

CRISPR/Cas

BEGRIJPEN MET MODELLEN EN SIMULATIES

Beste docent,

Welkom bij de workshop *CRISPR/Cas begrijpen met modellen en simulaties*. We gaan de komende vijf kwartier vooral veel *doen*. Ik wil jullie kennis laten maken met een aantal activerende werkvormen rondom CRISPR/Cas. Jullie zullen de begrippen CRISPR en Cas9 vast al eens rond hebben horen zoemen, maar niet iedereen zal even goed op de hoogte zijn van het werkingsmechanisme en de toepassingen van CRISPR/Cas. Ik begin daarom met een korte presentatie over de CRISPR basics. Daarna gaan we aan de slag met de werkvormen zelf, waarbij de nadruk ligt op *het uitbeelden* van de desbetreffende processen.

Veel plezier!

Caspar Geraedts

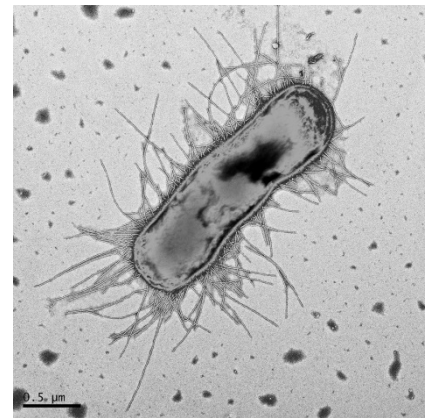


Colofon

Op dit lesmateriaal is de Creative Commons Naamsvermelding-Niet-commercieel-Gelijk delen 4.0 Nederland Licentie van toepassing (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.nl>). Het materiaal werd ontwikkeld door Caspar Geraedts (Vrije Universiteit, Amsterdam).

CRISPR/Cas in *E. coli*

We bevinden ons in een *E. coli* bacterie. De strook papier in het lokaal stelt het plasmide van de bacterie voor. Maar er dreigt gevaar: we worden geïnfecteerd door bacteriofagen (virussen). Gelukkig heeft *E. coli* een eigen afweersysteem: CRISPR/Cas. Op het plasmide zie je in kleur de CRISPR regio. Jullie gaan nu zelf uitbeelden hoe het enzym *Cas9* met behulp van CRISPR het virale DNA onschadelijk kan maken.



Figuur 1. *Escherichia coli*

uitvoering

stap 1. repeat RNA vouwen [individueel of per tweetal]

Pak één van de oranje streken RNA, en maak je eigen repeat RNA. Zoek de complementaire basen, vouw de hairpin en plak vast met plakband.

stap 2. spacer RNA binden aan DNA [per groepje]

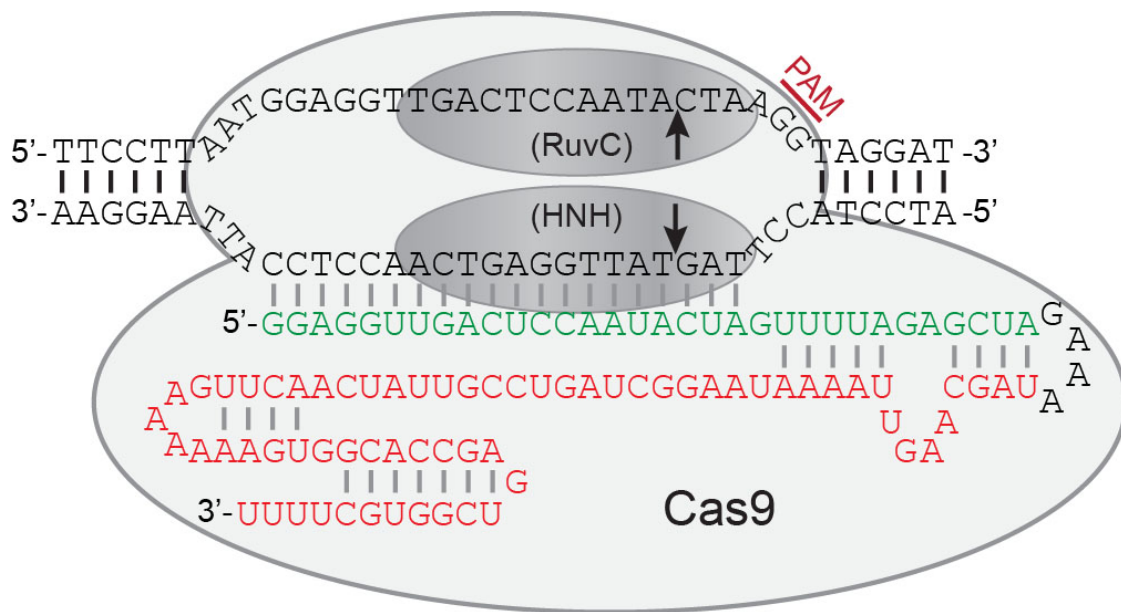
Bekijk het DNA van 'jullie' virus. De PAM's (*protospacer adjacent motifs*) zie je in het rood. Zoek in het virus-DNA naar het stuk DNA dat complementair is aan je spacer RNA (groen). Controleer of op de andere streng inderdaad een PAM ligt.

