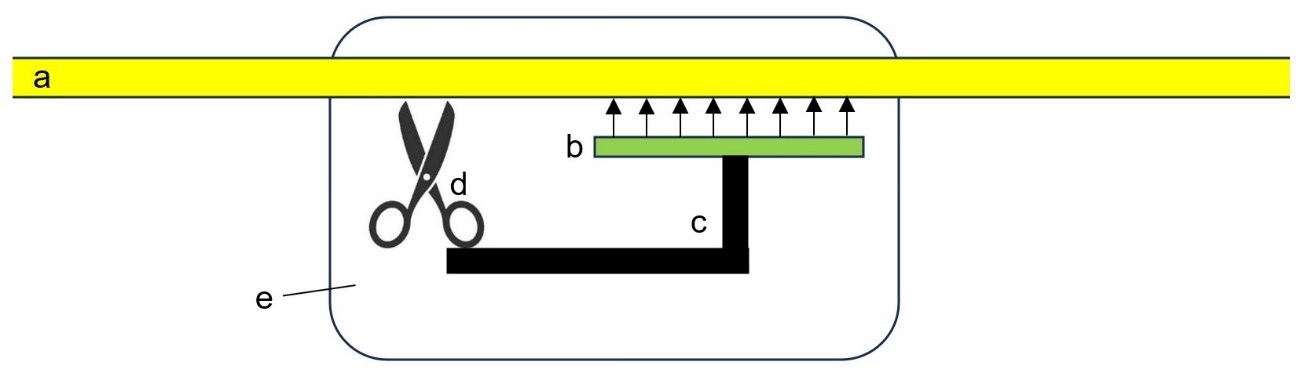
* **Erkennungs-Komponente**: Während die Enzyme (Endonukleasen, Restriktionsenzy­me), die in der klassischen Genetik ein­ge­setzt werden, ihren Zielort auf der DNA (Palin­drome) selbst finden, wird das Enzym Cas9 durch eine RNA („dirigierende RNA“) an eine vorbe­stimmte Stelle der Ziel-DNA geleitet (komp­le­­men­täre Basenpaarung eines Abschnitts dieser RNA mit dem Ziel­ort auf der DNA). Der Zielort auf der DNA ist frei wählbar.
* **Schneide-Komponente**: Das Enzym Cas9 zerschneidet beide Stränge der Ziel-DNA an der vor­be­stimmten Stelle.
* **Koppelungs-Komponente**: Die Koppelungs-Komponente (RNA) koppelt die Erken­nungs-Komponente (RNA) unverrückbar mit dem Enzym Cas9, so dass garantiert ist, dass der Schnitt punktgenau erfolgt.
* **Eigenschaften des CRISPR/Cas-Systems**: Diese Methode hat eine sehr hohe Erfolgs­quote und ist einfach durchzu­führen. Unterschiedliche Manipulationen (Basenaus­tausch, Einfügen oder Entfernen von Ziel-DNA-Abschnitten unterschiedlicher Länge) können zielgenau an jeder beliebi­gen Stelle der Ziel-DNA durchgeführt werden.

*Hinweis: Die Begriffe Endonuklease bzw. Restriktionsenzym sowie Palindrom sollten im gA-Kurs an dieser Stelle nur genannt werden, wenn sie zuvor beim klassischen Gentransfer einge­führt worden sind.*

**Multimedia** *CRISPR/Cas im Vergleich* [[pptx](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/03/CRISPR.Cas-im-Vgl.pptx)]

*(Wenn der Link nicht funktioniert, bitte direkt auf „Materialien“ gehen und dort aufrufen.)*

*Die Darstellung in der Multimedia-Präsentation entspricht zwar dem höheren Niveau, aber die Aussagen können zusammen mit dem Kurs problemlos didaktisch reduziert werden.*

 a: Ziel-DNA

b: Erkennungskomponente („dirigierende RNA“)

c: Koppelungskomponente, verbindet b und e miteinander

d: Schneidekomponente (Bestandteil des Enzyms Cas9) („Genschere“)

e: Enzym Cas9

**Arbeitsblatt** *CRISPR/Cas-System stark vereinfacht* [[docx](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/01/GenTechLP08_AB1a-CRISPR_einfach.docx)] [[pdf](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/01/GenTechLP08_AB1a-CRISPR_einfach.pdf)]

**Graphik**: *CRISPR/Cas symbolisch stark vereinfacht* [[docx](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/01/GenTechLP08a.docx)], farbig [[jpg](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/01/GenTechLP08b.jpg)], schwarzweiß [[jpg](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/01/GenTechLP08c.jpg)]

**c) Die wesentlichen Komponenten des CRISPR/Cas-Systems**

*Die folgende Darstellung stellt eine* ***Alternative*** *zu Abschnitt b) dar und eignet sich für gA-Kurse, die an der Methode Interesse zeigen und bereit sind, sie vertieft kennenzulernen, aber auch für eA-Kurse. Je nach Kurstyp und Interesse im Kurs wählen Sie entsprechende Aspekte aus.*

*Die selben Inhalte wie das Arbeitsblatt zeigt eine Multimedia-Präsentation, in der alle Kom­ponenten und ihre Abschnitte einzeln vorgestellt werden. In der Regel wird zuerst nur die Abbildung gezeigt, so dass die Kursteilnehmer die Möglichkeit haben, deren Einzelaspekte zu benennen, dann wird zusätzlich die Schrift eingeblendet. Diese Präsentation kann vor der Bearbeitung des Arbeitsblatts gezeigt werden oder danach als Kontrolle.*

**Multimedia** *CRISPR/Cas im Vergleich* [[pptx](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/03/CRISPR.Cas-im-Vgl.pptx)]

*(Wenn der Link nicht funktioniert, bitte direkt auf „Materialien“ gehen und dort aufrufen.)*

Die ursprüngliche Variante des Cas9-Systems (Typ II in der Nomenklatur der bakteriellen Immunsysteme) dient als Beispiel für das CRISPR/Cas-System im Labor. Drei Komponenten sind dabei wesentlich:

**Schneide-Komponente**: Im Zentrum steht eine Endonuklease mit der Bezeichnung Cas9. Endonukleasen zerschneiden beide Einzelstränge der DNA an bestimmten Stellen und werden deshalb auch „Genschere“ genannt. In der klassischen Gentechnik werden Endonukleasen (Restriktionsenzyme) eingesetzt, die ihre Zielstelle auf der DNA (meist kurze Palindrome) selbst finden und meist durch versetzte Schnitte Sticky Ends erzeugen. Cas9 durchschneidet die in ihre Einzelstränge aufgetrennte DNA glatt (blunt ends), findet ihre Zielstelle auf der DNA aber nicht selbst.

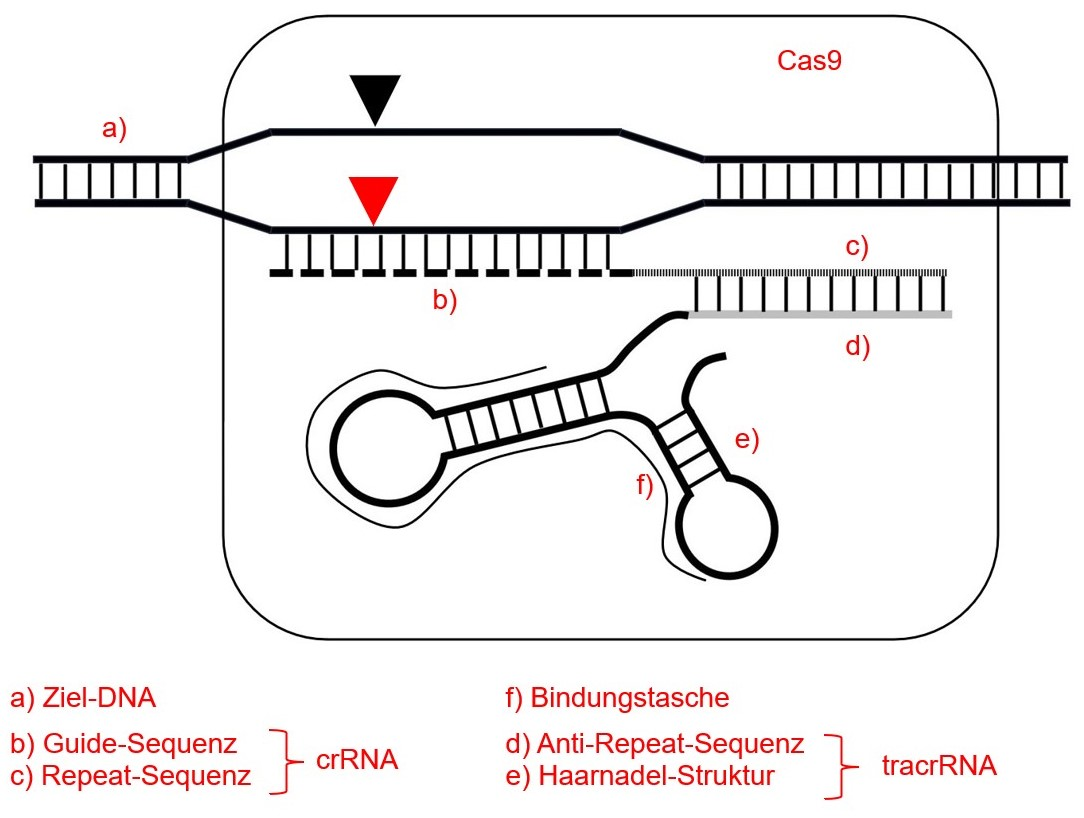
**Erkennungs-Komponente**: Ein weiteres Werkzeug im CRISPR/Cas-System, die sogenannte crRNA (Crispr-RNA) besteht aus zwei Abschnitten. Der eine Abschnitt, die bis zu 20 Nuk­­leotide lange Guide-Sequenz, ist komplementär zur Zielstelle auf der DNA und dockt dort mit etwa 12 Nukleotiden punktgenau an. Wenn diese Nukleotid-Sequenz geschickt gewählt wird, ist es wenig wahrscheinlich, dass die crRNA auch an einer anderen Stelle auf der Ziel-DNA andockt. Dadurch wird vermieden, dass die DNA an einer falschen Stelle ungewollt verändert wird (off-target-Effekt). Der andere Abschnitt der crRNA enthält Wiederholungen kurzer Nukleotid-Sequenzen und heißt deshalb Repeat-Sequenz.

**Koppelungs-Komponente**: Ein drittes Werkzeug im CRISPR/Cas-System, die tracrRNA\*, stellt die Verbindung zwischen Cas9 und der crRNA her. Ein Abschnitt der tracrRNA ist komplementär zur Repeat-Sequenz der crRNA und kann als Anti-Repeat-Sequenz bezeich­net werden. Durch komplementäre Basenpaarung dockt sie punkt­genau an die crRNA an. Der andere Abschnitt der tracrRNA bildet – ähnlich wie eine tRNA – eine Haarnadel-Struktur. Sie dockt nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip punktgenau an eine Bin­dungstasche von Cas9 an. Damit sind alle drei Kompo­nenten unverrückbar und präzise mitein­ander verbunden.

