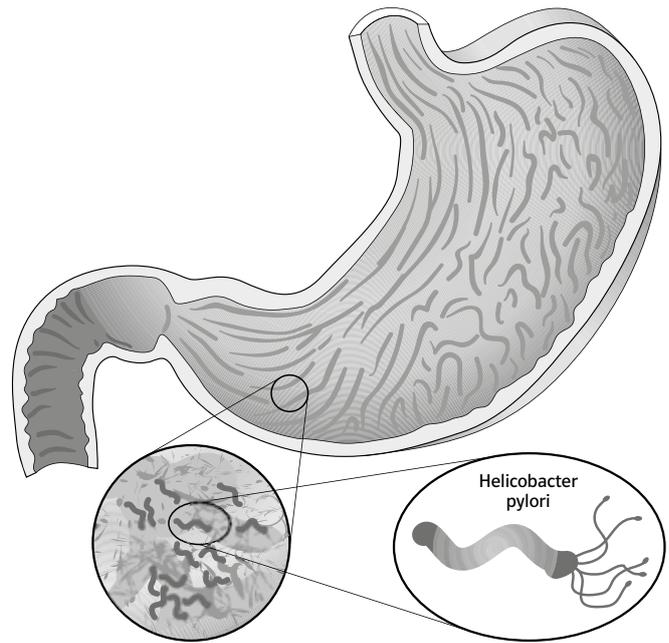
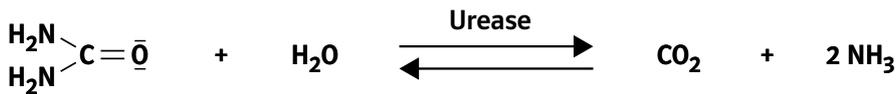


# Helicobacter pylori

Der Magen produziert ein Sekret, das Salzsäure (HCl (aq)) mit dem pH-Wert von 1 enthält. Bis Ende des 20. Jahrhunderts dachte man, dass bei diesem pH-Wert Mikroorganismen nicht lange überleben können. Erkrankungen des Magens wurden daher in der Regel auf psychosomatische Ursachen zurückgeführt. Tatsächlich besitzt das Bakterium *Helicobacter pylori* entsprechende Anpassungen, die es im Laufe der Evolution entwickelt hat, um auch unter diesen widrigsten Bedingungen zurechtzukommen. Das eigentlich säureempfindliche Bakterium schützt sich, indem es das Enzym Urease in größeren Mengen produziert. Seit dem Bekanntwerden seiner Rolle als Verursacher von Magengeschwüren beim Menschen, werden Patienten auf eine derartige Infektion hin untersucht. So wird z. B. bei der Magenspiegelung eine Gewebeprobe entnommen und diese auf eine Bakterienbesiedlung getestet.

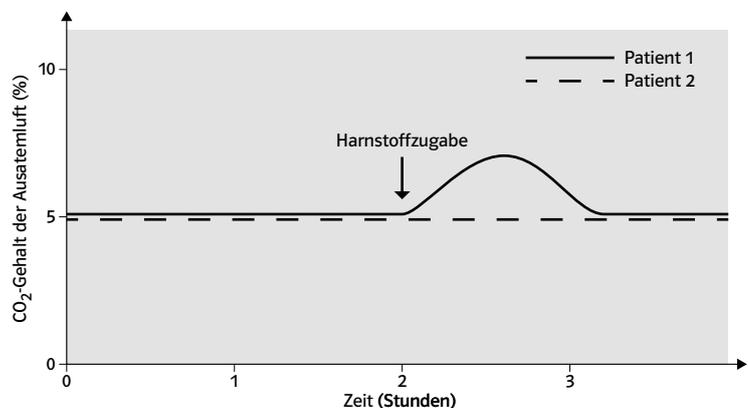


1 Magen – Lebensraum von *Helicobacter pylori*



2 Reaktionsgleichung von Urease

- 1 Leiten Sie von der Wirkungsweise der Urease (Abb. 2) ab, wie die Überlebensstrategie von *Helicobacter pylori* biochemisch zu erklären ist.
- 2 Entwickeln Sie eine Diagnosemöglichkeit, bei der das Magengewebe auf das Vorhandensein von *Helicobacter pylori* und damit seine Aktivität getestet werden kann. Ihnen steht dabei neben der Patientenprobe folgendes Material zur Verfügung: Bromthymolblau als Indikator, Harnstoff und eine Petrischale mit Bakteriennährboden.
- 3 Für die meisten Patienten sind Magenspiegelungen sehr unangenehm. Alternativ kann ein Atemtest vorgenommen werden. Das Ergebnis eines solchen Tests an zwei Patienten finden Sie in Abb. 3. Ordnen Sie die Kurvenverläufe einer gesunden bzw. erkrankten Person zu und erläutern Sie, worauf diese Methode beruht.