stap 3. Cas9 uitbeelden [per groepje]

Beeld uit hoe Cas9 aan het virus-DNA bindt en dat knipt. Het Cas9-enzym heeft vier 'domeinen' met elk een specifieke functie:

- | | |
|--------------------|---|
| REC domein | dit domein bindt aan het repeat RNA en zorgt ervoor dat het spacer RNA aan het DNA kan binden |
| PI domein | dit domein bindt aan een PAM op het virale DNA (5'-NGG-3' op de streng die niet aan het spacer RNA gebonden is) en verbreekt de waterstofbruggen in het DNA aan de 5'-zijde van het PAM |
| HNH domein | dit domein knipt de streng van het virale DNA die aan het spacer RNA gebonden is (precies drie nucleotiden verwijderd van het PAM) |
| RuvC domein | dit domein knipt de streng van het target DNA die <i>niet</i> aan het spacer RNA gebonden is (precies drie nucleotiden verwijderd van het PAM) |

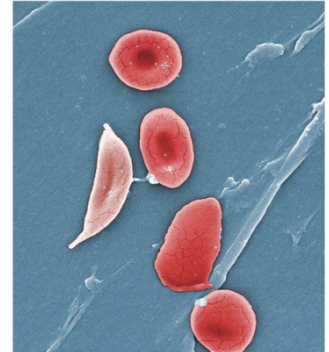
Er zijn dus vier personen nodig om één Cas9-eiwit uit te beelden. Verdeel de rollen binnen je groepje. De andere(n) binnen het groepje zijn de regisseur(s). Maak een foto waarop de vier domeinen en hun functies goed te zien zijn. Stuur deze op naar je docent.



Figuur 2. Een Cas9-RNA-complex gebonden aan zijn target DNA. Het target DNA (bijvoorbeeld viraal DNA) is weergegeven in zwart. Het CRISPR RNA (hier eigenlijk kunstmatig gRNA; zie volgende activiteit) is weergegeven in groen en bruin, waarbij de eerste 20 nucleotiden vanaf het 5'-uiteinde overeenkomen met de spacer in het target DNA. Bron: <https://web.science.uu.nl/developmentalbiology/boxem/CRISPR.html>.

genome editing met Cas9

Sinds enkele jaren gebruiken onderzoekers Cas9 om het DNA van andere organismen te manipuleren. Daarvoor wordt in plaats van crRNA een kort stukje synthetisch gRNA (guide RNA) gebruikt. Omdat Cas9 heel precies kan knippen, én je het gRNA elke nucleotidenvolgorde kunt geven die je maar wil, is genome editing met Cas9 breed inzetbaar en relatief eenvoudig en goedkoop. Onderzoekers zijn er in geslaagd om menselijke stamcellen met een puntmutatie in het gen dat codeert voor hemoglobine met behulp van Cas9 te repareren. Dat gebeurt in twee stappen: (a) het defecte gen op verschillende plaatsen knippen met Cas9, en (b) zorgen dat de cel het kapotte DNA weer repareert met een juist stukje DNA als template.