\*) Obwohl tracr aus­ge­sprochen wird wie „*tracer*“, hat die tracrRNA nichts mit *trace* = Spur zu tun, sondern bedeutet *trans activating RNA*. Das Gen dafür ist „trans“ codiert, d. h. es liegt in der DNA des Ursprungs­organismus nicht in unmittelbarer Nähe des CRISPR/Cas-Systems. (Kein Lerninhalt)

*Die Wahl der Bezeichnungen ist teilweise etwas willkürlich, aber wenn die Dinge Namen haben, lässt sich leichter darüber sprechen. So wird der von mir „Guide“ genannte Bereich auch als Spacer bezeichnet (und zwar im Rahmen mit der bakteriellen Immunabwehr); die For­mu­lie­rungen „Anti-Repeat-Sequenz“ sowie „Haar­nadel-Struktur“ stammen in diesem Zusam­men­hang von mir (dafür habe ich in den Quellen keine verbindlichen Bezeich­nungen gefunden).*

*Diese drei Text-Abschnitte stehen auf dem folgenden Arbeitsblatt, das für den interessierten gA-Kurs wie für den eA-Kurs geeignet ist. Anhand des Informationstextes beschriften die Kurs­teilnehmer eine Skizze:*



**Arbeitsblatt** *CRISPR/Cas* [[docx](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/01/GenTechLP06_CRISPR_AB1_N1.docx)] [[pdf](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/01/GenTechLP06_CRISPR_AB1_N1.pdf)]

alternativ: **Arbeitsblatt** *CRISPR/Cas, Version ALP* [[docx](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/03/CRISPR_AB1_gA_ALP.docx)] [[pdf](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/03/CRISPR_AB1_gA_ALP.pdf)] (überarbeitet durch die Arbeitsgruppe „Fachlichkeit und Führung“, Dillingen, Januar 2024)

**Abbildung** (wie nebenstehend):

leer schwarzweiß [[jpg](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/GenTechLP06a_CRISPR_AB1_leer_sw.jpg)]

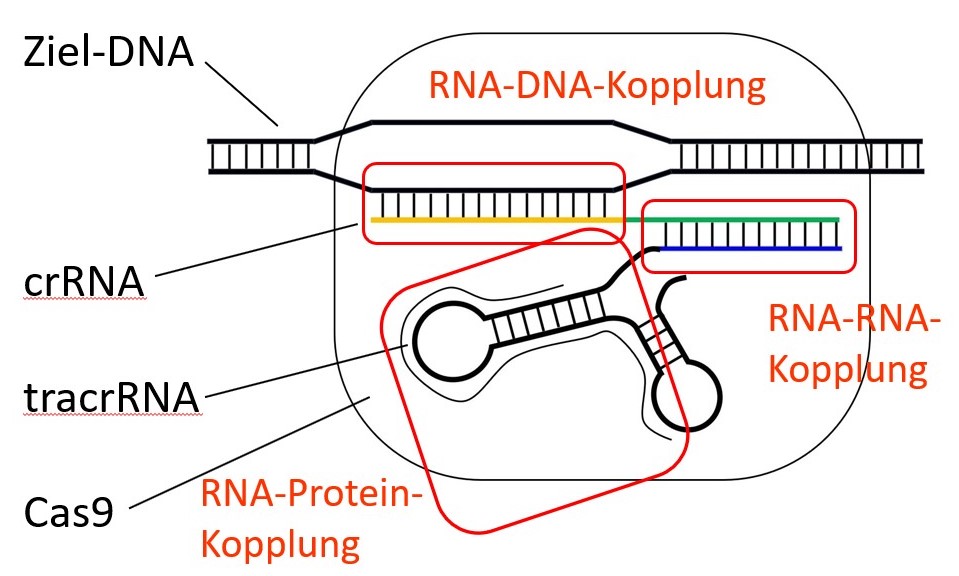
leer farbig [[jpg](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/GenTechLP06b_CRISPR_AB1_leer_f.jpg)]

beschriftet [[jpg](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/GenTechLP06c_CRISPR_AB1_beschr.jpg)]

**Abbildung** *tracrRNA alleine*

schwarzweiß [[jpg](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/CRISPR-tracrRNA-sw.jpg)]

farbig [[jpg](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/CRISPR-tracrRNA-f.jpg)]

Wichtiger als die speziellen Fachbe­griffe sind Zusammenhänge wie z. B. das Auffinden und Charakterisieren der drei im dargestellten Komplex vorkommenden festen Koppelungen:

*Nur die gepaarten Nukleotide sind dargestellt. Für den interessierten gA-Kurs ge­nügt diese Dar­stellung. Die Beschäftigung mit den Details auf dem Arbeitsblatt erleichtert den Kurs­teil­nehmern den Zu­gang. Im gA-Kurs kann auf die Komponenten und die zugehörigen Bezeich­nungen als Lern­inhal­te ggf. verzichtet werden. Die PAM-Stelle (obligat bei Typ II) fällt hier der didaktischen Reduktion zum Opfer.*

*Es erscheint mir wichtig, dass bei einer Darstellung des RNA-Cas9-Komplexes die Haarnadel-Struktur komplett innerhalb des Enzyms liegt, denn dies ist die Stelle, die dafür sorgt, dass der RNA-Komplex aus crRNA und tracrRNA punktgenau mit dem Enzym verbunden ist (Schlüssel-Schloss-Prinzip). Das ist bei den meisten Bildern im Internet der Fall, aber nicht bei allen (z. B. wird dieser Aspekt auf der ansonsten sehr sorgfältig gestalteten Webseite des Max-Planck-Instituts nicht berücksichtigt).*

*Ich habe keine Videos gefunden, die für den hier behandelten Stoff gut geeignet wären. Zwei Erklärvideos zu CRISPR/Cas nenne ich erst im Abschnitt 4.4.7, in dem die natürliche Funktion dieses Abwehrsystems thematisiert wird.*

In Biosphäre 12, Cornelsen-Verlag 2024, wird auf Seite 88 der Komplex aus crRNA und tracrRNA recht an­schaulich als „dirigierende RNA“ bezeichnet.

**d) Multifunktionalität**

Mit der klassischen Gentechnik kann nur ein einziger Eingriff vorgenommen werden: das Ein­brin­gen einer Fremd-DNA in die DNA einer anderen Zelle.

Das CRISPR/Cas-System verfügt dagegen über verschiedene Werkzeuge, die an den Komplex aus Cas9, crRNA und tracrRNA angekoppelt werden können (vergleichbar den austauschbaren Werkzeugen, die an einem Bagger oder Traktor angebracht werden können). Sie erlauben zusätzlich zum Einbringen von Fremd-DNA folgende Verände­rungen an der Ziel-DNA:

* Basenaustausch (Punktmutation), z. B. um einen vorangegangenen unerwünschten Ba­sen­aus­tausch rückgängig zu machen
* Herausschneiden eines kurzen Abschnitts aus der Ziel-DNA, z. B. um einen Knock-Out dieses Gens herbeizuführen (wichtig in der Grundlagenforschung)
* Einfügen eines Nukleotids oder eines DNA-Abschnitts in die Ziel-DNA
* Doppelstrangbruch, z. B. zur Zerstörung der Ziel-DNA (wenn die etwa von einem Krank­heitserreger stammt)

*Die drei wesentlichsten Möglichkeiten für Veränderungen an der Ziel-DNA sind am Ende der Multimedia-Präsentation dargestellt: Einbringen eines neuen Gens, Ausschneiden eines Stücks aus der Ziel-DNA, Basenaustausch.*

**d) keine Spuren**

Wenn durch das CRISPR/Cas-System nur kleine Veränderungen an der Ziel-DNA vorgenom­men worden sind (v. a. Basenaustausch), lässt sich nachträglich ein gentechnischer Eingriff nicht mehr nachweisen, denn solche Veränderungen geschehen auch spontan. Die Methode selbst hinterlässt keinerlei Rückstände, denn Marker werden nicht verwendet und die eingesetz­ten gentechnischen Werkzeuge (Endonuklease, RNAs) wer­den in kurzer Zeit vollständig von den Enzymen der Zielzelle abgebaut.

**e) Genom-Editierung**

Das CRISPR/Cas-System wird von vielen Wissenschaftler nicht als Gentechnik bezeich­net, sondern als Genom-Editierung (*genome editing*; editieren = bearbeiten, verändern), weil es sich grundlegend von der klassischen Gentechnik unterscheidet. Wäh­rend die Endonukle­asen bei der klassischen Gentechnik nur an zufällig verteilten Erkennungs­stellen (meist Palindromen) schneiden können, schneidet z. B. Cas9 punktgenau an der vorbe­stimmten Stelle, weil die Endonuklease durch die Nukleotid-Sequenz der RNA-Komponente genau an ihr Ziel geleitet wird. Weil die Genom-Editierung eine sehr hohe Erfolgsquote hat, benötigt sie keine Marker-Gene (z. B. Antibiotica-Resistenz-Gene).

**4.4.5 Vergleich**

*An dieser Stelle sollten die beiden molekulargenetischen Techniken miteinander verglichen werden. Dieser Vergleich bildet für beide Kurstypen die Grundlage für die gesellschaftlich-ethische Bewertung der Gentechnik im Abschnitt 4.5.*

**Arbeitsblatt** *CRISPR/Cas* [[docx](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/01/GenTechLP06_CRISPR_AB1_N1.docx)] [[pdf](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/01/GenTechLP06_CRISPR_AB1_N1.pdf)]

alternativ: **Arbeitsblatt** *CRISPR/Cas, Version ALP* [[docx](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/03/CRISPR_AB1_gA_ALP.docx)] [[pdf](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/03/CRISPR_AB1_gA_ALP.pdf)] (überarbeitet durch die Arbeitsgruppe „Fachlichkeit und Führung“, Dillingen, Januar 2024)

Aufgabe 4 auf dem Arbeitsblatt enthält eine Tabelle, in der verschiedene Kriterien des Ver­­­­gleichs vorgegeben sind. Die Kursteilnehmer führen hier Informationen aus dem Unterricht, dem Lehrbuch und weiteren Informationsquellen zusammen.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **klassische Gentechnik** | **Genom-Editierung** |
| Ort des Eingriffs auf der Ziel-DNA | bei einem bestimmten Palindrom, das zufällig im Genom verteilt ist und mehrfach vorkommen kann („Schrotschuss-Technik“); die Art der Endonuklease gibt den Typ des Palindroms vor | bei einer ganz bestimmten Nukleotid-Sequenz, die bei geschickter Wahl nur ein Mal im Genom vorkommt und präzise vorbestimmt ist; die Nukleotid-Sequenz der crRNA (bzw. sgRNA) gibt den Zielort punktgenau vor |
| Art des Eingriffs | Einfügen eines Fremd-Gens in die DNA der Zielzelle | Punktmutation (Basenaustausch);  Entfernung eines Nukleotids oder einer Nukleotid-Sequenz;  Einfügen eines Nukleotids oder einer Nukleotid-Sequenz;  u. a. |
| unerwünschte Effekte („off-target-Effekte“) | häufig, da nicht vorbestimmbar ist, wo das Fremdgen eingebaut wird; das kann z. B. mitten in einem wichtigen Strukturgen der Fall sein | treten kaum auf, weil der Eingriff an einer genau vorbestimmten Stelle der DNA erfolgt |
| Erfolgsquote | sehr gering  (weit unter 1 %) | hoch bis sehr hoch  (50-90 %) |
| Marker | wegen der sehr geringen Erfolgsquote sind Marker notwendig, mit denen die Zielzellen selektiert werden können, die das Fremd-Gen aufgenommen haben; Marker sind u. a. Gene zur Antibiotika-Resistenz | wegen der hohen Erfolgsquote sind keine Marker notwendig |
| Nachweis des gentechnischen Eingriffs | über die Marker bzw. über das eingebrachte Fremdgen leicht möglich, denn beide bleiben in der Ziel-DNA erhalten | bei kleinen Eingriffen nicht möglich, weil es keine Marker gibt und die gentechnischen Werkzeuge (Cas9, RNAs) in kurzer Zeit von der Zielzelle abgebaut werden |
| Aufwand | hoher Aufwand an technischem Knowhow, an Zeit und Kosten: Großlabor nötig (Konzern) | geringer Aufwand in der Handhabung, an Zeit und Kosten: auch im Kleinbetrieb möglich (Startups) |

*Damit sind die Anforderungen des LehrplanPLUS zum Thema CRISPR/Cas-System für den gA-Kurs erfüllt. Eine Bewertung der beiden gentechnischen Verfahren im Vergleich kann bereits an dieser Stelle stattfinden, aber auch im Abschnitt 4.5.3.*

Zum Abschluss sollte die Genom-Editierung kurzmit der sogenannten klassischen Züchtung ver­glichen werden, auch wenn das nicht im LehrplanPLUS steht:

Bis ins 20. Jahrhundert hinein beschränkte sich die klassische Züchtung von Nutzpflanzen, Nutz- und Haustieren auf die natürliche Mutationsrate. Inzwischen werden Mutationen künst­lich induziert durch Behandlung mit radioaktiver bzw. UV-Strahlung oder Chemikalien. Dabei entstehen völlig ungezielt relativ viele Mutationen, die meisten davon schädlich oder irrelevant. Etliche davon dürften auch bei der anschließenden Selektion unentdeckt bleiben. Dagegen ver­ändert die Genom-Editierung gezielt nur an einer einzigen Stelle die Erbinformation, wobei die Art der Veränderung nicht zufällig ist, sondern wohl überlegt. Dagegen gleicht die sog. klassi­sche Züchtung dem Schuss aus einer Schrotflinte, mit dem viele Treffer an nicht vorher­bestimmten Orten erzielt werden.