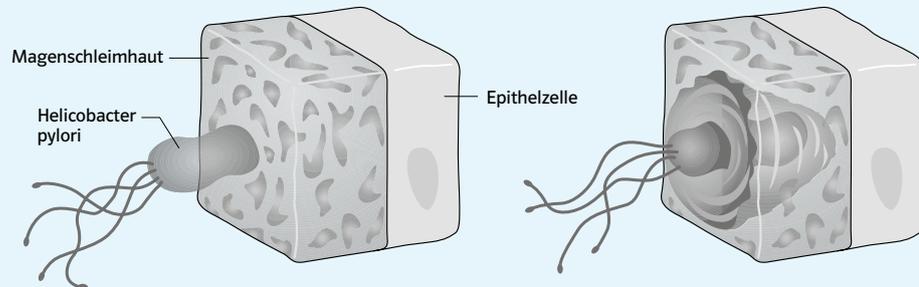


3 Ergebnisse des Atemtests

## ARBEITSBLATT

**Helicobacter pylori****Lösungen**

- 1 Das entstehende Ammoniak reagiert mit Wasser zunächst zu Ammonium- und Hydroxid-Ionen. Diese können dann in einer Neutralisationsreaktion die Salzsäure in der näheren Umgebung des Bakteriums unschädlich machen ( $\text{NH}_4^+ + \text{OH}^- + \text{H}_3\text{O}^+ + \text{Cl}^- \rightarrow 2 \text{H}_2\text{O} + \text{NH}_4\text{Cl}$ ). Wie ein Schutzmantel schützt das durch Urease produzierte Ammoniak das Bakterium vor den Schädigungen durch die Salzsäure.



1 *Helicobacter pylori* durchdringt die Magenwand

- 2 Der Nachweis für das Vorkommen von *Helicobacter* basiert auf einem geeigneten Indikator bzw. einem Indikatorpapier. Durch die Ureasen des Bakteriums wird Ammoniak abgegeben, der durch seine Reaktion mit Wasser das umgebende Milieu basisch (Hydroxid-Ionen!) macht.
- 3 Bei einem gesunden Menschen ändert sich der Anteil an Kohlenstoffdioxid in der Ausatemluft nicht (Person 1). Bei einem Erkrankten hingegen steigt der Kohlenstoffdioxidgehalt aufgrund der Ureasenaktivität vorübergehend an (Person 2). Neben Ammoniak bildet Urease auch Kohlenstoffdioxid. Zunächst wird vom Patienten der Kohlenstoffdioxidgehalt der Ausatemluft bestimmt. Anschließend wird Harnstoff verabreicht und nach einer Weile erneut gemessen. In der Praxis wird der Kohlenstoff des vom Patienten eingenommenen Harnstoffs markiert. Als Isotop eignet sich Isotop  $^{13}\text{C}$  statt des natürlich häufiger vorkommenden  $^{12}\text{C}$  oder des radioaktiven  $^{14}\text{C}$ . Ist der Ausatemtest positiv, befindet sich ein erhöhter Wert an Kohlenstoffdioxid mit  $^{13}\text{C}$  am Kohlenstoffatom und kann als ein eindeutiger Nachweis für das Vorhandensein von *Helicobacter pylori* dienen.

