

47. GENE DRIVE MET LEGO®

Dit uitbeeldpracticum gaat over het gebruik van CRISPR/Cas voor *gene drive*, een biotechnologische toepassing waarbij gedurende een aantal generaties het genoom van een hele populatie (diploïde) organismen wordt gemodificeerd. Dit practicum past natuurlijk prima in een korte lessenserie over CRISPR/Cas, maar het is niet perse noodzakelijk dat leerlingen begrijpen hoe gene editing met Cas9 op moleculair niveau precies in zijn werkt gaat (zie hiervoor een eerder beschreven practicum). Net als bij de twee voorgaande practica over populatiegenetica worden Lego®-steentjes gebruikt om verschillende genen te verbeelden, zijn de leerlingen zelf (letterlijk en figuurlijk) dragers van deze genen, en wordt er onderling voortgeplant. Dit uitbeeldpracticum is ontwikkeld door Caspar Geraedts (VU Lerarenacademie, Amsterdam).

duur	30 minuten
doelgroep	bovenbouw havo/vwo
doelen	Leerlingen ervaren hoe met behulp van Cas9 binnen relatief korte tijd het genoom van een hele populatie kan veranderen, doordat de Mendeliaanse genetica als het ware wordt omzeild.
nodig	<p>Voor één klas (van 30 leerlingen) heb je de volgende aantallen en kleuren Lego®-blokjes nodig (2x2 of anders)¹:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 120 wit • 60 rood • 60 blauw • 60 groen <p>Voor het tweede scenario (dochterloze muizen) kun je roze en lichtblauwe (of andere kleuren) blokjes of plaatjes gebruiken om respectievelijk het X- en Y-chromosoom aan te duiden. Je hebt dan 45 roze en 15 lichtblauwe blokjes nodig (voor 15 mannetjes en 15 vrouwtjes in populatie).</p>

¹ Losse steentjes bestellen kan bijvoorbeeld via www.bouwsteenwinkel.nl.

voorbereiding

1. Verzamel de juiste aantallen Lego®-blokjes.
2. Klik de witte blokjes alvast per tweetal op elkaar (elk tweetal stelt een stukje van een 'normaal' chromosoom voor). Klik ook de blauwe, groene en rode blokjes op elkaar (deze stellen het Cas9-gen, het gen dat codeert voor gRNA, en het doelgen voor).
3. Het is niet perse noodzakelijk dat leerlingen begrijpen hoe gene editing met Cas9 op moleculair niveau precies in zijn werkt gaat, maar het is wel van belang dat leerlingen begrijpen dat met Cas9 heel precies in DNA geknipt kan worden (met behulp van een stukje RNA), waarna op de knipplek een andere DNA-sequentie wordt ingebouwd.
4. Zet de PowerPoint klaar (zie bijlage).



uitvoering

1. Leg uit dat CRISPR/Cas (ook) ingezet kan worden om het genoom van een hele populatie (diploïde) organismen te veranderen. Dat gaat in een aantal stappen (zie ook de PowerPoint):
 - a. Een nieuw/aangepast gen wordt ingebracht in een klein aantal organismen, *gekoppeld* aan de genen die coderen voor Cas9 en het bijbehorende gRNA.
 - b. De transgene individuen worden uitgezet in het natuurlijke verspreidingsgebied.
 - c. In zygoten die ontstaan uit kruisingen tussen een transgeen en een wild type individu komt Cas9 tot expressie, waardoor het nieuwe gen én de genen voor Cas9 en gRNA ook in het homologe chromosoom worden ingebouwd.
 - d. Binnen een aantal generaties dragen alle individuen het nieuwe gen, en de genen voor Cas9 en gRNA.
2. Vertel dat we met de hele groep gaan uitbeelden hoe we met behulp van CRISPR/Cas het genoom van een hele populatie kunnen veranderen.

oefenen (zie het practicum *Hardy-Weinberg met Lego®*)

3. Per persoon krijg je twee Lego®-blokjes: die stellen twee homologe stukjes DNA voor, bijvoorbeeld een genenpaar. Voortplanting beeld je uit door zonder te kijken met een partner één blokje uit te wisselen. Jullie veranderen dan als het ware in je eigen nakomelingen (generatiewisseling). Dat voortplanten doe je een aantal keer achter elkaar (met wisselende partners, om inteelt te voorkomen).

scenario 1. *antistoffen tegen malaria in muggen*

4. We zijn een populatie muggen. Per mug krijg je twee keer twee witte, aan elkaar gekoppelde Lego®-blokjes: elk koppel stelt een stukje DNA voor. Drie muggen in de populatie zijn transgeen: tussen hun witte blokjes zitten een blauw, een groen en een rood blokje (respectievelijk het gen voor Cas9, het gRNA én een gen dat codeert voor een antistof tegen *Plasmodium falciparum*, de veroorzaker van malaria). Als je na het voortplanten één normaal en één transgeen stukje DNA hebt, dan treedt het Cas9-HDR-mechanisme in werking en bouw je ook in het normale DNA het blauwe, groene en rode blokje in. We planten een aantal generaties lang voort.

scenario 2. *dochterloze muizen in Nieuw Zeeland*

5. We zijn een populatie muizen in Nieuw Zeeland. We zijn daar exoot en zorgen voor veel schade. Per muis krijg je weer twee keer twee witte, aan elkaar gekoppelde Lego-blokjes. Het geslacht wordt aangegeven door de X-en en Y-en op de Lego®-blokjes. Drie (mannelijke) muizen zijn transgeen: zij dragen in hun DNA de genen voor Cas9, het gRNA én een gen dat ervoor zorgt dat alle vrouwelijke embryo's sterven. Let op: je kunt in deze ronde alleen voortplanten met iemand van het andere geslacht. Als je je na het

voortplanten één normaal en één transgeen stukje DNA hebt, én je bent een dochter (je hebt twee X-chromosomen), dan stap je uit de simulatie.

(na)denkwerk

1. Bespreek met de leerlingen hoe snel een bepaald gen zich door *gene drive* over de populatie kan verspreiden. Benadruk dat de snelheid natuurlijk afhankelijk is van de duur van een generatie. Ook een (gedeeltelijke) geografische isolatie, inteelt of een verminderde fitness kan de verspreiding van Cas9 (en het gen dat je wilt inbrengen) belemmeren.
2. Het ligt voor de hand om ook aandacht te besteden aan de vele ethische aspecten die bij gene drive een rol spelen.

bijlagen

- PowerPoint