Figuur 3. Een puntmutatie in het gen voor hemoglobine veroorzaakt o.a. sikkelvormige rode bloedcellen.

uitvoering

stap 1. spacers (gRNA) ontwerpen

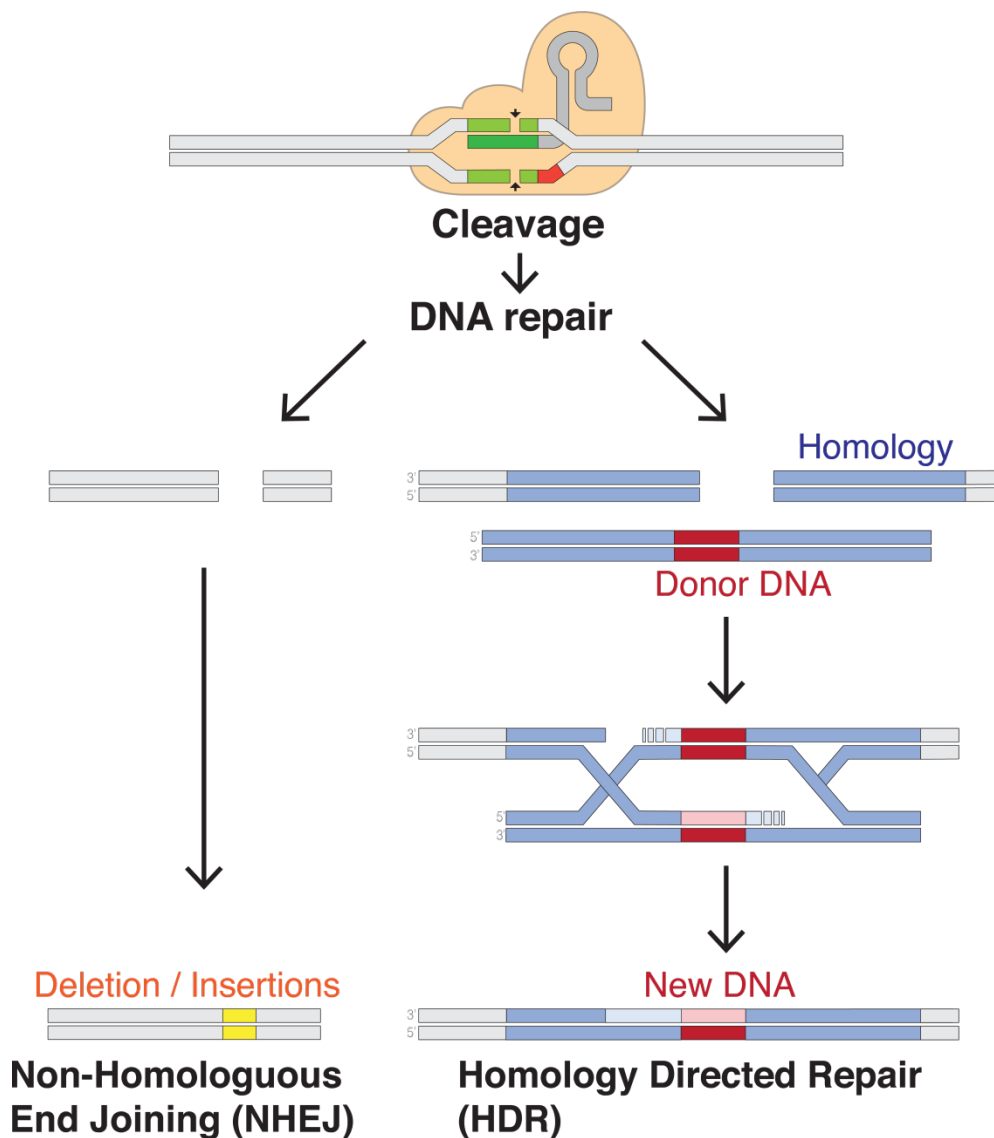
De bedoeling is om Cas9 op twee plaatsen in het gen te laten knippen, aan weerszijden van de puntmutatie. We hebben dus twee verschillende spacers nodig. Jullie krijgen voor deze opdracht werkblad met daarop een deel van de nucleotidenvolgorde van het gen voor hemoglobine. Op iedere tafel ligt ook een papieren model van hetzelfde DNA-fragment. De puntmutatie is op beide in kleur aangegeven.