**Zusatzinformation**

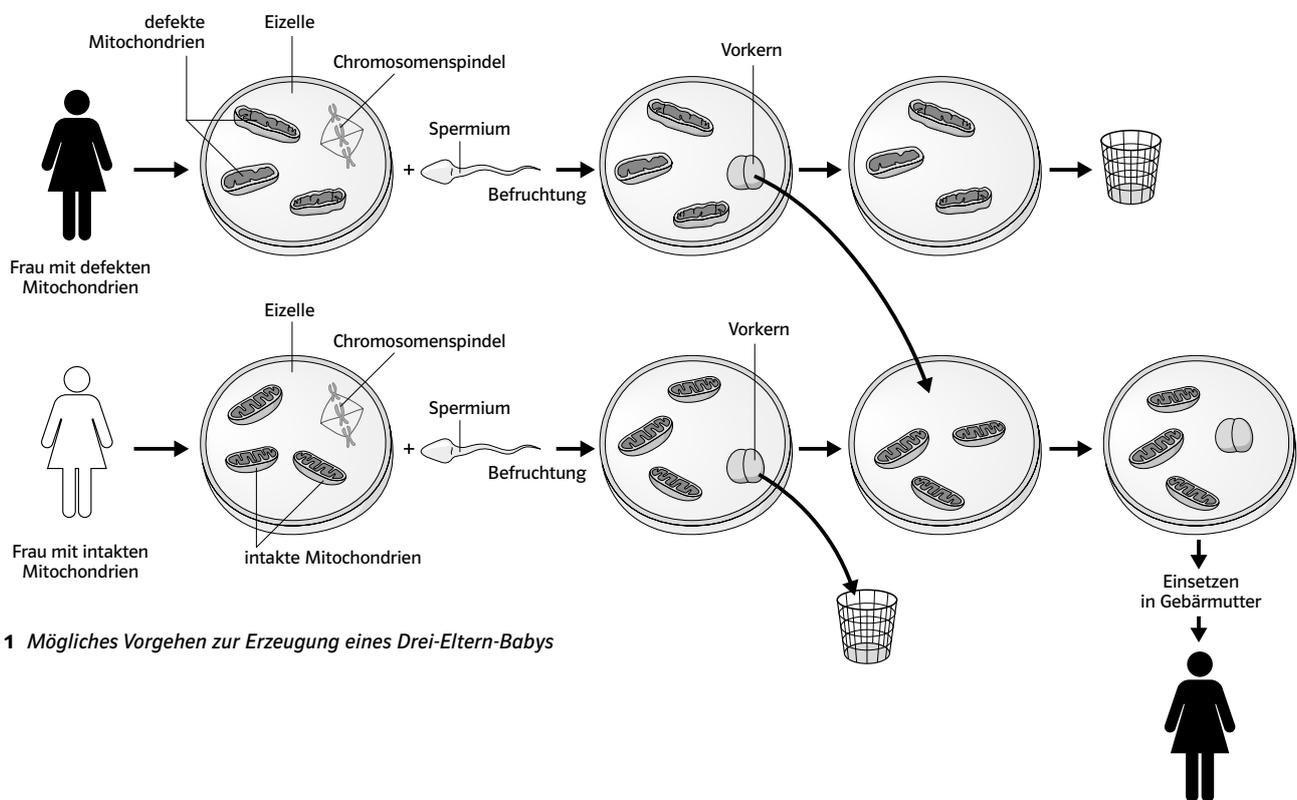
In der Medizin wird die Untersuchung auf *Helicobacter pylori* durch den sogenannten HU-Test (Helicobacter-Urease-Test) gemacht. Neben einem Nährboden für Bakterien enthält das Gerät Harnstoff und einen Indikator, der sich bei basischen Werten rot färbt. Ein Ergebnis lässt sich bereits innerhalb von 24 Stunden ablesen.

# Wie kann ein Baby drei Eltern haben?

2016 ging die Nachricht vom „Drei-Eltern-Baby“ um die Welt. In Mexiko haben Ärzte aus New York bei einer jordanischen Frau eine neue Methode der in-vitro-Fertilisation angewendet. Die jordanische Frau litt unter einem Defekt ihrer mitochondrialen DNA, die sich in der Ausprägung des Leigh-Syndroms bei ihren Nachkommen äußern können. Das Leigh-Syndrom kann schwerwiegende neurologische Schäden hervorrufen, u. a. Epilepsie, Muskelschwächen und Atmungsstörungen. Obwohl ihr Mann gesund war, wurde der Defekt immer auf die Nachkommen übertragen, wodurch die Frau bis zu diesem Zeitpunkt bereits zwei Fehlgeburten hatte.

In Abb. 1 ist eine Methode skizziert, mit der man bisher das Leigh-Syndrom bei der in-vitro-Fertilisation umgehen konnte. Mit einem speziellen neueren Verfahren ist es den Wissenschaftlern gelungen, ein gesundes Baby auf die Welt zu bringen.

Dazu wurde die Chromosomenspindel aus einer unbefruchteten Eizelle mit dem mitochondrialen Defekt entnommen und in eine unbefruchtete Eizelle mit intakten Mitochondrien überführt, aus der zuvor die Chromosomenspindel entfernt wurde. Dann erst wurde die neu zusammengesetzte Eizelle befruchtet.