Ethische Diskussion zur CRISPR/Cas-Methode: Hinweise vom Multiplikatorenteam „Fach­lichkeit und Führung“ in Dillingen, Januar 2024:

**Informationsblatt**: *Ethische Bewertung CRISPR/Cas nach dem WAAGE-Modell* (ALP) [[docx](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/03/Bewertung-CRISPR-mit-WAAGE-Modell_ergaenzt.docx)] [[pdf](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/03/Bewertung-CRISPR-mit-WAAGE-Modell_ergaenzt.pdf)]

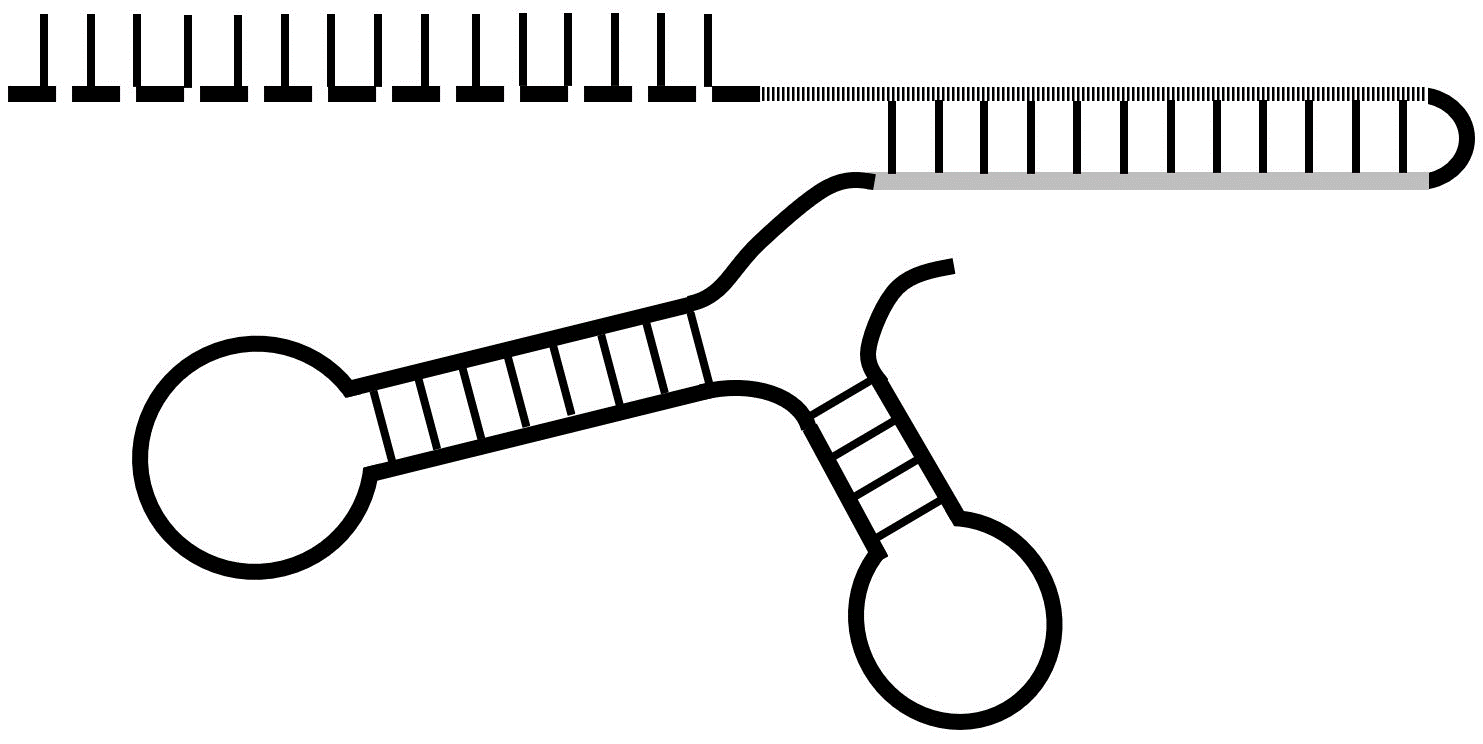
**4.4.6 Details zur Genom-Editierung** (nur eA)

*Auch der eA-Kurs sollte zunächst eine Übersicht über die prinzipielle Verfahrensweise der Genom-Editierung erhalten (= Abschnitt 4.4.4) und diese mit der klassischen Gentechnik ver­glei­chen (= Abschnitt 4.4.5).*

*Der LehrplanPLUS verlangt im eA-Kurs zusätzlich zur prinzipiellen Verfahrensweise die kon­krete Technik der Genom-Editierung. In Abschnitt 4.4.4 wurden die wesentlichen Aspekte der konkreten Technik bereits behandelt. Im Abschnitt 4.4.6 wird eine Reihe von weiteren ausge­wählten Details dargestellt, die aber nur ein persönlicher Vorschlag sind. Sie können davon auch einiges weglassen oder durch andere Details ersetzen. Je interessierter Ihr Kurs an dem Thema ist, desto mehr können Sie ihm zumuten. Wesentlich ist auf jeden Fall, dass die Kursteilnehmer nicht in einer Informationsflut zu ertrinken drohen, sondern am Ende ein tragfähiges mentales Bild der Genom-Editierung mitnehmen. Und nicht alles, was in diesem Abschnitt besprochen wird, muss auch gleich zum Lerninhalt erhoben werden.*

Zunächst könnte die Leserichtung der RNAs (5‘ nach 3‘) ergänzt werden (vgl. Abb. unten).

**a) Die sgRNA**



5‘ Linker

3‘

**Abbildung** *sgRNA ohne Beschriftung* schwarz-weiß [[jpg](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/CRISPR-sgRNA-sw.jpg)]; farbig [[jpg](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/CRISPR-sgRNA-f.jpg)]; farbig beschriftet [[jpg](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/CRISPR-sgRNA-f-beschriftet.jpg)]

Um die Handhabung im Labor zu vereinfachen, wird inzwischen die crRNA über eine kurze Verbindungssequenz (Linker) direkt mit der tracrRNA verbunden. Dieser lange RNA-Strang wird als Single-Guide-RNA (sgRNA) bezeichnet (in anderen Quellen wird er auch Guide-RNA, gRNA, genannt). Er besteht demnach aus folgenden Abschnitten (von 5‘ nach 3‘): Guide-Sequenz (ca. 20 Nukleotide lang), Repeat-Sequenz, Linker, Anti-Repeat-Sequenz und Haar­nadel-Schleifen-Struktur (meist drei Schleifen). *Single* bedeutet, dass nur ein RNA-Molekül statt zweien eingesetzt wird, *guide* verweist darauf, dass der erste Abschnitt exakt zur vor­bestimmten Stelle auf der Ziel-DNA führt.

**b) Sticky Ends**

Für den Basenaustausch und zum Ausschneiden unterschiedlich langer Nukleotidsequenzen sind glatte Enden (blunt ends) tauglich, nicht aber zum Einfügen von Nukleotidsequenzen bis zur Länge kompletter Gene. Weil Cas9 glatte Enden erzeugt, muss dafür eine andere Endo­nuklease aus dem CRISPR/Cas-System verwendet werden. Dies ist Cas12b, die aus dem Bakterium *Alicyclobacillus acidoterrestris* gewonnen wird und Sticky Ends mit einem Über­hang von 5 Nukleotiden erzeugt. In der Natur produziert das Enzym nur Einzelstrang­­brüche, deshalb wird im Labor eine Variante eingesetzt, die Doppelstrangbrüche erzeugt. Das Tempera­turoptimum dieser Endonuklease liegt bei 48 °C.

**c) Fehlerquote bei CRISPR/Cas**

Im Extremfall erfolgen beim CRISPR/Cas-System bis etwa 50 Prozent der Schnitte an falschen Stellen (*off-target*). Dies scheint daran zu liegen, dass bei der Bindung der Guide-Region der sgRNA an die Ziel-DNA gewisse Basenfehlpaarungen toleriert werden. Weil dies zufällig ge­schieht, sind die Forschungsergebnisse in solchen Fällen nicht vollständig reproduzierbar.

**d) PAM-Region**

*Ich persönlich würde die PAM-Region nicht ansprechen, aber sie taucht in verschiedenen Abbildungen auf und könnte so zu Nachfragen von Kursteilnehmern führen. Im Labor muss freilich strikt darauf geachtet werden, dass im richtigen Abstand zur festgesetzten Schnittstelle eine PAM-Region liegt.*

Die Nukleotid-Sequenz auf der natürlichen Ziel-DNA (komplette virale DNA), an der die Guide-Region der crRNA andockt, wird beim Abwehrsystem der Bakterien Protospacer ge­nannt. Bei den Typen I und II des CRISPR/Cas-Systems muss direkt davor eine sogenannte PAM-Region liegen (*proto­spacer adjacent motif*). Sie besteht aus 2-6 Nukleotiden. Bei der Endonuklease Cas9 aus *Streptococcus pyogenes* ist PAM: NGG, wobei N jede beliebige Base sein kann. Wenn sich der Schneide-Komplex bildet, bindet Cas9 an die PAM-Region der Ziel-DNA; die Feinjustierung erfolgt dann über die Guide-Sequenz der crRNA. (Dabei liegt der Protospacer auf dem einen DNA-Einzelstrang und die PAM-Sequenz auf dem Gegenstrang.)

Die PAM-Region hat eine besondere Aufgabe in den Abwehrsystemen Typ I und II der Bakte­­­­­rien: Die bakterielle DNA besitzt keine einzige PAM-Region, wohl aber die DNA eingedrun­gener Viren. Auf diese Weise ist garantiert, dass Cas9 nur virale DNA zerschneidet, aber keine zelleigene Bakterien-DNA. Problem: Virus-DNA ohne PAM-Region kann mit diesem System nicht bekämpft werden.

*Der folgende Link führt zu einem Arbeitsblatt plus zur* ***Begabtenförderung****, in dem es um die Erforschung einer einfachen Genwirkkette bei der Gerste mit Hilfe von Genomeditierung geht:*

**Arbeitsblatt plus** *Genwirkkette bei der Gerste* [[docx](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/04/GentechLP09_Gerste.docx)] [[pdf](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/04/GentechLP09_Gerste.pdf)]

**4.4.7 Das CRISPR/Cas-System in der Natur** (**nur Begabtenförderung**)

*Der LehrplanPLUS verlangt ausschließlich die Verwendung des CRISPR/Cas-Systems im gentechnischen Labor und schließt dessen Funktion als Abwehrsystem bei Bakterien aus. Lassen Sie sich also nicht von den Darstellungen in Schülerbücher dazu verführen, dieses Thema zum allgemeinen Lerninhalt zu erheben!*

*Es kann allerdings sinnvoll sein, diesen Aspekt in einem sehr interessierten eA-Kurs anzu­sprechen bzw. ihn zur* ***Begabtenförderung*** *einzusetzen, denn anhand des Vergleichs wird die Labormethode noch klarer und die seltsame Bezeichnung CRISPR/Cas lässt sich nur aus dem ursprünglichen Funktionskreis heraus erklären. Das kann auch in sehr kompakter Weise ge­schehen.*

*Die CRISPR/Cas-Abwehrsysteme bei Prokaryoten werden in drei Typen (I-III) eingeteilt. Sie funktionieren im Prinzip sehr ähnlich, unterscheiden sich aber in einigen Details. Diese Unter­schiede zu betrachten, bringt den Kursteilnehmern keinen Zugewinn. Deshalb habe ich als Bei­spiel für bakterielle Immunabwehr den Typ II ausgewählt, den die Schüler bereits aus Abschnitt 4.4.4 kennen. Die Schüler können das Arbeitsblatt dazu als reines Übungsmaterial verwenden, ohne dass irgendein hier neu auftauchendes Detail zum Lerninhalt erhoben werden müsste.*

Hinführung-Impuls:

Woher kommen die gentechnischen Werkzeuge crRNA, tracrRNA und Cas9?