- Zoek eerst de PAM's (omcirkel).
- Bedenk voor elke PAM waar RuvC en HNH dan zouden knippen (zet een streepje).
- Kies een goede combinatie van twee PAM's / knipplekken.
- Markeer of onderstreep tot slot de basenvolgorde van de twee bijbehorende spacers (van 20 nt) in de RNA-versie van het fragment.

stap 2. repareren [deze stap voeren we in deze workshop niet uit]

Een cel beschikt van nature over mechanismen om breuken in het DNA te repareren. Voor Cas9 zijn twee mechanismen belangrijk (zie figuur 4). De makkelijkste en snelste manier voor de cel zelf is *non-homologous end joining* (NHEJ), waarbij de twee uiteinden gewoon weer aan elkaar geplakt worden, vaak met insertie of deletie van enkele nucleotiden. Als er een homolog stukje DNA aanwezig is (bijvoorbeeld in de vorm van een homolog chromosoom), dan kan de cel dat homologe DNA als template gebruiken. Dat noem je *homology directed repair* (HDR). Als het doel is om een defect gen uit te schakelen, dan is knippen met Cas9 gevolgd door NHEJ vaak voldoende. Echter, voor precieze genome editing moet het HDR mechanisme in werking treden, en moet er dus een template aangeboden worden.

Bekijk de figuur hieronder. Beeld nu beide reparatiemechanismen uit met behulp van de het door Cas9 geknipte DNA, en het template DNA.



Figuur 4. Twee manieren waarop de cel breuken in het DNA kan repareren: non-homologous end joining en homology directed repair. Bron: Mariuswalter (CC BY-NC-SA).

gene drive met CRISPR/Cas

CRISPR/Cas kan ook ingezet worden om het genoom van een hele populatie (diploïde) organismen te veranderen. Dat gaat in een aantal stappen (zie figuur 6):

(a) een nieuw/aangepast gen wordt ingebracht in een klein aantal organismen, *gekoppeld* aan de genen die coderen voor Cas9 en het bijbehorende gRNA,

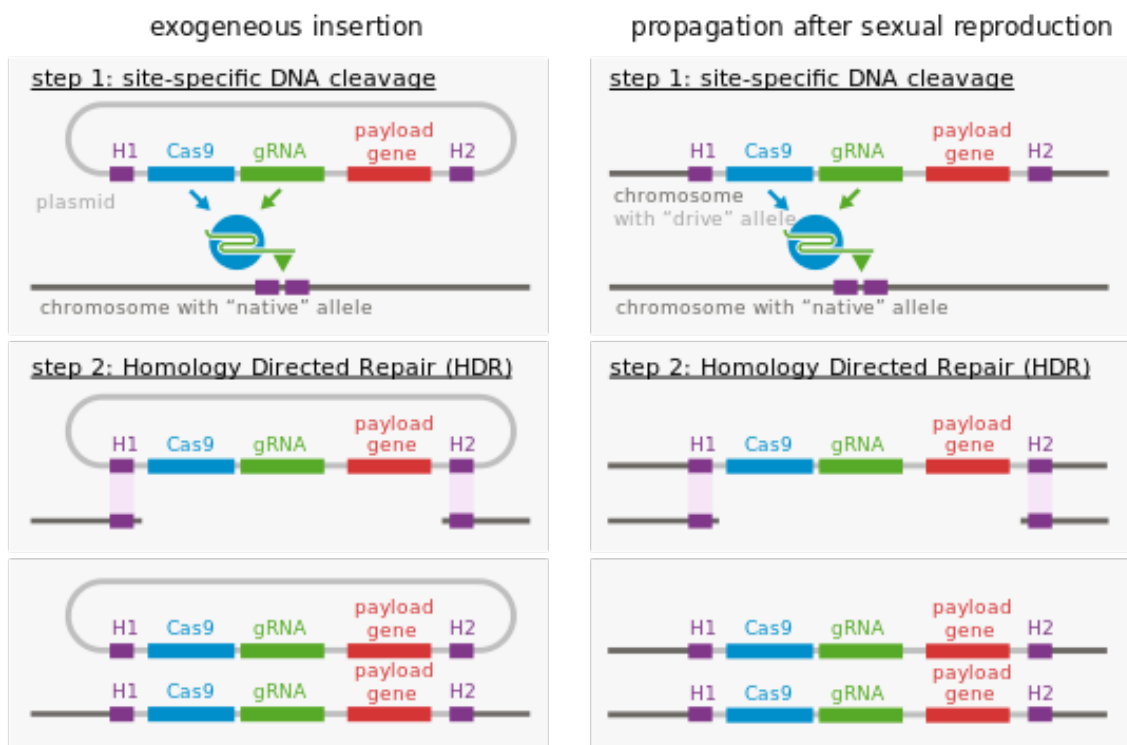
(b) de transgene individuen worden uitgezet in het natuurlijke verspreidingsgebied,