1 Mögliches Vorgehen zur Erzeugung eines Drei-Eltern-Babys

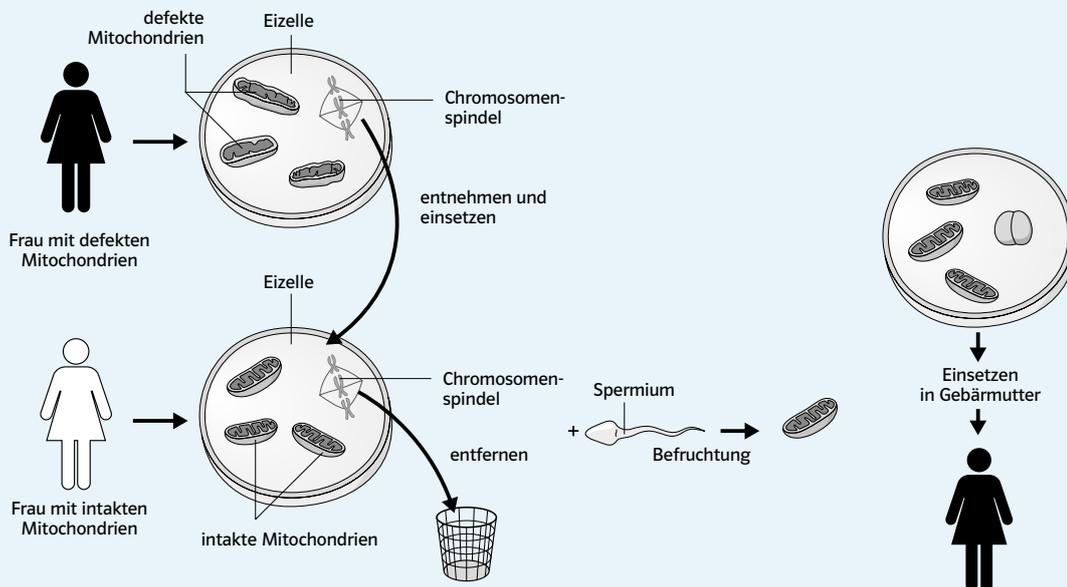
- 1 Erläutern Sie die Tatsache, dass bei einer normalen in-vitro-Fertilisation der mitochondriale Gendefekt immer auf die Nachkommen übertragen wird. Nutzen Sie dazu Ihr Wissen über die Keimesentwicklung von der Zygote bis zur Blastocyste.
- 2 Vergleichen Sie das Vorgehen aus Abb. 1 mit dem Vorgehen einer bisher üblichen in-vitro-Fertilisation und stellen Sie die Unterschiede heraus. Stellen Sie eine Vermutung darüber auf, warum die jordanische Frau das Vorgehen aus Abb. 1 aus Glaubensgründen abgelehnt hat.
- 3 Skizzieren Sie mithilfe des Informationstextes das neue Vorgehen und erläutern Sie, warum die ethischen Bedenken der jordanischen Frau mit diesem Vorgehen ausgeräumt werden konnten.
- 4 Erklären Sie den Begriff „Drei-Eltern-Baby“.

## ARBEITSBLATT

## Wie kann ein Baby drei Eltern haben?

## Lösungen

- 1 Eizellen enthalten Mitochondrien die aufgrund der Vorgänge während der Meiose aus den Vorläuferzellen der Eizellen stammen. Da die Frau einen Defekt ihrer mitochondrialen DNA aufwies, waren auch ihre Eizellen von diesem Defekt betroffen. Auch die Spermien des Mannes enthalten Mitochondrien, allerdings werden diese kurz nach der Befruchtung des Eis entfernt. Somit enthält die Zygote nur defekte Mitochondrien der Frau, wodurch eine Vererbung des Gendefektes nicht verhindert werden kann.
- 2 Bei der bisher üblichen in-vitro-Fertilisation wird eine Eizelle aus den Eierstöcken entnommen und in vitro befruchtet. Anschließend erfolgt die Übertragung der befruchteten Eizelle in den Uterus der Frau. Bei dieser Methode werden keine Veränderungen am ursprünglichen Erbgut der Eizelle vorgenommen. Bei der neuen Methode wird ebenfalls eine Eizelle aus den Eierstöcken entnommen und in-vitro befruchtet. Allerdings wird der entstandene Vorkern aus der befruchteten Eizelle entnommen und in eine fremde Eizelle übertragen, aus welcher der nach Befruchtung entstandene Vorkern entfernt wurde. Bei dieser Methode kommt es also zum (fast) vollständigen Austausch des Erbguts in der Empfängereizelle. Die jordanische Frau hatte vermutlich den ethischen Konflikt, dass durch Entfernen des Vorkerns aus der Empfängereizelle möglicherweise bestehendes menschliches Leben getötet wird.