Das CRISPR/Cas-System dient Bakterien zur Bekämpfung eingedrungenen Virus-DNA und beruht auf folgenden Komponenten:

* Die CRISPR-Region *(CRISPR array)* der Bakterien-DNA besteht v. a. aus einer Abfol­ge von Repeats, die durch Spacer voneinander getrennt sind. Die Repeat-Sequenzen sind untereinander gleich und enthalten bei Eubakterien Palindrome. Die Spacer einer CRISPR-Region sind sehr unterschiedlich, denn es sind charakteristische Aus­schnitte aus den Genomen von Viren, welche das Bakterium schon einmal befallen haben. Diese Spacer stellen somit ein Immun-Gedächtnis dar.
* Die Cas-Region der Bakterien-DNA (die direkt an die CRISPR-Region anschließt) ent­hält Strukturgene für verschiedene Proteine des Abwehrsystems. Darunter ist das Gen für die Endo­nuklease Cas9.
* Das Gen für die tracrRNA, das weit entfernt von der CRISPR/Cas-Region liegt.

Namensgebung:

**CRISPR** ist das Akronym für ***C****lustered* ***R****egularly* ***I****nterspaced* ***S****hort* ***P****alindromic* ***R****epeats*. Das bedeutet, dass es dort eine Anhäufung (*cluster*) von mehreren kurzen Abschnitten gibt, in denen sich be­stimmte Palindrome mehrfach wiederholen (Repeats) und die in regelhafter Weise durch Spacer von­ein­ander getrennt sind.

Die **Cas**-Region, ***C****RISPR-****as****sociated region*, ist der CRISPR-Region angegliedert.

Erstinfektion:

Proteine des bakteriellen Immunsystems (codiert in der Cas-Region) wählen einen charakteris­ti­schen Ab­schnitt in der eingedrungenen Virus-DNA, schneiden ihn aus und fügen ihn als neuen Spacer in die CRISPR-Region der Bakterien-DNA ein (Immun-Gedächtnis).

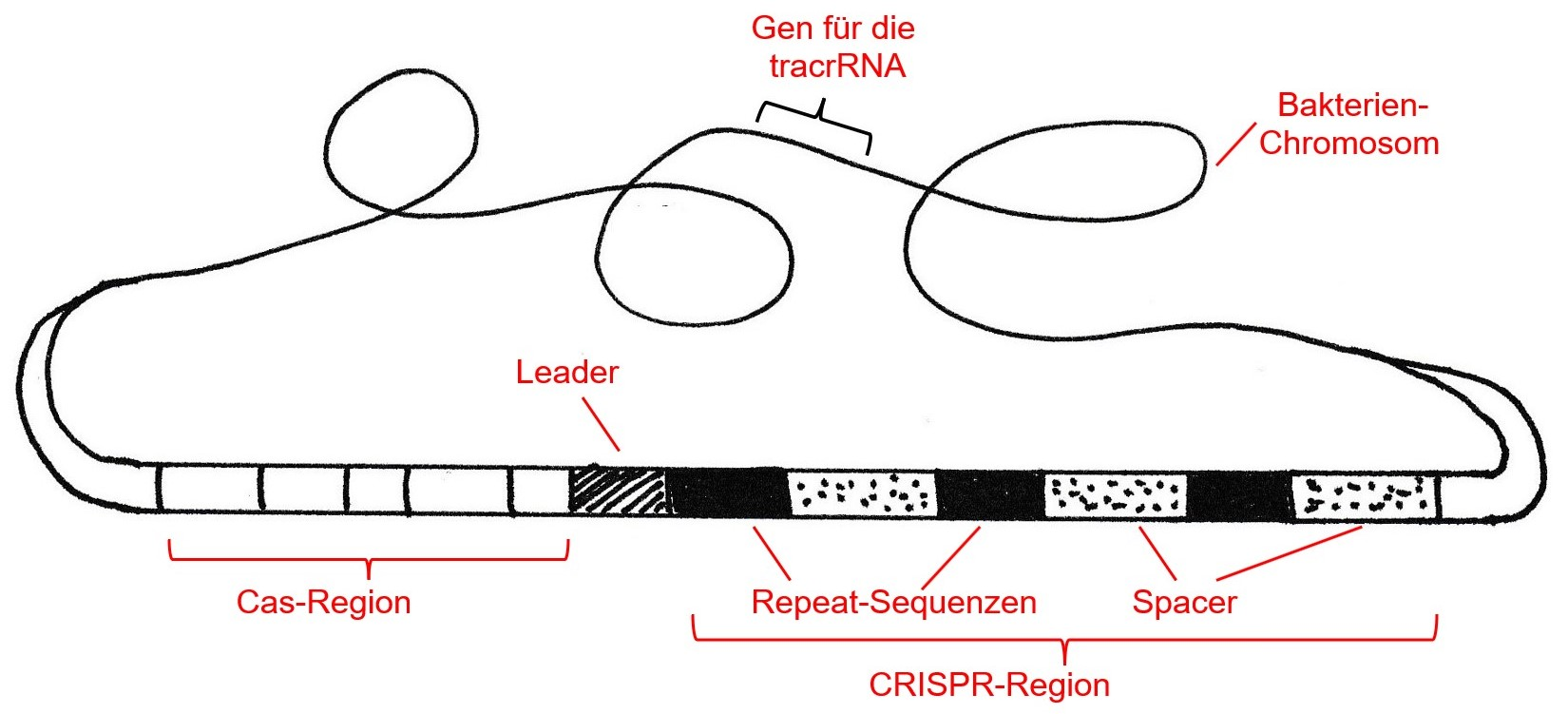
Zweitinfektion:

Bei erneutem Befall mit Viren wird die CRISPR-Region komplett transkribiert (beginnend beim Leader); das primäre Produkt heißt prä-crRNA (prä-CRISPR-RNA). Ein Enzym (z. B. RNase III) zerschneidet die prä-crRNA in Einzelstücke, die aus je einer Repeat-Sequenz und einer Guide-Sequenz (komplementär zur Spacer-Sequenz auf der DNA) bestehen; diese Stücke heißen crRNAs. *Diese Prozessierung der prä-crRNA würde ich im Unterricht nicht themati­sie­ren, denn es könnte für Verwirrung sorgen, wenn es jetzt plötzlich heißt, dass RNA bei Bakterien in diesem speziellen Fall doch nachträglich gespleißt wird.*

Die Guide-Sequenz der reifen crRNA dient als Gensonde (12-20 Nukleotide lang). Es bildet sich ein Komplex aus Cas9, crRNA und tracrRNA (Riboprotein-Komplex), der punktgenau an die Virus-DNA andockt und sie zerschneidet. Dadurch wird die Virus-DNA funktionslos.

**Arbeitsblatt** *CRISPR/Cas-System in Bakterien* [[docx](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/03/GenTechLP07_CRISPR_AB2_N1.docx)] [[pdf](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/03/GenTechLP07_CRISPR_AB2_N1.pdf)]

Auf diesem Arbeitsblatt werden zunächst die Bereiche auf der Bakterien-DNA betrachtet, die zum CRISPR/Cas-System gehören (vgl. Abbildung). Die Herleitung der beiden Akronyme CRISPR und Cas wird dabei nicht genannt, das erfolgt ggf. durch die Lehrkraft. Dann werden die Vorgänge der Informationsspeicherung bei der Erstinfektionen beschrieben und schließlich die Prozesse bei der eigentlichen Virusabwehr (Zweitinfektion).

**Abbildung** (wie auf dem Arbeitsblatt) leer [[jpg](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/GenTechLP07a_CRISPR_AB2.jpg)]; beschriftet [[jpg](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/GenTechLP07b_CRISPR_AB2.jpg)]

*Im Buchnerbuch wird dieses Thema im Material M1 auf Seite 126 behandelt. Das rechte Bild von B1 ist problemlos zu verstehen: Ein Virus greift zum zweiten Mal ein Bakterium an, das rea­giert mit der Herstellung des passenden RNA-Protein-Komplexes und zerstört die einge­drun­gene Virus-DNA. Das linke Bild ist dagegen deutlich komplexer: Oben ist gezeigt, wie eine Virus-DNA erstmals in das Bakterium eindringt und ein Ausschnitt daraus als Spacer in die CRISPR-Region des Bakterium-Genoms integriert wird. In der Mitte und unten ist die Reaktion der Bakterienzelle auf die Erstinfektion dargestellt: Die drei Komponenten des Abwehrsystems werden hergestellt und bilden RNA-Protein-Komplexe („Funktionseinheiten“), von denen einer (der mit Spacer 2) bereit ist, Virus-DNA zu zerschneiden (was dort nicht dargestellt ist).*

*Die nachfolgend aufgeführten Erklärvideos sind für gA-Kurse nicht geeignet (auch nicht die Ausschnitte über die Verwendung des CRISPR/Cas-Systems im Labor), weil die meisten Inhalte darin den Rahmen des Unterrichts sprengen würden. Im eA-Kurs können sie dagegen gut eingesetzt wer­den, sei es während der Besprechung, zur eigenständigen Vorbereitung (aber erst nach Bespre­chung des CRISPR/Cas-Systems im Labor) oder zum Abschluss dieses Themas. Vor allem, wenn die Kursteilnehmer selbständig mit den Videos arbeiten, ist es sehr wichtig, dass klar kommuniziert wird, welche Details Lerninhalte darstellen und welche nicht.*

**Erklärvideo „CRISPR“** (5:08)

<https://studyflix.de/biologie/crispr-2911>

(Der Titel ist verkürzt, denn die vollständige Bezeichnung ist CRISPR/Cas-System; im gesprochenen Text wird dagegen die korrekte Bezeichnung verwendet.)

Einsatz: kann begleitend zur Besprechung des CRISPR/Cas-Systems zur vorbereitenden Selbsterarbei­tung bzw. nachträglich zur Lernzielsicherung und Vertiefung eingesetzt werden. Die Vorgänge der Immun-Abwehr in Bakterien werden ausführlich dargestellt (sie tauchen alle in meinem Skript auf, stellen aber nur zum Teil Lerninhalte nach LehrplanPLUS dar).

Inhalt: Natürliches Vorkommen von CRISPR/Cas in Bakterien; Aufbau von CRISPR/Cas in Bakterien (Erklärungen u. a. der Begriffe Repeat, Spacer, Leader, Cas-Gene); Funktion von CRISPR/Cas in Bakte­rien zur Abwehr gegen Viren; konkrete Funktion von CRISPR/Cas9 in Bakterien (Erklärung der PAM-Region als Merkmal viraler DNA; die Funktion der tracrRNA wird nicht dargestellt); Einsatz in der Gentech­nik (Übersicht über Einsatzgebiete, kaum Methodik)

**Erklärvideo: „CRISPR“** (3:13)

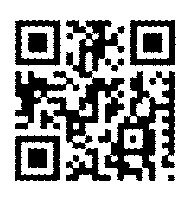
<https://www.youtube.com/watch?v=ouXrsr7U8WI>

klar verständlicher Trick, gut verständlicher Kommentar; es werden die Strukturen selbst dargestellt, des­halb gute Ergänzung zum Video von studyflix

Einsatz: begleitend zur Besprechung oder nach deren Abschluss

Inhalt: natürliche Funktion des CRISPR/Cas-Systems Typ II (mit tracrRNA und PAM); Labor: zwei Modifi­ka­tionen (Fusion zur sgRNA und Modifikation von Cas9 für Eukaryoten); konkrete Anwendungsmög­lichkeiten: nicht sehr klar dargestellt (ab 2:12)

**4.4.8 Schülerexperimente zu CRISPR/Cas**

Durch eine Transformation wird in E. coli ein CRIPR-Cas9-System eingebracht, um das lacZ-Gen auszuschalten, dessen Genprodukt die Spaltung von X-Gal (Galaktose, gebun­den an ein Farbstoff-Molekül) katalysiert (Blau-Weiß-Test). Dafür gibt es fertige Experimentierkits bei der Firma Biorad („Out of Blue“, ca. 300 €) bzw. bei der Firma miniPCR-Bio („Knockout!“, ca. 225 €).