(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.



Figuur 5. *Anopheles gambiae*, de belangrijkste vector van malaria op het Afrikaanse continent.



Figuur 6. Schematische weergave van het mechanisme van gene drive met behulp van CRISPR/Cas. Bron: Thomas Julou (CC BY-NC-SA).

uitvoering

1. We gaan met de hele groep uitbeelden hoe we met behulp van CRISPR/Cas het genoom van een hele populatie kunnen veranderen.

oefenen (als *Hardy-Weinberg met Lego* van Gee van Duin, NIBI-conferentie 2006)

2. Per persoon krijg je twee Lego-blokjes: die stellen twee homologe stukjes DNA, bijvoorbeeld een genenpaar, voor. 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*

3. 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 de genen 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*

4. 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.

bijlage 1 | toelichting CRISPR/Cas9 in *E. coli*

voorbereiding

1. Print het materiaal voor de plasmide. De plasmide dient alleen ter ondersteuning van de uitleg; deze kun je dus meerdere keren gebruiken. Om het (visueel) duidelijker te maken print je de verschillende delen van de plasmide op gekleurd papier (A4). Gebruik de volgende kleuren en aantallen:

- het Cas9 gen op lichtblauw/paars papier (1 keer)
- repeat DNA deel A en deel B op geel/oranje papier (elk 2 keer)
- spacer DNA alfa, bèta en gamma-virus op lichtgroen papier (1 keer)
- spacer DNA delta, epsilon en omega-virus op lichtgroen papier (1 keer)
- overig DNA op wit papier (2 keer)

Plak van het repeat DNA de delen A en B aan elkaar (het 3'-einde van A gaat aan 5'-einde van B). Knip het repeat DNA en de overige delen vervolgens los langs de stippellijntjes. Maak dan één streng/plasmide door de fragmenten in de onderstaande volgorde aan elkaar te plakken:

vier stukken overig DNA – vier stukken Cas9 gen – repeat A+B – spacer alfa-virus – repeat A+B – spacer bèta-virus – repeat A+B – spacer gamma-virus – repeat A+B – spacer delta-virus – repeat A+B – spacer epsilon-virus – repeat A+B – spacer omega-virus – repeat A+B – vier stukken overig DNA

De spacers voor het delta, epsilon en omega-virus kun je eventueel weglaten, omdat deze virussen bij het uitbeelden verder geen rol spelen. Ook kun je (door meer 'overig DNA' in te voegen) de uiteinden van de plasmide met elkaar verbinden zodat echt een cirkelvormig model ontstaat.

2. Print dan het materiaal voor de leerlingen, op wit papier maar wel in kleur. Zelf print ik alles op A3, m.u.v. de rolkaartjes (en de plasmide). Voor stap 1 (repeat RNA vouwen) – ga ik uit van één exemplaar per leerling, al kun je leerlingen natuurlijk ook in tweetallen laten werken. Voor stap 2 (spacer RNA binden aan DNA) en stap 3 (Cas9 uitbeelden) ga ik uit van groepjes van vijf (of evt. vier of zes) leerlingen. Voor een klassenset (30 leerlingen) print je dan:

- repeat RNA deel A en deel B (elk 6 keer)
- spacer RNA (elk 2 keer)
- DNA alfa, bèta en gamma-virus (elk 2 keer)
- rolkaartjes (A4) (6 keer)
- werking Cas9 schematisch (6 keer)
- werking Cas9 schematisch (in DNA font) (6 keer)

Plak van het repeat RNA de delen A en B aan elkaar. Om het helemaal netjes te doen knip je eerst de witranden weg. Knip daarna de individuele strengen repeat RNA los. Knip ook de strengen spacer RNA los (in ieder geval die van het alfa, bèta en gamma-

virus; de rest kan in principe weggegooid). Maak tenslotte van elk stuk (viraal) DNA één streng door te knippen langs de stippellijnen en de drie fragmenten aan elkaar te plakken.