- 3 Es besteht die Möglichkeit, den Spindelapparat nebst Chromosomen aus der „kranken“ Eizelle zu entfernen. Diesen Spindelapparat kann man zeitgleich auch aus einer gesunden Empfängereizelle entfernen. Man kann nun den Spindelapparat aus der kranken Eizelle in die gesunde Eizelle übertragen. Diese lässt sich dann in-vitro befruchten und kann sich ohne weitere Manipulation zu einem gesunden Menschen entwickeln. Es entsteht bei diesem Verfahren also zu keinem Zeitpunkt eine Zygote, die durch Entfernung ihres Erbguts manipuliert oder getötet wird.
- 4 Die in-vitro erzeugte Zygote enthält das Erbgut des Vaters, der mit seinen Spermien die Eizelle befruchtet hat. Sie enthält außerdem das Erbgut der Mutter, da ihr Erbgut in die Spendereizelle übertragen wurde. Die Eizelle enthält außerdem die mitochondriale DNA der Eizellspenderin. Somit liegt in der befruchteten Eizelle Erbgut von drei Individuen vor, wodurch man von einem „Drei-Eltern-Baby“ sprechen kann.

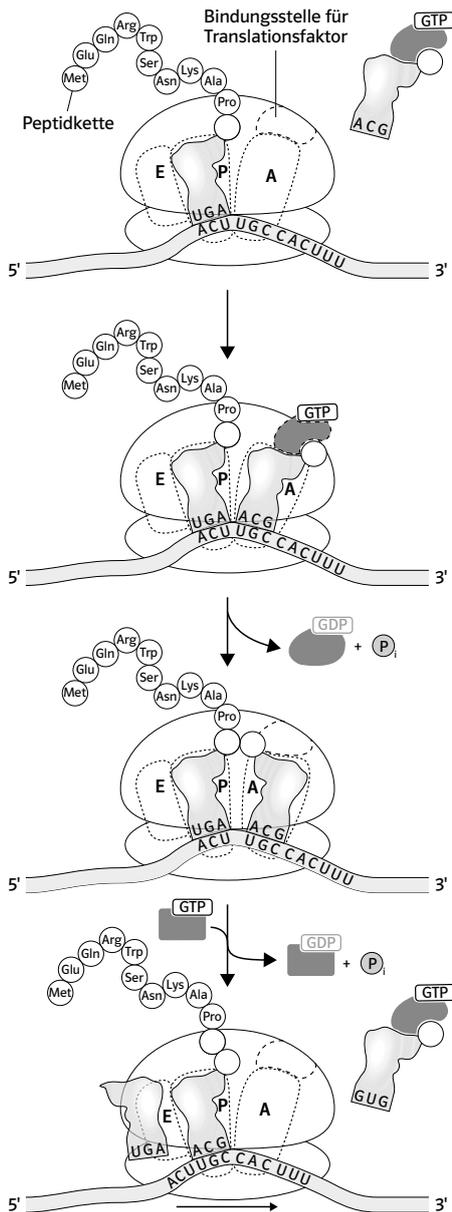
## Zusatzinformation

Zur Thematik „Assistierte Reproduktion“ kann die Internetseite des MVZ PAN-Institutes Köln herangezogen werden. Hier können die Schülerinnen und Schüler recherchieren, welche Verfahren in dem Institut angeboten werden und wie diese Verfahren genau ablaufen. Hier werden u. a. auch die rechtlichen Grundlagen dargestellt, auf denen die Behandlungen beruhen. Die Schülerinnen und Schüler könnten die unterschiedlichen Behandlungsmethoden dem Plenum vorstellen und dabei erläutern, warum diese Methoden rechtlich abgesichert sind. Die ethischen Fragen werden hierbei weniger behandelt, können jedoch von den Schülerinnen und Schülern durch eigene Ideen thematisiert werden. Hier bietet es sich auch an zu thematisieren, weshalb die Zeugung eines „Drei-Eltern-Babys“ in Deutschland so nicht erlaubt wäre.

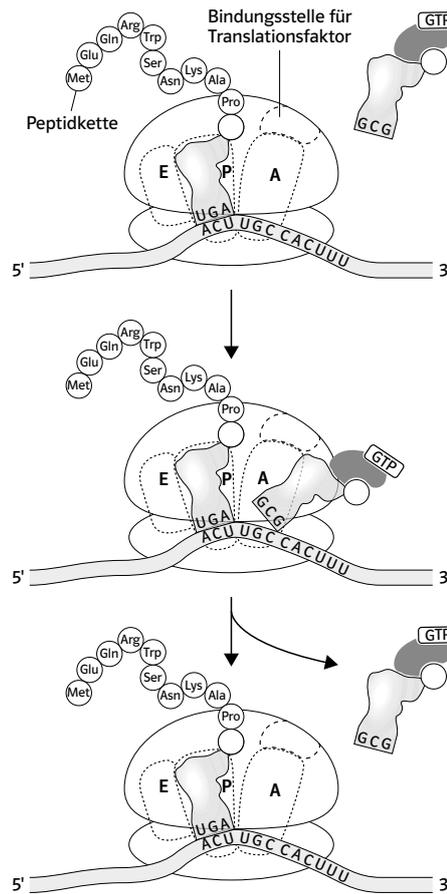
# Das Ribosom als Roboter: Die richtige t-RNA am richtigen Platz