Dazu der Artikel von Wolfgang Nellen: Darf man in der Schule CRISPRn? In Biologie in unserer Zeit, Sonderheft 2024, Seite 57-59, sowie der Artikel von Pauline Kann­gießer: „Pauline und die Ausreißer“. Download jeweils als Open Access über neben­stehenden QR-Code bzw. den Link [www.vbio.de/biuz-crispr](file:///C:\Users\Thomas\Documents\Bio-Nickl.de\000%20Neue%20Materialien\00%20Neue%20Materialien%202024\www.vbio.de\biuz-crispr)

**4.5 Anwendungen der Gentechnik**

(gA: ca. 3 Stunden; eA: ca. 4 Stunden)

|  |  |
| --- | --- |
| **Inhalte zu den Kompetenzen** | **Kompetenzerwartungen: Die Sch. ...** |
| Anwendungen der Gentechnik: Beispiele aus Tier- und Pflanzen­zucht, Lebensmittelproduktion oder Medikamentenherstellung; Gentherapie bzw. gen­thera­peutische Verfahren; ethische Aspekte (z. B. naturalisti­scher Fehlschluss) | erläutern verschiedene Anwendungen von gen­technischen Verfahren und bewerten deren gesell­schaftliche Aus­wirkungen.  *analysieren Sachverhalte im Hinblick auf ihre Bewertungs­rele­vanz und be­trachten relevante Sachverhalte aus unter­schiedlichen Perspek­tiven.*  *beurteilen Quellen hinsichtlich ihrer Herkunft und in Bezug auf spezifi­sche Interessenlagen.*  *bilden sich kriteriengeleitet Meinungen, indem sie die Hand­lungs­optionen auf der Basis reflek­tierter Wertvorstellungen abwägen, und treffen so Entschei­dungen auf der Grundlage von Sachinformationen und Werten.*  *(kursiv: Lernbereich 1)* |
| ***Vorwissen:***  **Jgst. 9 Biologie**, Lernbereich 3.3: Veränderung und Neukombination genetischer Information (*medizinische, gesellschaftliche und ethische Aspekte der gentechnischen Veränderung von Lebewesen)* | |

Die meisten gentechnischen Anwendungen wurden bisher (2023) mit „klassischer“ Gentechnik durchgeführt, aber die ersten Anwendungen der Genom-Editierung in der Praxis sind bereits zu verzeichnen. Sie dürften in nächster Zukunft dramatisch an Bedeutung gewinnen.

**4.5.1 Beispiele aus der Produktion**

*Hier sollen keine Verfahren betrachtet werden, sondern der Einsatz gentechnisch veränderter Organismen (GVO) in unterschiedlichen Bereichen. Darauf ist bei der Aufgabenstellung für Schüler-Recherchen zu achten. Es ist auch nicht nötig, eine Übersicht über die Einsatzbereiche zu erhalten, vielmehr sollen einige Beispiele den aktuellen Stand beleuchten, aber auch die da­mit verbundenen Probleme aufzeigen, um eine Grundlage für die abschließende gesellschaft­lich-ethische Bewertung zu schaffen (Abschnitt 4.5.3).*

Fachbegriffe:

**g**entechnisch **v**eränderte **O**rganismen GVO

transgene Organismen (enthalten mindestens ein Gen einer anderen Art)

*Grüne, Rote, Weiße, Blaue und Graue Biotechnologie sind moderne Begriffe, die Sie im Unter­richt verwenden können. Ich lasse sie in meinem Skript jedoch weg. Dennoch gebe ich nachfol­gend Hinweise auf Erklärvideos dazu:*

**Erklärvideo „Gentechnik“** (4:49)

<https://studyflix.de/biologie/gentechnik-2658>

Einsatz: Übersicht über die mit Farben bezeichneten Bereiche der Gentechnik (im Hauptteil); letzter Teil ggf. zur Wiederholung nach Besprechung der Methoden

Inhalt: Begriff GVO; Übersicht über die Bedeutung der fünf Farben; Übersicht über die Anwendungs­gebiete der roten, weißen und grünen Gentechnik; Übersicht über den Ablauf der Herstellung genetisch veränderter DNA und deren Einbringen in eine Zelle

**Erklärvideo „Grüne Gentechnik“** (4:26)

<https://studyflix.de/biologie/grune-gentechnik-2659>

Einsatz: nur bedingt, denn für einen Einstieg ist die Informationsdichte erheblich zu hoch; bei schülerzen­trierter Bearbeitung würden nur Texte abgeschrieben; ggf. am Ende der Besprechung von Gentechnik als Zusammenfassung und teilweise als Vertiefung

Inhalt: Anwendungsbereiche (Begriff: transgene Pflanzen); Ziele; Methoden des Einbringens der Fremd-DNA; Pro und Contra Beispiele: Antimatsch-Tomate, Goldener Reis, Bt-Mais

*Im Folgenden werden Beispiele für Anwendungen von Bio-Technologie konkret benannt, aus denen Sie eine Auswahl treffen müssen (bei den Lerninhalten steht im LehrplanPLUS „oder“, d. h. dass nicht alle hier genannten Anwendungs-Bereiche abgedeckt werden müssen. Das gesamte Fachgebiet entwickelt sich sehr schnell, hier wird der Stand von Januar 2023 wieder­ge­geben. Sie wählen aus dem großen Angebot von Beispielen einige aus.*

**a) Pflanzenzucht**

Klassische Pflanzenzüchtung und gentechnische Methoden haben das gleiche Ziel: die Eigen­schaften von Nutzpflanzen zu verbessern. Die verbesserten Eigenschaften beziehen sich einer­seits auf den **Anbau** (Resistenz gegen Schädlinge, Herbizide, Dürre, Überschwemmung usw.) und andererseits auf die **Vermarktung** (längere Haltbarkeit, höherer Gehalt an bestimmten Inhaltsstoffen, Entfer­nung von Allergenen oder Giftstoffen).

Bei der Jahrtausende alten klassischen Züchtung von Nutzpflanzen standen eine Verbesserung im Geschmack und ein höherer Ertrag im Vordergrund. Dabei gingen aber immer wieder natürliche Resistenzen dieser Pflanzen gegen Krankheiten oder Schädlinge verloren. Es wäre sehr zeitaufwendig, die entsprechenden Gene aus den ursprünglichen Varianten in die Kultur-Varianten wieder einzukreuzen (dafür sind etwa 5 Pflanzengenerationen notwendig, was 20 bis 50 Jahren für die Züchtung entspricht). Dagegen können solche Resistenz-Gene mit gentech­nischen Metho­den sehr schnell und vor allem gezielt eingebracht werden.

Die wichtigsten gentechnisch veränderten Nutzpflanzen weltweit sind Soja (ca. 50 % der An­bau­fläche mit GVO), Mais (ca. 33 %), Baumwolle (ca. 12 %) und Raps (ca. 5 %). Gentech­nisch veränderte Luzerne, Zuckerrübe und Papaya machen nur einen sehr geringen Anteil aus. GVO verdrängen klassische Züchtungen immer mehr: Bei Soja beträgt ihr Anteil mehr als 3/4, bei Baumwolle etwa 2/3, bei Mais etwa 1/3 und bei Raps etwa 1/4 des Anbaus. [Daten von 2016]

**Beispiel: Herbizid-Resistenz durch Transfer eines Strukturgens**

Ein Herbizid ist ein Giftstoff, der das Wachstum von (unerwünschten) Pflanzen stark ein­schränkt oder verhindert (*herba*, lateinisch: Kraut; *caedere*, lateinisch: töten). Ein Beispiel ist das Herbizid Glyphosat (enthalten im Produkt *Roundup*® der Firma Monsanto), das ein für das Wachs­tum notwendiges Enzym blockiert. Das Bodenbakterium *Agrobacterium tumefaciens* produ­ziert ein Protein, das eine Resistenz gegen Glyphosat vermittelt. (Dieses Protein über­nimmt im Wachstumsprozess die gleiche Aufgabe wie das ge­nannte Enzym, wird aber nicht von Gly­phosat blockiert.)

Das bakterielle Gen wurde mit Hilfe klassischer Gentechnik in verschiedene Nutzpflanzen ein­ge­bracht: Mais, Raps, Soja, Baumwolle, Luzerne, Zuckerrübe. Dies sind transgene Pflanzen, weil sie ein Gen besitzen, das von einer anderen Art stammt.

Auf Anbauflächen mit glyphosat-resistenten Nutzpflanzen werden große Mengen an Glyphosat ausgebracht. Dadurch können unerwünschte Pflanzen („Unkräuter“) nicht wachsen, während die Nutzpflanzen nicht beeinträchtigt werden.

Der erhöhte Einsatz von Glyphosat in den USA, Argentinien und Brasilien hatte allerdings mit der Zeit zur Folge, dass resistente Individuen der unerwünschten Pflanzen heraus selektiert wurden und sich daraufhin ungehemmt verbreiten konnten.

Damit in solchen Fällen ein anderes Herbizid eingesetzt werden kann, werden Nutzpflanzen verwendet, die gegen mehrere Herbizide resistent sind. Weil zu erwarten ist, dass dadurch die Ausbildung von Mehrfachresistenzen auch bei unerwünschten Pflanzen gefördert werden, ist diese Methode umstritten.

Glyphosat, das in ökologisch wertvolle Gebiete außerhalb der Felder gelangt, beeinträchtigt dort das Pflanzenwachstum. Deshalb gibt es Bestrebungen, den Einsatz von Glyphosat einzu­schränken. In der EU wird immer wieder darüber diskutiert, die Zulassung bisher aber immer wieder verlängert, zuletzt Ende 2023 für weitere zehn Jahre.

**Beispiel: Resistenz gegen den Maiszünsler durch Transfer eines Strukturgens**

Der Maiszünsler *Ostrinia nubinalis* ist ein kleiner Nachtschmetterling, dessen Raupen im Spät­sommer das Innere von Mais-Stängeln anfressen. Dadurch brechen die Stängel oft ab bzw. die Mais­kolben wachsen nicht mehr gut, weil die Speicherstoffe aus dem Stängelmark fehlen.

Das Bodenbakterium *Bacillus thuringiensis* erzeugt einen Giftstoff (das Bt-Toxin, ein Protein), der gegen die Raupen des Maiszünslers eingesetzt wird. Im Bioanbau wird eine Suspension des Bakteriums auf die Pflanzen gespritzt, das Bt-Toxin erreicht die Raupen aber nur, wenn sie sich nach dem Schlüpfen noch auf der Blattunterseite befinden. Im Inneren des Stängels sind sie dagegen vor dem Gift geschützt.

Man hat das Gen, welches das Bt-Toxin codiert, mit Hilfe klassischer Gentechnik in Mais ein­gebracht, so dass jetzt die Pflanzenzellen selbst dieses Gift produzieren. Die Raupen nehmen es beim Fressen auf und sterben daran. Auch in Baumwolle und Aubergine, die ebenfalls von Insekten befallen werden, hat man Bt-Toxin-Gene eingebracht. (Transgener Organismus)

**RNA-Inferenz:**

*Kurse mit erweitertem Anforderungsniveau kennen die* ***RNA-Interferenz*** *aus dem Lernbereich „Regulation der Gentätigkeit“, Abschnitt 2.2.4 RNA-Interferenz. => Im Kurs mit grundlegen­dem Anforderungsniveau müssen Begriff und Mechanismus der RNA-Interferenz an dieser Stel­­­­le ggf. neu besprochen werden, wenn diese Anwendung thematisiert werden soll.*

Ein Gen wird dadurch blockiert, dass eine RNA erzeugt wird, die komplementär zur mRNA eines unerwünschten Proteins ist (Antisense-RNA), und mit dieser eine doppelsträngige RNA erzeugt, die im Ribosom nicht translatiert werden kann.

**Beispiel: nicht bräunende Kartoffel- und Apfelsorten durch RNA-Interferenz**

Wenn Kartoffeln oder Äpfel aufgeschnitten werden, verfärben sich die Schnittstellen bei bestimmten Sorten schnell bräunlich. Verantwortlich dafür ist das Enzym Phenoloxidase, das Stoffe wie z. B. die Aminosäure Tyrosin oxidiert.

Bei der *Innate Kartoffel* wird eine RNA erzeugt, die zur mRNA der Phenoloxidase komple­mentär ist und sich deshalb mit ihr zu einer doppelsträngigen RNA verbindet, die vom Ribosom nicht mehr translatiert werden kann (seit 2014 in den USA zugelassen). (Cisgener Organismus, weil das eingebrachte Gen von der selben Art stammt)

Die in Kanada entwickelten *Arctic Apples* verhindern die Bräunung nach dem selben Prinzip. (Seit 2015 in den USA und in Kanada zugelassen)

**Beispiel: Anti-Matsch-Tomate durch RNA-Interferenz**

Bei reifen Tomaten baut das Enzym Polygalacturonase Pektine im Stützgewebe der Zellwand ab, so dass die Früchte matschig werden. Bei der *Flavr-Savr-Tomate* (Geschmackserhaltungs-Tomate, umgangssprachlich Anti-Matsch-Tomate) wurde mit Hilfe klassischer Gentechnik über ein Plasmid das Gen dieses Enzyms in gegenläufiger Richtung eingebracht. Die daran transkribierte Antisense-RNA blockiert durch Interferenz die mRNA des Gens für das Enzym. (Cisgener Organismus)

Kommerziell war die *Flavr-Savr-Tomate* wenig erfolgreich: 1994 wurde sie in den USA auf den Markt gebracht, aber bereits 1997 wieder vom Markt genommen. Der Grund hierfür be­stand allerdings nicht in einer eventuellen gesundheitlichen Gefährdung, sondern vor allem in einer allgemeinen Skepsis der Konsumenten gegenüber gentechnisch veränderten Produkten.