3. Hang de plasmide op in de klas, en geef elk groepje het volgende materiaal:

- een streng virus DNA (alfa, bèta of gamma)
- een streng van het bijbehorende spacer RNA (alfa, bèta of gamma)
- rolkaartjes
- twee scharen
- een rol plakband
- (voor elke leerling) een streng repeat RNA

aanwijzingen

Wissel in je les af tussen stukjes uitleg en het uitbeelden (in drie stappen) door de leerlingen. Gebruik de PowerPoint eventueel als leidraad.

1. Bij stap 1 (*repeat RNA vouwen*) gaan de leerlingen op zoek naar de lus (hairpin) in het RNA. Door de strook papier te vouwen en heen en weer te bewegen vinden ze de complementaire basen meestal redelijk snel. Laat de leerlingen de complementaire delen aan elkaar plakken met plakband.

2. Wijs de leerlingen na stap 1 op het feit dat het repeat RNA in werkelijkheid langer is (zie ook de afbeeldingen *werking Cas9 schematisch*). Uit praktische overwegingen is hier gekozen voor een kortere sequentie met één duidelijke lus.

3. Bij stap 2 (*spacer RNA binden aan DNA virus*) is het goed om aan te geven dat de in het rood aangegeven PAM's gewoon normale nucleotiden zijn. Alle sequenties met patroon 5'-NGG-3' noem je een PAM omdat ze aan het PI-domein van het Cas9-eiwit (kunnen) binden. Net naast het stuk DNA dat aan de spacer bindt bevindt zich per definitie een PAM, maar het is niet zo dat bij alle PAM's in het virale DNA verschillende spacers voorkomen.

4. Bij stap 3 (*Cas9 uitbeelden*) is het de bedoeling dat de leerlingen met de stroken papier, de scharen en het plakband de werking van het Cas9-enzym uitbeelden (en daar bijv. een foto van maken). Laat de leerlingen de spacer en één van de repeat RNA's aan elkaar vastplakken. Laat de leerlingen ook de twee DNA-strengen in het virus-DNA losknippen, zodat de spacer aan de juiste streng geplakt kan worden.

5. De afbeelding *werking Cas9 schematisch* wordt bij stap 3 als voorbeeld gebruikt. Van deze afbeelding bestaan twee versies: één versie afkomstig van Wikipedia, en één versie die daarop gebaseerd is, maar is opgemaakt met de nucleotidenplaatjes van de stempelset. Wijs de leerlingen erop dat de nucleotidenvolgorde in het DNA en spacer RNA op deze afbeeldingen niet overeenkomen met één van de virussen (alfa, bèta of gamma) van de leerlingen.

aanpassingen/uitbreidingen

1. Je kunt bovenstaande opdracht meer gewicht geven door leerlingen (individueel of per groep) te vragen hun foto te voorzien van een bijschrift, en daarbij de verschillende onderdelen (spacer RNA, repeat RNA, DNA, PAM, functionele domeinen) aan te wijzen. De bewerkte foto's kunnen vervolgens worden beoordeeld (door de docent of door medeleerlingen) en besproken in de klas.
2. Voeg eventueel een wedstrijdelement toe door te benadrukken dat de bacterie maar beperkt tijd heeft om het virale DNA onschadelijk te maken voordat het zich innestelt in de plasmide.