Der Ablauf der Translation wurde am Modellbakterium *E. coli* genau untersucht. Besonders die hohe Geschwindigkeit von Aminosäureverknüpfungen — ca. 20 Aminosäuren in der Sekunde — und die geringe Fehlerrate — ca. 1 Einbaufehler pro 1000 eingebaute Aminosäuren — warfen Fragen auf.

Die t-RNA-Moleküle haben die Aufgabe, in einer Zelle die passenden Aminosäuren in der richtigen Reihenfolge zur m-RNA in den Ribosomen zu transportieren. Dies ist nur möglich durch die Hilfe von sogenannten „Translationsfaktoren“. Das sind Proteine, die entsprechend ihrer Beteiligung in den drei Schritten der Translation als Initiationsfaktoren (IF), als Elongationsfaktoren (EF) oder als Terminationsfaktoren (RF) bezeichnet werden. Sie fördern und dirigieren chemische Reaktionen zwischen allen beteiligten Molekülen im Ribosom.



1 Translation bei korrekter Basenpaarung



2 Translation bei falscher Basenpaarung

**Die drei t-RNA-Bindungsstellen im Ribosom**  
 A-Stelle: Aminoacylstelle, Acceptorstelle, Erkennungsort  
 P-Stelle: Peptidylstelle, Bindungsart  
 E-Stelle: Exitstelle, Ausgangsort

- 1 Ermitteln Sie mithilfe der Codesonne die möglichen Codons für die Aminosäuren der fertiggestellten Peptidkette (Abb. 1). Geben Sie auch die restlichen Aminosäuren gemäß der m-RNA an (Abb. 1 und 2).
- 2 Erläutern Sie den Ablauf der Translation bei korrekter Basenpaarung anhand der Darstellung (Abb. 1).
- 3 Beschreiben und erklären Sie den Ablauf der Translation bei falscher Basenpaarung (Abb. 2).

## ARBEITSBLATT

## Das Ribosom als Roboter: Die richtige t-RNA am richtigen Platz

### Lösungen

- 1 Codons: Met (AUG), Glu (GAA/G), Gln (CAA/G), Arg (CGA/G/C/U), Trp (UGG), Ser (UCA/G/C/U, AGC/U), Asn (AAC/U), Lys (AAA/G), Ala (GCA/G/C/U), Pro (CCA/G/CU)  
Aminosäuren für: ACU (Thr), UGC (Cys), CAC (His), UUU (Phe)
  
- 2 a) Die passende, beladene t-RNA gelangt an die A-Stelle des Ribosoms.  
b) Die t-RNA bindet komplementär mit ihrem Anticodon an das Codon der m-RNA. Der an der t-RNA zusätzlich befindliche Translationsfaktor EF 1 kann in der zugehörigen Bindungsstelle binden. Hier wird das am EF 1 gebundene GTP gespalten und der Komplex aus EF 1 und GDP wird abgegeben.  
c) Die t-RNA kann nun in Richtung der P-Stelle rotieren, wo die Peptidbindung zwischen den benachbarten Aminosäuren hergestellt wird.  
Ein anderer Translationsfaktor EF 2 bindet kurzzeitig im Ribosom, auch dieses GTP wird gespalten und der Komplex aus EF 2 und GDP wird abgegeben. Dadurch wird die Translokation ermöglicht. Das Ribosom wandert um ein Basentriplett weiter in Richtung 3'-Ende der m-RNA. Die mit der Peptidkette beladene t-RNA wechselt dabei aus der A-Stelle in die P-Stelle des Ribosoms. Die ehemals in der P-Stelle befindliche t-RNA ist nicht mehr beladen und befindet sich nun in der E-Stelle. Eine neue passende, beladene t-RNA gelangt an die A-Stelle des Ribosoms.
  
- 3 a) Eine nicht passende, beladene t-RNA gelangt an die A-Stelle des Ribosoms.  
b) Die t-RNA bindet mit ihrem Anticodon nur teilweise an das Codon der m-RNA. Da die 1. Base im Codon nicht komplementär zum Anticodon ist, gelangt die t-RNA räumlich nicht vollständig in die A-Stelle des Ribosoms. Der Translationsfaktor EF 1 kann nicht in seiner Bindestelle binden, sodass auch GTP nicht gespalten wird.  
b) Folglich wird die komplette unpassende t-RNA samt EF 1 und gebundenem GTP wieder entfernt.