**Beispiel: *Amflora-Kartoffel* durch RNA-Interferenz**

Kartoffeln enthalten sehr viel Stärke, die zu 75 % aus Amylose (unverzweigte Moleküle) und zu 25 % aus Amylopektin (verzweigte Moleküle) besteht. Amylopektin besitzt Kleister-Eigen­schaften und ist damit ein Grundstoff für die industrielle Herstellung von Papier (Schreibpapier reagiert positiv auf die Iod-Stärke-Probe!), Klebstoff, Baustoffen und Textilien. Amylose und Amylopektin müssen dafür unter hohem Aufwand von Energie und Wasser voneinander getrennt werden.

In den 1990er-Jahren entwickelte die Firma BASF Plant-Science die *Amflora-Kartoffel*, die ausschließlich Amylopektin erzeugt. Das für die Bildung von Amylose verantwortliche Enzym wird durch RNA-Interferenz blockiert. (Cisgener Organismus)

Der Anbau der *Amflora-Kartoffel* wurde in der EU 2010 genehmigt, die Genehmigung aber 2013 gerichtlich widerrufen, weil *Amflora* ein Antibiotica-Resistenzgen enthält, das als Marker verwendet wurde.

**Beispiel: Resistenz-Gene aus Wildformen beim Apfel**

Feuerbrand ist eine gefährliche, meldepflichtige Pflanzenkrankheit v. a. bei Kernobst­­gewäch­sen wie dem Apfel, bei der Blätter und Blüten plötzlich welken und schwarz werden (sie sehen dann wie verbrannt aus). Feuerbrand wird durch das Bakterium *Erwinia amylovora* verursacht. Es wird oft mit dem Antibiotikum Streptomycin bekämpft. Dadurch besteht die Gefahr, gegen Streptomycin resistente Bakterienstämme heran zu züchten. Wildformen des Apfels besitzen Resistenzgene gegen *E. amylovora*. Mit Hilfe klassischer Gentechnik wurde ein Resistenzgen aus dem Sibirischen Holzapfel in die Kulturapfelsorte *Gala* eingebracht. (Cisgener Organis­mus)

Der Apfelschorf ist eine häufige Pilzkrankheit beim Kulturapfel, die mit Fungiziden (Gifte gegen Pilze) bekämpft wird. Die Wildformen des Apfels sind gegen den verursachenden Pilz *Venturia inaequalis* resistent. Mit Hilfe der klassischen Gentechnik wurde ein Resistenzgen des Wildapfels in die Apfelsorte *Gala* eingebracht. Beim gentechnisch veränderten *Gala*-Apfel zeigen sich 80 % weniger Schäden durch Apfelschorf. (Cisgener Organismus)

**Beispiel: Resistenz gegen Käfer durch RNA-Interferenz**

Der Westliche Maiswurzelbohrer *Diabrotica virgifera* ist ein Käfer, bei dem die Larve an den Wurzeln und das erwachsene Tier (die Imago) die Narbenfäden in den Blüten frisst, an denen normalerweise die Pollenkörner kleben bleiben. Es wurde eine transgene Maissorte entwickelt, die eine Interferenz-RNA gegen ein Strukturgen des Mais­wurzelbohrers enthält. Fehlt der Käferlarve das da­von codierte Protein, ist sie nicht lebensfähig.

Die gleiche Methode wird bei einer Kartoffelsorte angewandt, um den Kartoffelkäfer *Leptino­tarsa decemlineata* zu bekämpfen.

Diese Maissorte und diese Kartoffelsorte stellen transgene Organismen dar, weil sie das Gen eines anderen Organismus (des Käfers) enthalten.

**Beispiel: Trockentolerante Pflanzen**

Eine Maissorte, die ein Gen des Bakteriums *Bacillus subtilis* enthält, ist tolerant gegen Stress, der durch übermäßige Trockenheit hervorgerufen wird. Diese gemeinsame Entwicklung von BASF und Monsanto wird in erheblichem Umfang seit 2011 in den USA angebaut und ist seit 2015 in Europa als Futtermittel zugelassen. (Transgener Organismus)

Weitere gentechnisch veränderte Nutzpflanzen, die Trockenheit besser tolerieren, sind in Er­pro­bung.

**b) Tierzucht**

Ziele für gentechnisch veränderte Nutztiere:

* hoher Ertrag (z. B. viel Milch bei Rindern, viel Wolle bei Schafen usw.)
* bessere Futterverwertung
* beschleunigtes Wachstum (durch vermehrte Ausschüttung von Wachstumshormonen)
* Resistenzen gegen Krankheiten, Parasiten, Stressfaktoren

Unter dem Aspekt des Tierwohls sind die Punkte 1 und 3 durchaus bedenklich.

**Beispiel: Transgener Lachs**

Ein gentechnisch veränderter Atlantischer Lachs (*Salmo salar*) produziert ein zusätzliches Wachs­­tums­hormon, so dass er statt nach drei Jahren schon nach eineinhalb Jahren schlachtreif ist. Das Gen für das Wachstumshormon stammt vom Königslachs *Oncorhynchus tschawytscha*; ihm ist ein Regulator-Gen vorgeschaltet, das dafür sorgt, dass das Wachstumshormon auch während des Winters erzeugt wird (ursprünglich reguliert dieses Regulator-Gen im Fisch *Zoarces americanus* ein Gen, das für ein Anti-Frost-Protein codiert).

2017 wurden in Kanada 4,5 Tonnen gentechnisch verändertes Lachsfleisch frei verkauft. Auch in den USA ist der Verkauf erlaubt, nicht aber in Europa. Das ist bisher das einzige Beispiel eines gentechnisch veränder­ten Nutztieres, das bisher (2023) in den Lebensmittelhandel ge­kom­men ist.

Ökologie: Damit der schnell wachsende Lachs keine Konkurrenz für seine natürlichen Artge­nossen darstellt, wird er nur in Tanks an Land gezüchtet und es werden nur triploide Weibchen aufgezogen, die unfruchtbar sind. Experimente haben aber gezeigt, dass sich gentechnisch veränderte Lachse sehr wohl mit wildlebenden Lachsen vermehren können.

**c) „Cellular Agriculture“**

Von einem pflanzlichen oder tierischen Organismus werden nur bestimmte Teile als Nahrungs­mittel verwendet. Es wäre sparsamer, in einem Bioreaktor nur die erwünschten Zellen heran­zuziehen bzw. die erwünschten Stoffe in Mikroorganismen erzeugen zu lassen. Dazu laufen derzeit (2023) verschiedene Forschungsprojekte, die ersten Produkte sind bereits auf dem Markt (v. a. in Singapur, weil dort solche Produkte sehr schnell für den Verkauf zugelassen werden und gleichzeitig Menschen mit genügend Geld leben, um diese Produkte zu kaufen.)

[Quelle für c): Ralf Nestler: Fleisch vom Acker, Gemüse aus dem Tank. In Spektrum der Wissenschaft 1.23, Seite 44-51]

**Beispiel: Tierische Proteine aus GVO**

Die Forschungsfirma Formo (Berlin, Rheinland) hat Gene für **Kuhmilch-Proteine** in Mikro­organismen verpflanzt (Hefe-, Bakterien-, Pilzzellen), die sich im Bioreaktor vermehren. Die Proteine werden abgetrennt und zu ungereiften Käsesorten wie Ricotta, Mozzarella oder Feta verarbeitet, wobei Fett, Wasser und Salz zugegeben werden. Die Produktion von Käse aus dem Bioreaktor spart gegenüber der Herstellung aus echter Kuhmilch 90 % der Treibhausgase ein und hat 86 % weniger Bedarf an Landnutzung. Die Erprobung für den Mark in Singapur ist für 2023 geplant.

Die US-amerikanische Forschungsfirma The Every Company lässt **Hühnerei-Proteine** durch Mikroorganismen herstellen. Das Produkt kann z. B. in Backwaren verwendet werden.

**Beispiel: Grundstoffe aus Zellkulturen**

In Finnland werden Zellen kultiviert, die aus dem Wundschorf von künstlich verletzten Kaffee­bohnen gewonnen wurden. Der daraus hergestellte **Kaffee** kommt bereits sehr nahe an den Geschmack von Kaffee aus gerösteten Kaffeebohnen heran. Mit dieser Herstellungsmethode könnten viele Probleme des Kaffeeanbaus gelöst werden: Rodung von Wäldern für Kaffee-Plan­tagen, dadurch bewirkte Bodenerosion, hoher Einsatz von Wasser, Düngemitteln und Pestiziden, Ausbeutung der Arbeiter, weite Transportwege.

Vergleichbare Methoden kommen auch für andere Pflanzenprodukte in Frage wie **Kakao** oder **Avocadro**-Brei.

**Alternativen zur klassischen Fleischproduktion**: Fleischherstellung hat einen hohen Res­sour­cen­ver­brauch an Fläche (für Futtermittel) und Trinkwasser, Massentierhaltung beschleu­nigt die Entstehung von Antibiotika-Resistenzen. Fleisch aus dem Labor erzeugt 93 % weniger Treibhausgase, benötigt 95 % weniger Landfläche und verbraucht 78 % weniger Wasser als klassische Tierhaltung. Außerdem ist Produktion im Labor weitgehend unabhängig von Böden und Wetter. Alternativen zu Fleisch aus klassischer Produktion sind: a) Fleischersatzprodukte aus Pflanzen (z. B. Erbse, Soja, Hafer), b) In-Vitro-Fleisch, das im Reaktor aus Muskel­stammzellen gewonnen wird sowie c) Fermen­tations-Produkte, die von Bakterien, Pilzen oder Algen aus Bioabfall erzeugt werden (die 2017 gegründete finnische Firma Solar-Foods erzeugt mit Hilfe von genetisch nicht veränderten Mikroorganismen ein proteinreiches Pulver namens Solein, das seit 2023 in Singapur auf dem Markt ist).

Quelle: Gunther Willinger: Fleisch aus der Retorte. In: Spektrum der Wissenschaft 4.24, S. 44-49

zu b): In Singapur werden bereits (2023) Chicken Nuggets angeboten, die zu 1/4 aus pflanz­lichen Ersatz­stoffen und zu 3/4 aus **Hühner**-Muskelzellen bestehen, die im Bioreaktor aus Muskelstamm­zellen von Hühnern gezüchtet werden („*cultured meat*“). Das Produkt ist aller­dings (noch) recht teuer.

**d) Medikamenten-Herstellung**

Eine ganze Reihe von Arzneimittel-Wirkstoffen wird bereits durch gentechnisch veränderte Mikroorganismen in Bioreaktoren hergestellt.

**Beispiel: Humaninsulin**

Das Beispiel der Insulin-Produktion durch gentechnisch veränderte *Escherichia coli*-Bakterien wurde im Abschnitt 4.4.2 bereits ausführlich besprochen (vgl. Arbeitsblatt „Transfer des Human­insulin-Gens“).

Horst Schneeweiss, Inge Kronberg: Insulin-Synthese. In Unterricht Biologie 326|2007, S. 30 ff (Ami­no­säure- und Basensequenz, auch im Vergleich, Lage auf Chromosom 11; Arbeitsblätter mit Lösungen)

**Beispiel: Blutgerinnungsfaktor VIII**

Bei bluterkranken Patienten erfolgt die Blutstillung stark verlangsamt. Bei größeren Wunden können sie deshalb verbluten. Die Blutgerinnung wird von einer langen Reihe von sogenannten Gerinnungsfaktoren reguliert. Bei Bluterkranken fehlt in der Regel Faktor VIII (Hämo­philie A). Solche Patienten injizieren sich den Faktor VIII prophylaktisch (vorbeugend) bzw. nach Verletzungen.