nabespreking

1. Ga bij de nabespreking in op de leerdoelen hieronder. Wijs de leerlingen ook op de enorme diversiteit aan virussen die op de aarde voorkomt, en leg uit dat een groot deel van deze virussen een bacterie als gastheer heeft.
2. Bespreek de verschillen en overeenkomsten tussen het bacteriële afweersysteem en ons eigen immuunsysteem (in hoeverre zijn de spacers in het plasmide bijvoorbeeld analoog aan onze geheugencellen?). Ook kan een vergelijking gemaakt worden met processen als RNA interferentie die van nature in onze cellen plaatsvinden.
3. Vraag de leerlingen of ze kunnen bedenken wat de functie is van de PAM/PI-controle. Of anders geformuleerd: een spacer van 20nt is al zeer specifiek, dus waarom is het CRISPR/Cas-mechanisme zó geëvolueerd dat de aanwezigheid van nog een sequentie van 3nt net naast de spacer (de PAM dus) voorwaardelijk is voor de werking van Cas9? De reden hiervoor is natuurlijk dat zonder PAM/PI-controle, Cas9 (in combinatie met het spacer RNA) in het DNA van *E. coli* zelf zou knippen.

doelen

Leerlingen kunnen in grote lijnen beschrijven hoe het CRISPR/Cas systeem bij bacteriën functioneert als afweermechanisme tegen indringing van bacteriofagen.

Leerlingen kunnen aangeven welke functionele domeinen het Cas9 enzym heeft, en hoe het Cas9-RNA-complex ervoor zorgt dat het virale DNA wordt genikt.

Leerlingen kunnen overeenkomsten en verschillen aangeven tussen CRISPR/Cas (dat op moleculair niveau werkt) en ons eigen immuunsysteem (dat op cellulair niveau werkt).

bijlage 2 | toelichting genome editing met Cas9

voorbereiding

1. Print voor alle leerlingen (of per tweetal) een werkblad, bij voorkeur in kleur.
2. Print (en knip en plak) eventueel ook een aantal stroken papieren hemoglobine. Voor de uitvoering van deze activiteit is dat niet strikt noodzakelijk.

aanwijzingen

1. Bij deze activiteit gaat het er met name om dat de leerlingen zich realiseren dat je eenvoudig door het kiezen/ontwerpen van spacers, Cas9 heel precies in het DNA kunt laten knippen. Er moet een combinatie van twee spacers worden gevonden die zorgt voor een breuk/knip aan weerszijden van de gegeven puntmutatie. Laat de leerlingen de instructies op het werkblad stap voor stap volgen.
2. Op slide 19 in de PowerPoint wordt per PAM aangegeven waar Cas9 zou knippen. De streepjes staan maar aan één kant (bij de streng waar ook de PAM ligt), maar Cas9 knipt in werkelijkheid natuurlijk beide strengen (*blunt ends*).
3. Op slide 20 in de PowerPoint staan in groen vier spacers weergegeven, waarvan er twee zorgen voor een knip 'links' van de puntmutatie (de bovenste en de derde van boven), en twee voor een knip 'rechts' van de puntmutatie (de tweede en de vierde van boven). Spacers die gedeeltelijk buiten het getoonde fragment zouden vallen laten we hier buiten beschouwing.
4. De vier spacers op slide 20 leveren in principe vier mogelijke combinaties/paren op. De combinatie van de tweede en derde van boven kan echter niet gebruikt worden omdat Cas9 dan in de PAM van de ander zou knippen.

nabespreking

Ga bij de nabespreking in op de leerdoelen hieronder. Daarnaast kan besproken worden op welke andere manieren met behulp van Cas9 kan worden ingegrepen in het genoom of de genexpressie van een organisme (zie de bronnen op de laatste pagina van dit boekje).

doelen

Leerlingen kunnen in grote lijnen beschrijven hoe Cas9 gebruikt kan worden om in te grijpen in het genoom (of de genexpressie) van organismen.

Leerlingen kunnen aangeven wat de voordelen zijn van Cas9 ten opzichte van andere eiwitten die in de biotechnologie gebruikt worden om DNA te knippen (zoals restrictie-enzymen).

Leerlingen kunnen uitleggen waarom bij de synthese van het gRNA rekening gehouden moet worden met het voorkomen van een PAM op het target DNA.