### Zusatzinformation

Die Translationsfaktoren sind GTP-bindende Proteine, die durch Spaltung des GTP und Entfernen des Komplexes aus Translationsfaktor und GDP eine Konformationsänderung im Ribosom hervorrufen. Diese Veränderung bewirkt dann eine sogenannte Rotation, eine Verschiebung oder Wanderung des Ribosoms.

Translationsgeschwindigkeit bei Prokaryoten: 10 – 20 Aminosäuren/Sekunde

Translationsgeschwindigkeit bei Eukaryoten: 2 Aminosäuren/Sekunde

# CRISPR/Cas, bitte was?

EMMANUELLE CHARPENTIER und JENNIFER DOUDNA beobachteten im Labor, dass manche Bakterien erschaffen, Viren bzw. deren in ihre Zelle eingedrungene DNA schnell und erfolgreich abzuwehren. Aber wie ist dies möglich?

Zunächst wird wie üblich eingeschleuste Viren-DNA in die Bakterien-DNA eingebaut. Bei den wehrhaften Bakterien erfolgt dies aber in speziellen Bereichen der bakteriellen DNA, den CRISPR-Regionen. Diese Abschnitte bestehen aus kurzen Wiederholungen von Palindromen (man liest die Basen von vorne und von hinten gleich), die durch scheinbar beliebige Basenfolgen voneinander getrennt sind (sogenannte Spacer, s. Abb.1). Mittlerweile weiß man, dass es sich bei letzteren um eingebaute Fremd-DNA handelt. Im Englischen werden die Sequenz-Wiederholungen daher als „clustered regulatory interspaced short palindromic repeats“, kurz CRISPR, bezeichnet.

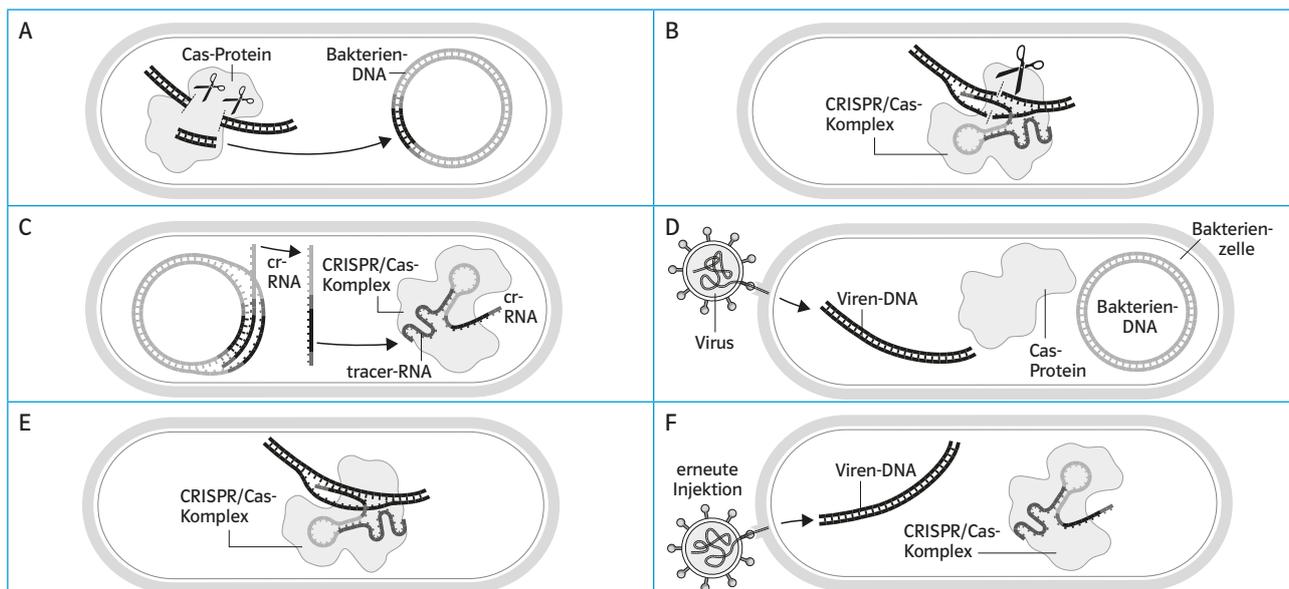
Bei der anschließenden Transkription in der Bakterienzelle, während der normalerweise Baupläne (m-RNAs) für Virus-Eiweiße hergestellt werden, wird aus der CRISPR-Region die CRISPR-RNA (cr-RNA) gebildet.

