



Hur fungerar en gendrivare?

En praktisk övning

Kan myggor utrotas
med hjälp av gendri-
vare? Bildkälla:
<https://pixabay.com>

CRISPR-Cas9-tekniken har på kort tid fått enormt genomslag i forskarvärlden och det har skrivits mycket i media om metoden och dess möjligheter. CRISPR-Cas9 är en metod som förenklar processen att modifiera genomet och möjligheterna att ändra egenskaper är nu enklare än någonsin.

Enligt de mendelska ärftlighetslagarna kommer en viss allel att föras vidare till 50 procent av avkomman. Men vissa DNA-sekvenser har utvecklat en förmåga att öka sina chanser till nedärvning. *Gendrivare* är den term som används för alla processer, naturliga eller designade, som resulterar i att en viss allel i en organism ärvs i större utsträckning än förväntat. En gendrivare har förmågan att sätta in en kopia av sig själv på en vald plats i genomet och på det viset sprida sig genom många generationer till alla individer i en population. Gendrivare fungerar därför bara på organismer som förökar sig sexuellt eftersom det behövs två uppsättningar av samma kromosom för att gendrivaren ska kunna kopiera in sig själv. Med CRISPR-Cas9-tekniken har det blivit möjligt att enkelt konstruera konstgjorda gendrivare, något som testats på bland annat myggor.

Gendrivare kan fungera på olika sätt, beroende på hur de regleras – till exempel genom att välja en viss slags promotor. En så kallad *standardgendrivare* är alltid aktiv och alla somatiska celler i organismen blir homozygota för den aktuella sekvensen. En annan form av gendrivare aktiveras endast vid meiosen, så kallad *meiosaktivierad gendrivare*. Då kan individen vara heterozygot för gendrivaren i de somatiska cellerna men alla könsceller kommer att bära på sekvensen. Det finns stora förhoppningar, men samtidigt även farhågor, för att CRISPR-Cas9-tekniken tillsammans med gendrivare snabbt ska ge de förändringar man hoppas kunna skapa. Än så länge testas gendrivare bara i laboratoriemiljö.

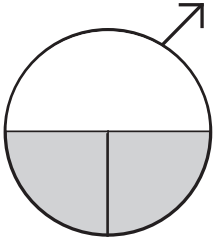


Bilden till vänster visar en aga padda, *Bufo marinus*. Kartan ovan visar paddans utbredning; den blå färgen är dess naturliga utbredning och den röda färgen är där paddan introducerats och spridits. Bildkälla: <https://commons.wikimedia.org>



Uppgift

Syftet med denna övning är att du ska få en förståelse för hur en gen ärvs vidare till nästa generation och förstå skillnaden mellan Mendelsk nedärvning och hur en individ med en modifierad gen tillsammans med en gendrivare kan effektivisera genspridning.



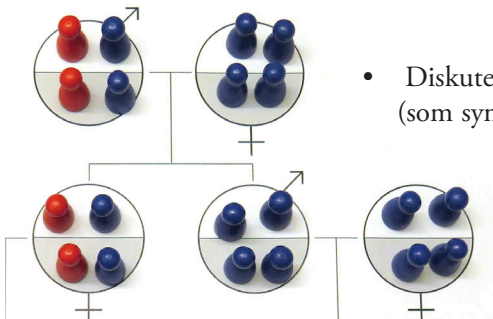
Varje individ symboliseras med en cirkel som visar kön. Den övre halvan av cirkeln utgör de somatiska cellerna och den nedre halvan könscellerna.

Tillvägagångssätt

Jobba gärna i par. Ni behöver ett (eller flera) A3-ark med en mall som visar individer från flera generationer, ett s.k. generationsschema. Varje cirkel på mallen symboliserar en individ. Den övre halvan av cirkeln motsvarar de somatiska cellerna med dubbel uppsättning av kromosomer och den nedre halvan av cirkeln motsvarar de två möjliga uppsättningarna av alleler i könscellerna. Generna symboliseras av spelpjäser, klossar, lego eller pappersbitar i minst två olika färger. Om ni inte har tillgång till detta kan ni istället använda er av färgpennor (i två olika färger). För varje individ ska ni fundera på vilka två könsceller som är möjliga och klura ut hur nästa generations genuppsättning blir och vilka alleler de i sin tur kan föra vidare till nästa generation.

1. Börja med att fylla i mallen med Mendelsk nedärvning, vilket innebär att en allel förs vidare med 50% sannolikhet. Välj en färg för vildtypen (den ursprungliga allelen) och en annan färg för den nya genen som är modifierad. En individ i den första generationen (P) är heterozygot för den allel ni ska följa. Den andra individen är homozygot för den allel som är ursprunglig, d v s inte modifierad. Placera ut spelpjäser/klossar eller använd färgpennor för att visa de rätta kombinationerna. Fundera på vilka könsceller som är möjliga och fortsätt fyll i för alla individer.