Leerlingen kunnen in grote lijnen beschrijven hoe de reparatiemechanismen non-homologous end joining en homology directed repair verlopen.

bijlage 3 | gene drive met CRISPR/Cas

voorbereiding

Voor één klas (van 30 leerlingen) heb je de volgende aantallen en kleuren Lego-blokjes nodig (bijv. te bestellen via www.bouwsteenwinkel.nl):

Lego-blokjes (2x2 of anders), in de volgende kleuren:

- 120 wit
- 60 rood
- 60 blauw
- 60 groen

Voor het derde scenario (dochterloze muizen) kun je roze en lichtblauwe 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).

nabespreking

1. Ga bij de nabespreking in op het overkoepelende leerdoel hieronder. Er zijn – naar aanleiding van de oefenronde – natuurlijk al diverse mogelijkheden om allerlei begrippen uit de populatiegenetica te bespreken. Klopt de genotypenverdeling met de verdeling die door de wet van Hardy-Weinberg voorspeld wordt? Werd aan alle voorwaarden voldaan? Hoe kun je met dit model mutaties, gene flow of het bottleneck effect simuleren?
2. Naar aanleiding van de rondes mét Cas9 zou je erop kunnen wijzen dat inteelt of een verminderde fitness de verspreiding van Cas9 (en het gen dat je wilt inbrengen) kunnen belemmeren.
3. Tenslotte kan ingegaan worden op de vele ethische aspecten die bij gene drive een rol spelen.

doelen

Leerlingen ervaren hoe met behulp van Cas9 binnen relatief korte tijd het genoom van een hele populatie kan veranderen, door de Mendeliaanse genetica te manipuleren.

nawoord

De werkvormen in deze workshop gaan niet alleen over hetzelfde onderwerp; ze zijn ook grotendeels gebaseerd op dezelfde didactische principes. Afgelopen jaren gaven wij workshops over het zichtbaar maken van voeding en vertering (2015), hormonale en neurale regulatie (2016) en fotosynthese en dissimilatie (2017). Binnen dezelfde 'traditie' vallen wat ons betreft de stempelset DNA (Caspar Geraedts en John Huizinga, NIBI 2014, 2015) en allerlei werkvormen die in de loop der jaren door Gee van Duin werden ontwikkeld en gepresenteerd. En er zijn (veel) meer voorbeelden. Kenmerkend voor genoemde werkvormen is dat steeds tastbare objecten (LEGO, knutselmateriaal, het eigen lijf, ...) gebruikt worden om biologische structuren voor te stellen, die door leerlingen worden gehanteerd, bewogen en/of gemanipuleerd. Zo wordt een (meestal complex) biologisch proces uitgebeeld. Leerlingen zijn geen toeschouwer, maar echt onderdeel van het model (ze vervullen bijvoorbeeld de rol van een bepaald enzym). We zouden deze werkvormen *uitbeeldpractica* kunnen noemen. Op de Vrije Universiteit Amsterdam is Caspar onlangs een promotieonderzoek gestart naar de specifieke kenmerken en de effectiviteit van zulke uitbeeldpractica. In het kader van dat onderzoek is een docentontwikkelteam gestart met als doel te onderzoeken (a) of uit bestaande good practices van uitbeeldpractica algemene ontwerpprincipes gedestilleerd kunnen worden, en (b) of uitgaande van die ontwerpprincipes weer nieuwe practica kunnen worden ontwikkeld. Als je het leuk vindt om hier meer over te weten of mee te denken, neem vooral contact op (c.l.geraedts@vu.nl).

verder lezen/kijken over CRISPR/Cas...

Voor meer informatie over CRISPR zie de URL hieronder (en andere pagina's op dezelfde website): <http://www.addgene.org/crispr/guide/>

Er zijn veel goede, korte video's te vinden die beschrijven wat je met CRISPR/Cas allemaal kan. De meeste van deze video's gaan echter niet echt in op het precieze werkingsmechanisme. De volgende video's zijn visueel wat minder aantrekkelijk maar gaan wat meer de diepte in:

<https://www.youtube.com/watch?v=TdBAHexVYzc> (Jennifer Doudna: eenvoudig)

<https://www.youtube.com/watch?v=SuAXDVBt7kQ> (Jennifer Doudna: complexer)

<https://www.youtube.com/watch?v=1BXYSGepx7Q> (Ellen Jorgensen: maatschappelijk)