Palindrom 1	Spacer	Palindrom 2	Spacer
...AGGGTTGGGA	GCAC	CCAACC	CGTT...
...TCCCAACCCT	CGTG	GGTTGG	GCAA...

1 CRISPR-Region einer Bakterien-DNA

Diese enthält Informationen aus dem genetischen Material des Virus und des Bakteriums. Sie verknüpft sich mit der ebenfalls in der Bakterienzelle vorkommenden traser-RNA und bindet an das Cas9-Protein. Das Cas9-Protein findet sich in allen Zellen und besitzt enzymatische Eigenschaften, es kann DNA-Stränge entwinden und schneiden. Der gesamte CRISPR/Cas-Komplex hat mit der integrierten cr-RNA den komplementären Basenpaar-Schlüssel zur Viren-DNA. Gelangt nun dieselbe Viren-DNA noch einmal in die Zelle, startet ein Abwehrmechanismus. Der Komplex läuft die Viren-DNA entlang, bis er auf eine passende komplementäre Stelle trifft, dockt an und schneidet den Doppelstrang. Das Virus ist zerstört (Abb.2).

Inspiziert von diesem Mechanismus konnten im Labor künstliche RNA-Stränge hergestellt werden, die als Paket sowohl die traser-RNA als auch die cr-RNA enthalten. Dieses als Leit-RNA zusammengefasste Molekül funktioniert auch in Eukaryoten, was es besonders interessant macht. Dort können nach der CRISPR/Cas-Technik zielgenau Abschnitte einer DNA entfernt oder künstliche DNA-Abschnitte in die Zelle eingebracht werden.



2 CRISPR/Cas-System

- 1 Bringen Sie die Abbildungen zum CRISPR/Cas-System in die richtige Reihenfolge und geben Sie den Ablauf in eigenen Worten wieder.
- 2 In einigen Artikeln wird das Verfahren nur mit CRISPR abgekürzt. Beurteilen Sie, ob dies die Methode ebenfalls geeignet wiedergibt.

**ARBEITSBLATT****CRISPR/Cas, bitte was?****Lösungen**

- 1 Reihenfolge der Abbildungen D, A, C, F, E, B; Inhalt s. Informationstext.
- 2 Da dem enzymatischen Eiweiß Cas eine entscheidende Rolle bei dem Verfahren zukommt, ist die Bezeichnung CRISPR zu kurz gegriffen.

**Zusatzaufgabe****Auslöschen von Malaria?**

Gerade in der Bekämpfung von global verbreiteten Krankheiten wie der Malaria wird eine effektive Heilmethode seit langem herbeigesehnt, denn trotz Schutzmaßnahmen vor Insektenstichen der Anopheles-Mücke, die als einziger Vektor den Malariaerreger überträgt, sind über 200 Millionen Menschen infiziert. Trotz der Halbierung der durch Malaria verursachten Todesfälle in den letzten zehn Jahren, handelt es sich immer noch um etwa 400 000 Tote pro Jahr.

Gelangt der parasitäre Einzeller durch einen Stich in den menschlichen Blutkreislauf, schädigt er Leber- und rote Blutzellen. Der Körper reagiert mit Fieberschüben, Erbrechen sowie Kopf- und Gliederschmerzen. Werden die Symptome nicht als Malaria erkannt oder behandelt, kann der Zustand aufgrund der Blutunterversorgung wichtiger Organe lebensbedrohlich werden.

- 1 Der Genabschnitt, der für die Ausbildung der weiblichen Geschlechtsorgane von Anopheles-Mücken verantwortlich ist, ist bekannt. Eine Veränderung führt zur Sterilität. Skizzieren Sie ein Vorgehen, wie CRISPR/Cas bei der Malariabekämpfung eingesetzt werden könnte und diskutieren Sie mögliche positive und negative Auswirkungen.

**Lösung**

- 1 Aus dem bekannten Anopheles-Genabschnitt lässt sich eine komplementäre RNA herstellen. Diese kann im Labor mit einer tracer-RNA zusammengebracht und an Cas9 gebunden werden. Wird dieser Komplex den Mücken vor der Geschlechtsreife in die DNA eingebracht, können diese sich nicht mehr fortpflanzen.  
Für den Menschen ist es positiv, dass damit die Mückenpopulation und auch die Verbreitung des Malariaparasiten zurückgeht. Jedoch lassen sich einhergehende ökologische Folgen nicht abschätzen und eine Vielzahl der weiblichen Mücken zu erfassen ist schwierig, da sich die Veränderung nicht selbst in der Mückenpopulation ausbreitet, sondern sich die betroffenen Mücken nur nicht weiter fortpflanzen.