Problem: Faktor VIII ist ein mit 2351 Aminosäuren sehr langes Protein (das Gen umfasst insge­samt 187.000 Basenpaare mit 26 Exons). Das von den Ribosomen herstellte Roh-Protein wird nachträglich mit großem Aufwand modifiziert (19 Aminosäuren werden nachträglich ent­fernt, an 31 Aminosäurereste werden Zuckermoleküle angeheftet und eine Protease schneidet das Glyco­protein an zwei Stellen auseinander). Prokaryoten oder einfache Eukaryoten kommen als transgene Organismen für die Produktion deshalb nicht in Frage.

Lösung: Faktor VIII wird von Säugetier-Zellen hergestellt, hier: geklonte sogenannte BHK-Zellen (ursprünglich aus der Niere eines einen Tag alten Hamster­babys; *baby hamster kidney*), die sich auf Oberflächen in einem Bioreaktor vermehren. Das Produkt ist zwar nicht ganz iden­tisch mit dem menschlichen Faktor VIII, aber dennoch wirksam.

**Beispiel: „Gene Pharming“**

*pharming* ist ein Kunstwort aus *pharmaceutical engineering* und klingt gleichzeitig nach *farming*, also Landwirtschaft (auch: *molecular pharming*)

Man versteht darunter die Herstellung von Arzneistoffen durch gentechnisch ver­än­derte Orga­nismen (GVO), also nicht durch Zellkulturen. Dabei kommen sowohl Tiere als auch Pflanzen in Betracht.

Beispiele:

* **Antithrombin III**, ein Blutgerinnungs-Hemmer, der Patienten mit Antithrombin-Mangel vor lebensgefährlichen Blutgerinnseln schützt (die zu Schlaganfall bzw. Herz­infarkt führen können); wird in den Milchdrüsen gentechnisch veränderter Ziegen gebil­det und aus deren Milch isoliert. Seit 2008 u. a. in Deutschland auf dem Markt (als erstes Gene-Pharming-Produkt).
* Das **Hereditäre Angioödem** ist eine seltene Erbkrankheit, bei der lebensgefährliche Schwellungen der Haut, der Schleimhäute und der inneren Organe auftreten. Die Ur­sache ist eine örtlich zu starke Durchlässigkeit der Blutgefäße, beruhend auf einer zu geringen Konzentration des Blutplasma-Proteins **C1-Esterase-Inhibitor**. Dieses Prote­in wird in den Milchdrüsen von gentechnisch veränderten Kaninchen gebildet und aus deren Milch isoliert. Seit 2010 auf dem EU-Markt unter dem Namen *Ruconest*®.
* Das Enzym **lysosomale saure Lipase** baut in Lysosomen (besondere Zellorganellen für den zellinternen Abbau) Fette ab. Eine seltene Erbkrankheit führt zu einem Mangel an diesem Enzym, der zu mehrfachen Organschäden und zum frühen Tod führt. Bis vor wenigen Jahren konnten Betroffene nicht behandelt werden. Seit 2015 wird eine ent­spre­chende Lipase (Sebelipase alpha) aus dem Eiklar von Eiern transgener Hühner ge­won­nen und zur Enzymersatz-Therapie eingesetzt.

Quelle: https://www.transgen.de/tiere/673.gentechnisch-veraenderte-tiere-medizin.html,aufge­ru­­­ fen am 21.1.2020

**e) mRNA-Wirkstoffe**

Der COVID-19-Impfstoff von BionTech war 2020 der erste mRNA-Wirkstoff, der in großer Menge angewendet wurde. In einer Lipidkugel sind mRNA-Moleküle eingebettet, die ohne die Hilfe weiterer Zusatzstoffe (Adjuvantien) in Zellen eindringen. Dort werden sie translatiert, wobei eine stabilisierte Version des Spikeproteins des Corona-Virus entsteht, die präsentiert wird und damit die Bildung spezifischer Antikörper veranlasst (spezifische Abwehr).

Vorteile von mRNA-Wirkstoffen: Der Umweg über die Transkription (wie bei DNA-Wirkstof­fen) entfällt. Es besteht keine Gefahr, dass die injizierte Erbinformation in das Genom der Ziel­zellen eingebaut wird. Ein mRNA-Produkt kann schnell neu entwickelt werden und ist damit kostengünstig in der Produktion.

Nachteile von mRNA-Wirkstoffen: mRNA ist weniger stabil als DNA und muss als Wirkstoff deshalb in besonderer Weise stabilisiert und verpackt werden. Fremde mRNA löst in der Regel die unspezifische Abwehr (Entzündungs-Reaktion) sowie die spezifische Abwehr (Bildung von Antikörpern) aus.

Die mRNA des BionTech-Wirkstoffs besitzt einen langen Poly-A-Schwanz, um die unspezi­fi­sche Abwehrreaktion zu verringern und die Translation zu intensivieren, sowie modifizierte Kernbasen (Uridin ist an bestimmten Stellen ersetzt durch N1-Methyl-Pseudouridin). (Auch Zellkern hergestellte mRNA besitzt modifizierte Basen, die sie für das Immunsystem als kör­per­eigen auszeichnen.)

Weitere Anwendungsgebiete für mRNA-Wirkstoffe:

* gezielte Bekämpfung von Tumoren
* Lieferung von mRNA zur Erzeugung fehlender körpereigener Proteine

2023 erhielten die Biochemikerin Katalin Karikó und der Immunologe Drew Weissmann den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin für „Erkenntnisse über Nukleosid-Basenmodifika­tionen, die die Entwicklung wirksamer mRNA-Impfstoffe gegen Covid-19 ermöglichten“.

Quelle: Annette Hille-Rehfeld: mRNA als revolutionäre Wirkstoffklasse. In Biologie in unserer Zeit 4|2023, S. 319

Problem mit der Lipidhülle (wenn das Thema von Kursteilnehmern angeschnitten wird): In extrem seltenen Fällen löste die Verabreichung des mRNA-Impfstoffs die schwere und gefähr­liche Immunreaktion namens CARPA aus. Das lag aber nicht an der mRNA selbst, sondern an einem Bestandteil in der Lipidhülle, dem Polyethylenglykol (PEG), wie man jetzt (2024) weiß. In der Regel ist PEG unschädlich. Aufgrund seiner polaren Anteile kann es Wasserteilchen an sich binden und verhindert dadurch, dass die Lipidkügelchen in wässrigem Mileu zusammen­klumpen. Diese Partikel sind etwa so groß wie Viren und werden bei CARPA-Patientien mit diesen verwechselt, so dass eine massive Immunreaktion ausgelöst wird.

Quelle: Karin E. Lason: Riskante Hülle. In Spektrum der Wissenschaft 12|2024, Seite 44-48

**4.5.2 Gentherapie**

Gentherapie bezieht sich auf gentechnische Eingriffe am Menschen.

*Die Schüler sollen einen knappen Überblick über die Gentherapie bekommen und dann eine Bewertung anhand verschiedener Kriterien vornehmen. Im Kurs mit grundlegendem Anfor­de­rungsniveau genügen die wesentlichen Gesichtspunkte, ohne dabei auf die gentechnischen Verfahren einzugehen, die vom LehrplanPLUS nur im Kurs mit erhöhtem Anforderungsniveau verlangt werden.*

Ziele:

* vorteilhafte Veränderung von defektem genetischen Material (z. B. bei Mukoviszi­dose, Bluterkrankheit, Diabetes) durch Punktmutation
* Einschleusen kompletter intakter Gene in das Erbgut
* Blockierung von Genen mit nachteiligen Genprodukten (z. B. mit RNA-Interferenz)

Unterschiedliche Ansätze:

**a) Somatische Therapie:**

Der gentechnische Eingriff erfolgt nur im Zielorgan, also an Körperzellen (außerhalb der Keim­bahn). Die genetische Veränderung bleibt auf den Patienten beschränkt, kann also nicht an die Nachkommen weiter gegeben werden.

**b) Keimbahn-Therapie:**

Der gentechnische Eingriff erfolgt in Zellen der Keimbahn (Keimzellen, frühe embryonale Zel­len). Die genetische Veränderung wird damit auch an alle Nachkommen weiter gegeben. Nach § 5 des Embryonenschutzgesetzes ist Keimbahn-Therapie in Deutschland verboten.

Methoden:

**a) In-vitro-Gentransfer:**

Dem Patienten werden Zellen entnommen (z. B. weiße Blutzellen, Leberzellen, Stammzellen des Knochenmarks usw.) und *in vitro* (im Laborgefäß) als Zellkultur vermehrt. Das gewünschte Gen wird in diese Zellen eingebracht. Die gentechnisch veränderten Zellen werden anschlie­ßend dem Spender injiziert. Dafür eignen sich nur Zellen, die weiterhin teilungsfähig sind (Stamm­zellen) bzw. eine sehr lange Lebensdauer haben.

**b) In-vivo-Gentransfer:**

Das gewünschte Gen wird direkt in die Zellen von betroffenen Organen eingebracht (z. B. bei Diabetes in Zellen der Bauchspeicheldrüse).

Probleme:

* Die klinischen Studien zur Gentherapie zeigten bisher nur geringe Erfolge. Das liegt vor allem daran, dass die molekulargenetischen Zusammenhänge noch zu wenig verstanden werden.
* Die Übertragung des gewünschten Gens in die Zielzellen ist nur in seltenen Fällen erfolgreich (im niedrigen Prozentbereich). Oft gehen erfolgreich übertragene Gene bereits nach Wochen oder Monaten wieder verloren.
* Manche Schritte bei der Genübertragung durch klassische Gentechnik (mit Vektoren wie z. B. Viren) sind nicht kontrollierbar (z. B. der Ort im Chromosom, wo das übertra­ge­ne Gen eingebaut wird). Viren, die als Vektoren verwendet werden, können über­schie­ßende Reaktionen des Immunsystems hervorrufen. Die Hoffnung liegt deshalb auf gezielten Techniken wie Genom-Editierung.
* Durch den Eingriff kann die Proteinbiosynthese bei anderen Genen gestört oder blo­ckiert werden. (Werden Anti-Onkogene blockiert, kann das zu Krebs führen.)
* Gene sind meist für mehrere Wirkungen zuständig. Es kann deshalb kaum abgeschätzt werden, welche Auswirkungen ein Genaustausch haben wird.
* Ein unerwünschter Effekt der Gentherapie würde bei der Keimbahn-Therapie sämtliche Nachkommen betreffen.

**4.5.3 Bewertung**

*Der LehrplanPLUS verlangt an dieser Stelle explizit: „ethische Aspekte (z. B. naturalisti­scher Fehlschluss)“. Diesem Anspruch sollte man sich als Biologie-Lehrkraft nicht entziehen, denn wer sonst würde die entsprechende Sachkompetenz zur Gentechnik mitbringen? Mit dieser Bewer­tung können auch wesentliche Kompetenz­erwartun­gen aus dem Lernbereich 1 abge­deckt werden (vgl. Kasten mit der Lehrplanformulierung). Anleitungen zur Strukturierung solcher Bewertungs-Diskussionen sind z. B. im Buchner-Buch auf den Seiten 26 und 27 ausführlich und gut verständlich dar­ge­stellt.*

***Polarisierung und Dogmatismus****: Das Thema Gentechnik wird teilweise ziemlich emotional, dogmatisch und polarisierend kommuniziert. Selbst gemäßigte Umweltverbände wie beispiels­weise Green­peace oder BUND stellen sich kompromisslos auf die Seite der Gentechnik-Geg­ner, ohne Für und Wider ernsthaft abzuwägen. Diese strikte Ablehnung gründet oft nicht auf biologisch-medizinischen Fakten, sondern auf dem Misstrauen gegenüber den globalen Agrar­konzernen, die mit ihren gentechnischen Pro­duk­ten Landwirte von sich abhängig machen. Letzteres ist ein sehr ernsthaftes Problem, sollte meiner Meinung nach aber nicht dazu führen, Gentechnik grundsätzlich abzulehnen. Im Unterricht sollte stets genau zwischen biolo­gisch-medizi­ni­schen Aspekten (wie direkte gesundheitliche Schäden oder erhöhtes Krebsrisiko durch gen­technisch erzeugte Lebensmittel; für beide Aspekte gibt es keinerlei empirische Hin­weise) und sozialen Aspekten (wie Machtmissbrauch durch globale Agrarkonzerne) unter­schieden werden. Es sollte auch immer hinterfragt werden, ob es für in den Medien (auch in sozialen Medien) genannte Argumente auch Belege gibt.*

**Video** Mai Thi Nguyen Kim: *Gott spielen dank CRISPR?* (5:13), Teil 2

<https://www.youtube.com/watch?v=EXERMOAIyUE>

Das Video behandelt relativ ausführlich den Einsatz von CRISPR/Cas zur Bekämpfung von Stechmücken, die Malaria-Erreger übertragen. (Ganz kurz auch Anwendung bei menschlichen Embryonen.) Im letzten Teil werden ethische Argumente eingebracht. Das kann gut als Einstieg in die Debatte dienen

Zur Erinnerung: **Beurteilung** bezieht sich auf die reine Sachebene (z. B.: „Beurteilen Sie die Aus­sage: Genetische Information wird ausschließlich im Zellkern gespeichert.“). **Bewertung** bezieht auch subjektive Elemente mit ein wie Werte, Normen oder persönliche Gewichtungen.