Obs! Alla individer som kommer in utifrån är homozygota med den ursprungliga (vildtyp) allelen. Notera resultatet i den fjärde generationen (F3).



- Diskutera och bestäm er för en organism och en egenskap som ni vill förändra (som symboliseras i exemplet av den gen som är modifierad). Hur tror ni att individer med den modifierade allelen kommer att klara sig i jämförelse med andra individer i samma population?
- Vad betyder begreppet fitness? Förklara hur en individs fitness kan påverka spridningen av en viss gen i en population.

Om du har fler A3-ark och tillräckligt många klossar/spelbjäser kan ni spara det ni gjorde i uppgift 1 som jämförelse.

2. Nu ska ni visa på hur en standardgendrivare sprids. Eftersom standardgendrivaren kopierar sig själv och är ständigt påslagen finns denna allel alltid i två uppsättningar. Den individ i första generationen (P) som är genmodifierad är alltså homozygot för den modifierade eller tillförda genen. Välj en annan färg för vildtypsallelen. Alla individer som kommer in utifrån är homozygota för vildtypsallelen. Fundera på vilka könsceller som är möjliga och fortsätt fyll i för alla individer.

- Hur blir resultaten i generation 4 (F3)? Jämför med resultatet från uppgift 1.

På samma sätt som ni gjorde efter uppgift 1, spara resultatet om möjligt.



3. En förhoppning med gendrivare är att utrota vissa parasiter som orsakar allvarliga sjukdomar och även död hos människan. En sådan allvarlig sjukdom är malaria. Även andra sjukdomar, såsom denguefeber och zikaviruset sprids med myggor som för över parasiten när myggan suger blod. Om dessa myggor skulle kunna utrotas så skulle mycket lidande förhindras. Ett sätt att göra detta på skulle vara att använda sig av en gendrivare som endast är aktiv vid meiosen, d v s när könscellerna bildas. Genen som förs in är en gen som orsakar sterilitet hos honorna (det är honorna som suger blod och därmed för över smittan). Honan blir endast steril då den är homozygot för denna allel, vilket innebär att honorna som är heterozygota för sterilitet i sina somatiska celler, men har könsceller som är homozygota för egenskapen inte är sterila och kan föra vidare egenskapen.

Börja med att ge honan i P-generationen en allel som orsakar sterilitet hos honorna och den andra allelen som är av vildtyp. Den andra individen är homozygot för vildtypen.

- Vad händer när könscellerna ska bildas? Vad kommer föras vidare till nästa generation? Fortsätt fylla i hela arket. Hur ser det ut i F3-generationen?
- Om vi hade överfört genen för sterilitet med en standardgendrivare, hur hade resultatet skiljt sig? Varför tror ni att forskarna gör försök med en meiosaktiverad gendrivare?

Fler frågor att fundera på

- Gendrivare fungerar inte på bakterier, varför är det så? Gendrivare skulle heller inte vara lämpligt att använda på oss människor för att föra in en nya egenskaper, varför?
- Diskutera möjligheter och risker med dessa metoder. Ge exempel där ni kan tänka er att gendrivare skulle göra stor nytta. Och diskutera andra exempel där ni anser att gendrivare är för stor risk.
- Genförändringar som är införda med hjälp av gendrivare kan backas eller återställas genom att införa en ny gendrivare som byter ut den första gendrivaren. Fundera på situationer då det kan behövas.

Lär dig mer om gendrivare och CRISPR-Cas9

Text om gendrivare från Forskning och Framsteg:

<http://fof.se/tidning/2015/10/artikel/nu-kan-vi-styra-over-domedagsgenen>

Artikel från Gentekniknämnden:

<http://www.genteknik.se/Bazment/1061.aspx>

Artikel från DN som beskriver tillämpningar av gendrivare:

<http://www.dn.se/nyheter/vetenskap/sjalviska-gener-ger-ny-makt-over-naturen/>

Artikel på engelska som beskriver gendrivare och CRISPR översiktligt:

<https://blogs.scientificamerican.com/guest-blog/gene-drives-and-crispr-could-revolutionize-ecosystem-management/>

Artikel på engelska som tar upp fördjupande detaljer: <https://www.sciencenews.org/article/gene-drives-spread-their-wings?mode=pick&context=170>

Ted talks, Jennifer Kahn berättar om möjligheter och risker med gendrivare:

https://www.ted.com/talks/jennifer_kahn_gene_editing_can_now_change_an_entire_species_forever?language=sv

Ted talks, Jennifer Doudna är genetiker och en av de som ligger bakom den nya CRISPR-Cas 9 tekniken:

https://www.ted.com/talks/jennifer_doudna_we_can_now_edit_our_dna_but_let_s_do_it_wisely?language=sv