Der folgende Dreischritt (der praktische Syllogismus\*) hilft bei der wertebasierten Meinungs­findung:

* **Sachinformation** (deskriptive Aussage, wertfrei), z. B.: „Viele Menschen benötigen Humaninsulin, das von der Pharmaindustrie zur Verfügung gestellt wird.“
* **Werte und Normen** (Normen beruhen auf Werten, die stets gesellschaftliche Relevanz haben) führen zu einer wertbezogenen persönlichen Meinung, z. B.: „Die medizinische Versorgung mit genügend preisgünstigem Insulin überwiegt die möglichen Gefahren, die das gentechnische Verfahren für ihre Produktion bergen mag.“
* **Schlussfolgerung**, z. B.: „Die auf Gentechnik beruhende Herstellung von Human­insu­lin ist gerechtfertigt.“

*\*) Dieser Fachbegriff wird vom LehrplanPLUS nicht verlangt.*

Danach soll auch über die kurz- und langfristigen Folgen der Schlussfolgerung nachgedacht werden.

Werte, die beim Einsatz von Gentechnik häufig eine Rolle spielen, sind z. B.:

* Ernährungssicherheit (Produktion einer ausreichenden Menge an hochwertigen Nah­rungs­mitteln)
* Umweltschutz (keine Gefährdung wildlebender Arten)
* Wirtschaftlichkeit
* Gesundheit (GVO dürfen die Gesundheit der Konsumenten nicht gefährden)
* „Natürlichkeit“ versus GVO
* medizinischer Nutzen
* Recht auf Selbstbestimmung (z. B. Angaben auf der Verpackung, ob der Lebensmittel mit gentechnischen Mitteln hergestellt wurde und mit welchen)

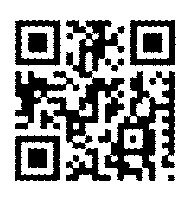
Der folgende Link führt zu einem Dokument des Multiplikatorenteams „Fachlichkeit und Führung“ vom Januar 2024, das am Beispiel CRISPR/Cas aufzeigt, wie eine solche Diskussion nach dem WAAGE-Modell strukturiert werden kann: [[docx](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/03/GentechLPCRISPR_Waage.docx)] [[pdf](https://www.bio-nickl.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/03/GentechLPCRISPR_Waage.pdf)]

*Die Kursteilnehmer bewerten ausführlich verschiedene Beispiele für den tatsächlichen oder möglichen Einsatz von Gentechnik und unterscheiden dabei genau zwischen reinen Fakten und normativ-wertebezogenen Aussagen. Sie nehmen schließlich eine persönliche Bewertung vor, indem sie Vorteile bzw. Chancen gegen Nachteile bzw. Risiken abwägen. Dabei muss es zu keinem Konsens kom­men, jeder kann seinen eigenen Standpunkt haben. Aber alle sollten ihren jeweiligen Stand­punkt anhand von sachlichen Argumenten bzw. durch persönliche Gewichtung von Werten begründen können.*

*Die Kursteilnehmer können dabei die Beispiele vorschlagen und sollen möglichst selbständig recherchieren.*

Angesichts des Klimawandels wie auch des globalen Bevölkerungswachstums brauchen wir neue Sorten von Nutzpflanzen, die z. B. mit Dürre, Überschwemmung, Hitze oder verschie­denen Krankheitserregern klar kommen. Dafür stehen drei Methoden zur Verfügung:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Traditionelle Züchtung** | **„klassische“ Gentechnik** | **Genome Editing (CRISPR/Cas-System)** |
| rein zufällige Mutationen (heute durch Einsatz bestimmter Chemikalien und Strahlung beschleunigt, aber nach wie vor zufällig; dabei entstehen ver­gleichsweise sehr viele Mutati­onen in völlig un­kontrollierter Weise);  sehr zeitaufwendig, weil die Pflanzen oft jahre- bis jahr­zehntelang wachsen müssen, bis die neue Sorte etabliert und zugelassen ist | eher ungezieltes Einbringen von Fremd-DNA an den Palin­dromstellen; Markierung ggf. noch mit Antibiotikaresis­tenz-Mar­kern; Schnitt der DNA an einer Palindrom­sequenz  => hohe Fehlerquote durch Einbau der Fremd-DNA an unerwünschten Stellen (off-Target-Effekte)  => hoher Zeit- und Geldauf­wand für die Zulassungs-Verfahren => sehr teuer  => nur für Großkonzerne => Abhängigkeiten der Bauern von der Konzernpolitik | Schnitt der DNA an frei wähl­barer Stelle, gesteuert durch die Nucleotidsequenz der Guide-Sequenz  => gezielte Veränderungen der Ziel-DNA, auch Einfügen von Fremdgenen; sehr hohe Ziel­genauig­keit (50-90 %); keine Marker­gene nötig;  geringe Kosten  => auch für kleine Unter­nehmen (Startups)  => Dezentralisierung möglich |

Artikel zur Pflanzenzüchtung mit Hilfe der Genom-Editierung sowie die rechtlichen Hintergründe (Stand: 2024) von Klaus-Dieter-Jany: Wie geht es weiter mit CRISPR-Cas in der EU? In Biologie in unserer Zeit, Sonderheft Dezember 2024, Seite 18-25. Zusatz- und Hintergrundinformationen für die Lehrkraft, in kurzen Auszügen auch für Kursteilnehmer geeignet (Begabtenförderung). Kann als pdf als Open Access über den nebenstehenden QR-Code herunter geladen werden.

Artikel zum gleichen Thema mit vertieften Hintergrund-Informationen für die Lehrkraft von Fabienne Gehr­ke, Niklar Capdeville, Laura Merker, Holger Puchta: CRISPR-Cas für eine nachhaltigere Zukunft der Landwirtschaft. In Biologie in unserer Zeit, Sonderheft Dezember 2024, Seite 18-25. (Gleicher QR-Code)

Sehr ausführliche Abhandlung ethischer Gesichtspunkte (zum Nachschlagen) im Artikel von Jann Buttlar: Gentechnik und Ethik. In Biologie in unserer Zeit, Sonderheft Dezember 2024, Seite 65-76. (Gleicher QR-Code)

**Der naturalistische Fehlschluss**

Darunter versteht man grob gesagt das Motto: „Alles was natürlich ist, ist gut und richtig.“ Aber das ist keine gute Richtlinie, sondern ein Fehlschluss.

Allein, weil etwas in der Natur so ist, wie es ist (deskriptive Aussage, Fakt), kann daraus keine Verhaltensvorschrift (normative Aussage, Norm) abgeleitet werden. Normen basieren nicht auf Fakten, sondern auf Werten.

Beispielsweise sind sämtliche Nutztiere und -pflanzen nicht natürlich, sondern aufgrund künst­licher Auslese durch den Menschen entstanden, viele davon in freier Natur nicht konkur­renz­fähig, manche nicht überlebensfähig (wie sollte ein praktisch haarloses Hochleistungs­schwein den Winter überstehen?). Wer ausschließlich natürliche Nahrung zu sich nehmen möchte, müsste auch auf Zuchtprodukte verzichten.

Gentechnische Veränderung des Genoms entspricht den natür­­lichen Mechanismen von Muta­tion und Rekombination. Der Unterschied besteht vor allem in der Geschwindigkeit der Ver­änderung und – bei Techniken wie CRISPR/Cas – im gezielten Vorgehen. Auch ist die klassi­sche Züchtung nicht naturnäher als die Gentechnik, denn erstere setzt seit längerer Zeit starke Strahlenbelastung sowie bestimmte Chemikalien als Mutagene ein, während dies bei der Gentechnik nicht der Fall ist.

*Kapitel 2.27 (Seite 138-139) im Buchner-Buch widmet sich diesem Thema ausführlich.*

**Rechtliche und politische Vorgaben zur Gentechnik**

*Der LehrplanPLUS verlangt die rechtlichen Vorgaben nicht ausdrücklich, aber sie können bei einer Bewer­tung der gentechnischen Methoden eine Rolle spielen.*

Die Methoden der klassischen Züchtung unterliegen keiner besonderen gesetzlichen Beschrän­kung, auch wenn dabei Strahlung oder Mutagene eingesetzt werden. Dagegen werden die Methoden der Gentechnik in Deutschland sehr streng reguliert. Derzeit (November 2023) wird die Genom-Editierung rechtlich wie die klassische Gentechnik behandelt, obwohl sie erheblich zielgenauer ist und ohne Marker auskommt. Nach einem Urteil des Europäischen Gerichtshofs (EuGH) vom 25.7.2018 gelten mit dem CRISPR/Cas-System bearbeitete Pflanzen auch dann als gentechnisch veränderte Organismen (GVO) im Sinne der GVO-Richtlinie, wenn ihnen keine Fremd-DNA hinzu gefügt wurde. Aktuell (2024) wird aber in der EU diskutiert, eine rechtliche Unterscheidung zwischen klassischer Gentechnik und Genom-Editierung vorzu­nehmen.

Die gesetzliche Regelung ist in Europa deshalb sehr streng, weil auch beim CRISPR/Cas-System die Fehlerquote (Off-Target) noch zu hoch erscheint, weil eventuell durch solche Ein­griffe Krebs entstehen könnte (wozu es aber keine wissenschaftlichen Daten gibt) und weil Eingriffe in die menschliche Keimbahn verboten sind. Man bedenkt dabei, dass das CRISPR/­Cas-System verhältnismäßig einfach zu handhaben ist und auch von „Bio-Hackern“ in „Gara­gen-Firmen“ genutzt werden kann.

Solange die Bestimmungen und Genehmigungsverfahren z. B. in den USA wesentlich weniger streng sind, besteht die Gefahr, dass die Forschung an GVO aus Europa ins Ausland abwandert.

Expertenkommissionen, Akademien, Fachverbände und wissenschaftliche Gesellschaften ver­lan­gen aber mit Nachdruck, dass die mittlerweile drei Jahrzehnte alten Bestimmungen der Gen­technik-Gesetze reformiert werden müssen, weil sich Genom-Editierung deutlich von klassi­scher Gentechnik unterscheidet. Die zentralen Forderungen sind:

* „Ist in einer genom-editierten Pflanze keine Fremd-DNA von außen eingeführt worden und hätte sie so auch unter natürlichen Bedingungen durch zufällige Mutation oder herkömm­liche Kreuzungszüchtung entstehen können, soll sie nicht mehr den für GVO geltenden Regeln unterliegen, sondern eher wie eine herkömmliche gezüchtete Pflanze bewertet werden.
* Wer die vereinfachten oder gar ganz abgeschafften Regeln für eine genom-editierte Pflan­zen in Anspruch nehmen will, sollte gegenüber einer Behörde darlegen, ob die Voraus­setzungen dafür zutreffen.
* Werden jedoch neue Gene oder größere DNA-Abschnitte mit Hilfe der neuen Techniken an einer bestimmten Stelle im Genom eingefügt, sollen solche Pflanzen als GVO angesehen und entsprechend reguliert werden.
* Darüber hinaus drängen fast alle Wissenschaftsorganisationen darauf, dass die Sicherheits­bewertung neuer Pflanzen künftig nicht mehr von der dabei genutzten Technologie abhän­gen sollte, sondern von den Eigenschaften des erzeugten Produkts.“

**[**<https://www.transgen.de/aktuell/2880.ngt-regulierung-eu-kommission-crispr-gentechnik.html>**]**

Seit Juli 2023 liegt ein entsprechender Vorschlag der EU-Kommission vor, der in diese Rich­tung zielt. Nun gilt es abzuwarten, was am Ende dabei herauskommt.